

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Spravato 28 mg pršilo za nos, raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En nosni pršilnik vsebuje esketaminijev klorid v količini, ki ustreza 28 mg esketamina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

pršilo za nos, raztopina
bistra brezbarvna vodna raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Spravato je v kombinaciji s selektivnim zaviralcem ponovnega privzema serotonina (SSRI) ali z zaviralcem privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) indicirano za odrasle, z na zdravljenje neodzivno veliko depresivno motnjo, ki se pri trenutno prisotni zmerni do hudi depresivni epizodi niso odzvali na najmanj dva različna režima zdravljenja z antidepresivi.

Zdravilo Spravato je ob sočasnem zdravljenju s peroralnimi antidepresivi indicirano za akutno kratkotrajno zdravljenje, kadar je po klinični presoji nujno hitro zmanjšanje simptomov depresije (nujna psihiatrična pomoč) pri odraslih bolnikih z zmerno do hudo epizodo velike depresivne motnje .

Za opis proučevane populacije bolnikov glejte poglavje 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odločitev o tem, ali je bolniku primerno predpisati zdravilo Spravato ali ne, mora sprejeti psihiater.

Zdravilo Spravato je namenjeno samoapliciranju. Bolnik si zdravilo aplicira sam pod neposrednim nadzorom zdravstvenega delavca.

Vsak obisk za prejem zdravila obsega odmerjanje zdravila Spravato v nos in obdobje opazovanja po odmerjanju. Tako odmerjanje zdravila kot opazovanje po odmerjanju zdravila Spravato je treba izvajati v ustreznem kliničnem okolju.

Pregled bolnika pred aplikacijo

Pred aplikacijo zdravila Spravato je treba bolniku izmeriti krvni tlak.

Če je izhodiščni krvni tlak pri bolniku zvišan, je treba pretehtati tveganje za kratkotrajno zvišanje krvnega tlaka in koristi zdravljenja z zdravilom Spravato (glejte poglavje 4.4). Če zvišanje krvnega ali intrakranialnega tlaka za bolnika pomeni resno tveganje, bolnik ne sme prejeti zdravila Spravato (glejte poglavje 4.3).

Akutno, kratkotrajno zdravljenje v primeru nujne psihiatrične pomoči zaradi velike depresivne motnje
Priporočeno odmerjanje zdravila Spravato za odrasle bolnike (< 65 let) je 84 mg dvakrat na teden 4 tedne. Zmanjševanje odmerka na 56 mg naj temelji na prenašanju. Po 4 tednih zdravljenja z zdravilom Spravato je treba nadaljevati zdravljenje s peroralnimi antidepresivi po klinični presoji.

Pri teh bolnikih je zdravljenje z zdravilom Spravato potrebno vključiti v načrt celostne klinične obravnave.

Priporočila glede uživanja hrane in pijače pred aplikacijo

Pri nekaterih bolnikih po aplikaciji zdravila Spravato lahko pride do navzee in bruhanja, zato je treba bolnike opozoriti, naj najmanj 2 uri pred aplikacijo ne uživajo hrane in najmanj 30 minut pred aplikacijo ne pijejo nobene pijače (glejte poglavje 4.8).

Intranazalni kortikosteroidi in nosni dekonjestivi

Bolnikom, ki potrebujejo odmerek intranazalnega kortikosteroida ali nosnega dekonjestiva na dan prejema zdravila Spravato, je treba naročiti, naj si teh zdravil ne aplicirajo v roku ene ure pred aplikacijo zdravila Spravato.

Izpuščeni pregled(i)

Bolniki, ki so v prvih 4 tednih zdravljenja izpustili enega ali več pregledov pri zdravniku, naj zdravljenje nadaljujejo po trenutnem razporedu odmerjanja.

Pri bolnikih, ki imajo na zdravljenje neodzivno veliko depresivno motnjo in izpustijo enega ali več pregledov pri zdravniku v vzdrževalni fazi zdravljenja in se jim simptomi depresije poslabšajo, po klinični presoji razmislite o ponovni uvedbi prejšnjega razporeda odmerjanja (glejte preglednici 1 in 2).

Posebne skupine bolnikov

Starostniki (stari 65 let in starejši)

Pri starejših bolnikih je začetni odmerek zdravila Spravato za na zdravljenje neodzivno veliko depresivno motnjo 28 mg esketamina (na 1. dan, začetni odmerek, glejte preglednico 2 zgoraj). Nadaljnje odmerke je treba povečevati postopno, v korakih po 28 mg do odmerka 56 mg ali 84 mg na osnovi učinkovitosti in prenašanja.

Uporabe zdravila Spravato pri starostnikih za akutno kratkotrajno zdravljenje v primeru nujne psihiatrične pomoči zaradi velike depresivne motnje niso proučevali.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago (Child-Pugh razreda A) ali zmerno (Child-Pugh razreda B) okvaro jeter prilagajanje odmerjanja ni potrebno, vendar je pri bolnikih z zmerno okvaro jeter pri apliciranju največjega odmerka 84 mg potrebna previdnost.

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh razreda C) uporabe zdravila Spravato niso proučili. Uporaba pri tej skupini bolnikov ni priporočena (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago do hudo okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno. Bolnikov na dializnem zdravljenju niso proučevali.

Bolniki japonskega in kitajskega porekla z na zdravljenje neodzivno veliko depresivno motnjo

Pri japonskih in kitajskih bolnikih so učinkovitost zdravila Spravato proučevali, niso pa je potrdili (glejte poglavje 5.1).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Spravato pri pediatričnih bolnikih, starih 17 let ali manj, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. Uporaba zdravila Spravato pri otrocih, mlajših od 7 let, ni smiselna.

Način uporabe

Zdravilo Spravato je samo za nazalno uporabo. Nosni pršilnik je medicinski pripomoček za enkratno uporabo, s katerim je mogoče aplicirati skupno 28 mg esketamina z dvema vpihoma (en vpih v vsako nosnico). Da ne bi sprostiti zdravila v prazno, pršilnika ne poskušajte sprožiti pred dejansko uporabo. Zdravilo je namenjeno apliciranju, ki ga izvede bolnik sam pod nadzorom zdravstvenega delavca in pri tem uporabi 1 pršilnik (za odmerek 28 mg), 2 pršilnika (za odmerek 56 mg) ali 3 pršilnike (za odmerek 84 mg), po uporabi pršilnika pa mora pred uporabo naslednjega 5 minut počivati.

Kihanje po odmerjanju

Če takoj po odmerjanju zdravila bolnik kiha, naj vpiha ne nadomešča z uporabo novega pršilnika.

Dva zaporedna vpiha v isto nosnico

Če pride do odmerjanja dveh vpihov zaporedoma v isto nosnico, naj bolnik vpiha ne nadomešča z uporabo novega pršilnika.

Pri prekinitvi zdravljenja z zdravilom Spravato postopno zmanjševanje odmerka ni potrebno, saj je po podatkih iz kliničnih študij tveganje za pojavljanje odtegnitvenih simptomov majhno.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino, ketamin ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Stanja pri bolnikih, pri katerih zvišanje krvnega ali intrakranialnega tlaka lahko predstavlja resno tveganje (glejte poglavje 4.8):
 - anevrizmatska žilna bolezen (kar vključuje prizadetost intrakranialnih žil, torakalne ali abdominalne aorte ali perifernih arterij),
 - anamneza intracerebralne krvavitve,
 - nedaven (v zadnjih 6 tednih) kardiovaskularni dogodek, kar vključuje miokardni infarkt.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Samomor/samomorilne misli ali klinično poslabšanje

Učinkovitost zdravila Spravato pri preprečevanju samomora oziroma zmanjševanju pojavljanja samomorilnih misli ali samomorilnega vedenja ni bila dokazana (glejte poglavje 5.1). Uporaba zdravila Spravato ne izključuje potrebe po hospitalizaciji bolnika, če je ta klinično upravičena, tudi če pri bolniku pride do izboljšanja po začetnem odmerku zdravila Spravato.

Med zdravljenjem je potreben skrben nadzor bolnikov v začetnem obdobju zdravljenja ter pri spremembah odmerka, predvsem pri bolnikih s povečanim tveganjem. Bolnike (in njihove skrbnike) je treba opozoriti, naj bodo pozorni na kakršno koli klinično poslabšanje, samomorilno vedenje ali samomorilne misli in neobičajne spremembe vedenja ter naj se ob pojavu teh simptomov takoj posvetujejo z zdravnikom.

Depresija je povezana s povečanim tveganjem za pojav samomorilnih misli, samopoškodovanje in samomor (s samomorom povezani dogodki). To tveganje je prisotno, dokler ne pride do pomembnega izboljšanja simptomov oziroma remisije, zato je bolnike treba skrbno spremljati. Na splošno klinične izkušnje pri zdravljenju bolnikov z depresijo kažejo, da se v zgodnjih fazah okrevanja tveganje za samomor lahko še poveča.

Znano je, da obstaja povečano tveganje za samomorilne misli in poskuse samomora pri bolnikih, ki imajo v anamnezi s samomorom povezane dogodke ali izkazujejo visoko stopnjo samomorilnih ideacij že pred začetkom zdravljenja, zato je treba te bolnike med zdravljenjem skrbno spremljati.

Nevropsihiatrične in motorične motnje

Poročali so, da je zdravilo Spravato med potekom kliničnih študij povzročalo somnolenco, sedacijo, disociativne simptome, motnje zaznavanja, omotičnost, vrtoglavico in tesnobo (glejte poglavje 4.8). Navedeni učinki lahko zmanjšajo pozornost, sposobnost presojanja in razmišljanja, hitrost odzivanja in motorične sposobnosti. Pri vsakem pregledu mora biti bolnik pod nadzorom zdravstvenega delavca, ki na osnovi kliničnega stanja oceni, kdaj je bolnik stabilen (glejte poglavje 4.7).

Depresija dihanja

Po hitrem intravenskem injiciranju esketamina ali ketamina za indukcijo anestezije lahko pri uporabi velikih odmerkov pride do depresije dihanja. Poročali so o redkih primerih globoke sedacije. Sočasna uporaba zdravila Spravato z zaviralci osrednjega živčevja lahko poveča tveganje za sedacijo (glejte poglavje 4.5). V obdobju trženja zdravila so opazili redke primere depresije dihanja. O večini teh primerov so poročali pri sočasni uporabi zaviralcev osrednjega živčevja in/ali pri bolnikih s sočasnimi boleznimi, kot so debelost, anksioznost, kardiovaskularne in respiratorne bolezni. Ti dogodki so bili prehodne narave in so izzveneli po verbalni/taktilni stimulaciji ali dodatku kisika. Bolnike je treba skrbno spremljati glede sedacije in depresije dihanja.

Vpliv na krvni tlak

Zdravilo Spravato lahko povzroči prehodno zvišanje sistoličnega in/ali diastoličnega krvnega tlaka, pri čemer do največjega zvišanja pride približno 40 minut po aplikaciji zdravila, traja pa približno 1-2 uri (glejte poglavje 4.8). Do znatnega zvišanja krvnega tlaka lahko pride po katerem koli obisku za prejem zdravila. Uporaba zdravila Spravato je kontraindicirana pri bolnikih, za katere zvišanje krvnega ali intrakranialnega tlaka pomeni resno tveganje (glejte poglavje 4.3). Bolnike, ki imajo katero od drugih kardiovaskularnih ali cerebrovaskularnih bolezni, je treba pred predpisovanjem zdravila Spravato skrbno pregledati in ugotoviti, ali možne koristi zdravljenja z zdravilom Spravato presegajo tveganja. Pri bolnikih, pri katerih je pred apliciranjem odmerka krvni tlak ocenjen kot zvišan (po splošnih smernicah: $>140/90$ mmHg pri bolnikih, ki so stari <65 let, in $>150/90$ mmHg pri bolnikih, ki so stari ≥ 65 let), je smiselno prilagoditi način življenja in/ali farmakološko zdravljenje za znižanje krvnega tlaka pred začetkom zdravljenja z zdravilom Spravato. Če je krvni tlak zvišan pred aplikacijo zdravila Spravato, je treba pri odločanju glede odložitve uporabe zdravila Spravato upoštevati razmerje med koristmi in tveganji pri posameznem bolniku.

Po apliciranju odmerka je treba pri bolniku spremljati krvni tlak. Krvni tlak je treba bolniku izmeriti približno 40 minut po aplikaciji in kasneje še tolikokrat, kot je klinično upravičeno, dokler se vrednosti ne znižajo. Če krvni tlak ostane zvišan dalj časa, je treba nemudoma zaprositi za pomoč zdravnika z izkušnjami pri nadzorovanju krvnega tlaka. Pri bolnikih, ki imajo simptome hipertenzivne krize, je treba takoj poskrbeti za nujno medicinsko pomoč.

Bolniki s klinično pomembno ali nestabilno obliko katere od kardiovaskularnih ali respiratornih bolezni

Pri bolnikih s klinično pomembno ali nestabilno obliko katere od kardiovaskularnih ali respiratornih bolezni se sme zdravljenje z zdravilom Spravato začeti samo, če koristi presegajo tveganja. Pri teh bolnikih je treba aplikacijo zdravila Spravato izvajati v pogojih, ki zagotavljajo dostopnost ustrezne opreme za oživljanje in prisotnost zdravstvenih delavcev, ki so usposobljeni za kardiopulmonalno oživljanje. Primeri bolezni, pri katerih je to lahko potrebno, so med drugim:

- pomembna pljučna insuficienca, kar vključuje kronično obstruktivno pljučno bolezen (KOPB);
- apneja v spanju v povezavi z bolezensko debelostjo (ITM ≥ 35);
- bolniki z neobvladano bradiaritmijo ali tahiaritmijo, ki povzroča hemodinamsko nestabilnost;
- bolniki z anamnezo miokardnega infarkta: ti bolniki morajo biti pred aplikacijo zdravila klinično stabilni in brez srčnih simptomov;
- hemodinamsko pomembna bolezen srčnih zaklopk ali srčno popuščanje (stopnje III-IV po klasifikaciji NYHA).

Zloraba, odvisnost in odtegnitev zdravila

Pri osebah z anamnezo zlorabe drog ali zdravil ali odvisnosti od zdravil lahko obstaja povečano tveganje za zlorabo ali nepravilno uporabo zdravila Spravato. Pred predpisovanjem zdravila Spravato je treba pri vsakem bolniku oceniti tveganje za zlorabo ali nepravilno uporabo, bolnike, ki prejemajo esketamin, pa je treba v času zdravljenja spremljati glede razvoja vedenjskih vzorcev oziroma stanj, ki pomenijo zlorabo ali nepravilno uporabo, vključno z vedenjem, ki je usmerjeno v iskanje droge.

Pri dolgotrajni uporabi ketamina so poročali o razvoju odvisnosti in tolerance. Osebe, ki so bile zasvojene s ketaminom, so po prekinitvi uporabe ketamina kot odtegnitvene simptome opisovale hlepenje, tesnobo, tresenje, znojenje in palpitacije.

Ketamin, ki je racemat arketamina in esketamina, je zdravilo, pri katerem so poročali o zlorabah. Potencial za zlorabo, nepravilno uporabo in preprodajo zdravila Spravato je minimalen, ker odmerjanje zdravila poteka pod neposrednim nadzorom zdravstvenega delavca. Zdravilo Spravato vsebuje esketamin in bi bil lahko predmet zlorabe in preprodaje.

Druge skupine bolnikov z večjim tveganjem

Pri uporabi zdravila Spravato je potrebna previdnost pri bolnikih, ki imajo spodaj navedene bolezni. Pri teh bolnikih je potreben skrben pregled, preden jim zdravnik predpiše zdravilo Spravato, z zdravljenjem pa sme pri njih začeti samo, če koristi presegajo tveganja:

- prisotnost ali anamneza psihoze;
- prisotnost ali anamneza manije ali bipolarni motnje;
- nezadostno zdravljen hipertiroidizem;
- anamneza možganske poškodbe, hipertenzivne encefalopatije, intratekalnega zdravljenja z vzpostavljenimi ventrikularnimi spoji (*ventricular shunts*) ali katerokoli drugo stanje, ki je povezano z zvišanim intrakranialnim tlakom.

Starostniki (stari 65 let in starejši)

Starejše bolnike, ki prejemajo zdravilo Spravato, je treba pozorno spremljati, saj obstaja večja nevarnost padca, ko se po aplikaciji začno gibati.

Huda okvara jeter

Zaradi predvidenega povečanja izpostavljenosti zdravilu in pomanjkanja kliničnih izkušenj uporaba zdravila Spravato ni priporočena pri bolnikih z okvaro jeter Child-Pugh razreda C (huda okvara).

Pri kronični uporabi ketamina so poročali o hepatotoksičnem delovanju, zato ni mogoče izključiti možnosti takega delovanja pri dolgotrajni uporabi zdravila Spravato. V dolgotrajnem kliničnem preskušanju pri bolnikih, zdravljenih v povprečnem skupnem trajanju izpostavljenosti 42,9 meseca (do 79 mesecev), niso opazili znakov hepatotoksičnosti.

Simptomi sečil

Pri uporabi zdravila Spravato so poročali o simptomih sečil in sečnega mehurja (glejte poglavje 4.8). Med zdravljenjem je priporočena pozornost glede simptomov sečil in sečnega mehurja, kadar pa simptomi vztrajajo, je treba bolnika napotiti na ustrezno zdravstveno obravnavo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba zdravila Spravato z zaviralci osrednjega živčevja (kot so benzodiazepini, opiodi in alkohol) lahko okrepi učinek sedacije, zato v primeru sočasne uporabe bolnika pozorno spremljajte.

Krvni tlak je treba skrbno spremljati pri sočasni uporabi zdravila Spravato s psihostimulansi (kot so amfetamini, metilfenidat, modafinil, armodafinil) ali drugimi zdravili, ki lahko zvišajo krvni tlak (na

primer z derivati ksantina, ergometrinom, ščitničnimi hormoni, vazopresinom in zaviralci monoaminooksidaze (zaviralci MAO), kot so tranilcipromin, selegilin in fenelzin).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Zdravilo Spravato ni priporočljivo uporabljati pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

Nosečnost

Podatkov o uporabi esketamina pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale, da je ketamin, ki je racemat arketamina in esketamina, nevrotoksičen za plod v razvoju (glejte poglavje 5.3). Podobnega tveganja pri uporabi esketamina ni mogoče izključiti.

Če ženska zanosi v času zdravljenja z zdravilom Spravato, je treba zdravljenje prekiniti in bolnico opozoriti na možno tveganje za plod ter ji čimprej predstaviti klinične oziroma terapevtske možnosti.

Dojenje

Ni znano, ali se esketamin izloča v materino mleko. Podatki pri živalih kažejo na izločanje esketamina v mleko. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba, ali je bolje prekiniti z dojenjem ali prekiniti zdravljenje z zdravilom Spravato oziroma se mu odpovedati, in pri tem upoštevati koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za mater.

Plodnost

Študije na živalih so pokazale, da esketamin nima neugodnega vpliva na plodnost in sposobnost razmnoževanja.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Spravato ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. V kliničnih študijah so poročali, da je zdravilo Spravato povzročalo somnolenco, sedacijo, disociativne simptome, motnje zaznavanja, omotičnost, vrtoglavico in tesnobo (glejte poglavje 4.8). Pred apliciranjem zdravila Spravato je treba bolnikom naročiti, naj ne izvajajo potencialno nevarnih dejavnosti, pri katerih je potrebna popolna prisebnost in dobra motorična koordinacija, kot je upravljanje vozila ali strojev, do naslednjega dne, ko bodo spočiti in naspani (glejte poglavje 4.4).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, ki so jih najbolj pogosto opažali pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Spravato, so bili omotičnost (31%), disociativni simptomi (27%), navzea (27%), glavobol (23%), somnolenca (18%), disgevizija (18%), vrtoglavica (16%), hipestezija (11%), bruhanje (11%) in zvišanje krvnega tlaka (10%).

Seznam neželenih učinkov

V preglednici 3 so navedeni prijavljeni neželeni učinki pri uporabi esketamina. V okviru posameznega organskega sistema so neželeni učinki razvrščeni po kategorijah pogostnosti v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), pogostnost neznan (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 3: Seznam neželenih učinkov				
Organski sistem	Neželeni učinek zdravila			
	Pogostnost			
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki
Psihiatrične motnje	disociativni simptomi	tesnoba, evforično razpoloženje, stanje zmedenosti, derealizacija, razdražljivost, halucinacije, vključno z vidnimi halucinacijami, agitacija, iluzije, napad panike, spremenjeno zaznavanje časa	psihomotorična retardacija, duševna stiska, disforija	
Bolezni živčevja	omotičnost, glavobol, somnolenca, disgevizija, hipestezija	parestezije, sedacija, tremor, motnje umskih sposobnosti, letargija, dizartrija, motnje pozornosti	nistagmus, psihomotorična hiperaktivnost	
Očesne bolezni		zamegljen vid		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	vertoglavica	tinitus, hiperakuzza		
Srčne bolezni		tahikardija		
Žilne bolezni		hipertenzija		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		neprijeten občutek v nosu, draženje v grlu oziroma žrelu, orofaringealna bolečina, suhost nosne sluznice, kar vključuje pojavljanje krast v nosu, srbenje v nosu		depresija dihanja
Bolezni prebavil	navzea, bruhanje	oralna hipestezija, suha usta	prekomerno izločanje sline	
Bolezni kože in podkožja		prekomerno znojenje	hladen znoj	
Bolezni sečil		polakisurija, disurija, občutek nenadne potrebe po uriniranju		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		nenormalno počutje, občutek pijanosti, astenija, jokanje, občutek spreminjanja telesne temperature	motnje hoje	
Preiskave	zvišan krvni tlak			

Dolgotrajna varnost

Dolgotrajna varnost je bila ocenjena v multicentrični, odprti, podaljšani študiji faze 3 (TRD3008) pri 1148 odraslih bolnikih z na zdravljenje neodzivno veliko depresivno motnjo, kar predstavlja 3777 bolnikov-let izpostavljenosti. Bolniki so bili zdravljeni z esketaminom v povprečnem skupnem trajanju izpostavljenosti 42,9 meseca (do 79 mesecev), pri čemer je 63% bolnikov prejelo

zdravljenje vsaj 3 leta in 28% bolnikov vsaj 5 let. Varnostni profil esketamina je bil skladen z znanim varnostnim profilom, opaženim v ključnih kliničnih preskušanjih. Ugotovili niso nobenih novih varnostnih zadržkov.

Opis izbranih neželenih učinkov

Disociativni simptomi

Disociiranost (27%) je bila eden od najbolj pogostih psiholoških učinkov esketamina. Podobna stanja so med drugimi opisovali tudi z izrazi, kot so derealizacija (2,2%), depersonalizacija (2,2%), iluzije (1,3%) in izkrivljeno zaznavanje časa (1,2%). Poročali so, da so bili ti neželeni učinki prehodni in so izzveneli spontano, pojavljali pa so se na dan odmerjanja zdravila. V študijah je bila incidenca močno izraženih disociativnih simptomov nižja od 4%. Disociativni simptomi so praviloma izzveneli v 1,5 ure po aplikaciji, njihova izraženost pa je z nadaljnjim prejetjem zdravila kazala trend upadanja.

Sedacija/somnolenca/depresija dihanja

V kliničnih preskušanjih so bili neželeni učinki, ki obsegajo sedacijo (9,3%) in somnolenca (18,2%), večinoma blagi do zmerni, pojavili so se na dan odmerjanja in spontano izzveneli istega dne. Sedativni učinki so praviloma izzveneli v 1,5 ure po odmerjanju. Pogostnost somnolence je bila razmeroma stabilna tekom dolgotrajnega zdravljenja. V primerih sedacije niso opazili simptomov dihalne stiske, hemodinamski parametri (ki vključujejo vitalne znake in saturacijo krvi s kisikom) pa so ostali v okviru normalnih vrednosti. V obdobju trženja zdravila so opazili redke primere depresije dihanja (glejte poglavje 4.4).

Spremembe krvnega tlaka

V kliničnih preskušanjih na zdravljenje neodzivne velike depresivne motnje je pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Spravato in peroralne antidepresive, je bilo zvišanje sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka 40 minut po aplikaciji 7 do 9 mmHg za sistolični in od 4 do 6 mmHg za diastolični krvni tlak, 1,5 ure po aplikaciji pa od 2 do 5 mmHg za sistolični in od 1 do 3 mmHg za diastolični krvni tlak (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih, ki so prejeli esketamin in enega od peroralnih antidepresivov je bila pogostnost pojavljanja izrazito nenormalnih zvišanj krvnega tlaka za sistolični krvni tlak (zvišanje za ≥ 40 mmHg) od 8% (za starost < 65 let) do 17% (za starost ≥ 65 let), za diastolični krvni tlak (zvišanje za ≥ 25 mmHg) pa od 13% (za starost < 65 let) do 14% (za starost ≥ 65 let). Incidenca zvišanega sistoličnega krvnega tlaka (≥ 180 mmHg) je bila 3%, zvišanega diastoličnega krvnega tlaka (≥ 110 mmHg) pa 4%.

Kognitivne in spominske motnje

Pri dolgotrajni uporabi oziroma zlorabi ketamina so poročali o kognitivnih in spominskih motnjah. Ti učinki se sčasoma niso okrepili in so po prekinitvi uporabe ketamina izzveneli. V dolgotrajnih kliničnih preskušanjih, vključno s kliničnimi preskušnji pri bolnikih, zdravljenih v povprečnem skupnem trajanju izpostavljenosti 42,9 meseca (do 79 mesecev), so vrednotili časovni potek vpliva, ki ga ima esketamin v pršilu za nos na kognitivne funkcije, in ocenili, da je izvedbena sposobnost preiskovancev ostala stabilna.

Simptomi sečil

Pri vsakodnevni in dolgotrajni uporabi ketamina v visokih odmerkih so poročali o primerih intersticijskega cistitisa. V kliničnih študijah z esketaminom ni bilo nobenega primera intersticijskega cistitisa, so pa pri bolnikih, ki so prejeli esketamin, z večjo pogostnostjo opazili simptome spodnjih sečil (polakisurijo, dizurijo, občutek nenadne potrebe po uriniranju, nikturijo in cistitis) kot pri tistih, ki so prejeli placebo. V dolgotrajnem kliničnem preskušanju pri bolnikih, zdravljenih v povprečnem skupnem trajanju izpostavljenosti 42,9 meseca (do 79 mesecev), niso opazili nobenega primera intersticijskega cistitisa.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih

delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Možnosti za preveliko odmerjanje zdravila Spravato so minimalne zaradi oblike zdravila in ker je aplikacijo treba izvajati pod nadzorom zdravstvenega delavca (glejte poglavje 4.2).

Simptomi

Največji enkratni odmerek esketamina v pršilu za nos, ki so ga testirali pri zdravih prostovoljcih, je bil 112 mg in pri tem odmerku ni bilo nobenih znakov toksičnega delovanja in/ali neželenih kliničnih posledic. Esketamin v pršilu za nos v odmerku 112 mg je bil, v primerjavi z odmerki v okviru priporočenega odmerjanja, povezan z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, vključno z omotičnostjo, prekomernim znojenjem, somnolenco, hipestezijo, nenormalnim počutjem, navzeo in bruhanjem.

Na osnovi izkušenj pri dajanju ketamina v odmerku, ki 25-krat presega običajni odmerek za anestezijo, je mogoče pričakovati življenjsko nevarne simptome. Klinične simptome so opisali kot konvulzije, motnje srčnega ritma in zastoj dihanja. Odmerjanje primerljivih supratrapevtskih odmerkov esketamina intranazalno po vsej verjetnosti ni praktično izvedljivo.

Zdravljenje

Za preveliko odmerjanje esketamina ni specifičnega antidota. V primeru prevelikega odmerjanja je treba upoštevati možnost sočasnega učinka več zdravil. Zdravljenje v primeru prevelikega odmerjanja zdravila Spravato naj vključuje obvladovanje kliničnih simptomov in ustrezno spremljanje bolnika. Bolnika je treba skrbno nadzorovati in spremljati, dokler ne okreva.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: psihoanaleptiki, drugi antidepresivi, oznaka ATC: N06AX27.

Mehanizem delovanja

Esketamin je S-enantiomer racemata ketamina. Esketamin je neselektiven in nekompetitiven antagonist receptorjev N-metil-D-aspartata (receptorjev NMDA), ki so ionotropni glutamatni receptorji. Z antagonističnim delovanjem na receptorje NMDA esketamin povzroča prehodno povečano sproščanje glutamata, kar poveča stimulacijo receptorjev α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol propionske kisline (receptorjev AMPAR) in s tem povzroči nevrotrofično signaliziranje, ki lahko prispeva k obnovitvi sinaptične funkcije v predelih možganov, ki so vpleteni v uravnavanje razpoloženja in emocionalnega vedenja. K hitremu odzivu morda prispevata obnovljena funkcija živčnih prenašalcev v predelih možganov, ki so vpleteni v nagrajevanje in motivacijo, in zmanjšana stimulacija tistih predelov, ki so odgovorni za anhedonijo.

Farmakodinamični učinki

Potencial za zlorabo

V študiji potenciala za zlorabo, ki so jo izvajali pri rekreacijskih uporabnikih več drog hkrati (n=41), sta enkratni odmerek esketamina v pršilu za nos (84 mg oziroma 112 mg) in pozitivna kontrolna substanca (intravenski ketamin v odmerku 0,5 mg/kg s 40-minutno infuzijo) v primerjavi s placebom pridobila statistično značilno višje ocene pri subjektivnem vrednotenju "všečnosti droge" (angl. *drug liking*) in pri drugih merilih subjektivnega doživljanja učinkov droge.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost zdravila Spravato v pršilu za nos so raziskovali v petih kliničnih študijah faze 3 (TRD3001, TRD3002, TRD3003, TRD3004 in TRD3005) pri odraslih bolnikih (starih od 18 do 86 let), z veliko depresivno motnjo (klinični kriterij DSM-5) ter se niso odzvali na zdravljenje z najmanj dvema peroralnima antidepresivoma z ustreznim odmerjanjem in dovolj dolgim trajanjem zdravljenja v trenutno prisotni epizodi. Vključenih je bilo 1833 odraslih bolnikov, izmed katerih je bilo 1 601 bolnikov izpostavljenih zdravilu Spravato. Poleg tega so na Japonskem v študiji faze 2 (TRD2005) randomizirali 202 bolnika (122 jih je prejelo zdravilo Spravato), predvsem na Kitajskem so v študiji faze 3 (TRD3006) randomizirali 252 bolnikov (126 jih je prejelo zdravilo Spravato), v drugi študiji faze 3 (TRD3013) pa so randomizirali 676 bolnikov (334 jih je prejelo zdravilo Spravato).

Učinkovitost in varnost zdravila Spravato v pršilu za nos so proučevali v dveh kliničnih študijah faze 3 pri odraslih bolnikih (starih od 18 do 64 let) z zmerno do hudo veliko depresivno motnjo (s skupno oceno MADRS >28 (ocena po lestvici Montgomery – Asperg Depression Rating Scale), ki so pritrdilno odgovorili na vprašanja Mini mednarodnega nevropsihiatričnega intervjuja (MINI - Mini International Neuropsychiatric Interview) B3 (»Razmišljate [vsaj hipoma], da bi si škodovali ali se sami poškodovali: z vsaj nekaj namena ali zavedanja, da bi zaradi tega lahko umrli; ali mislite na samomor [tj. bi naredili samomor?]“) in na vprašanje B10 (" Ste v zadnjih 24 urah razmišljali, da bi se ubili? "). Vključenih je bilo 456 odraslih bolnikov, med njimi je bilo 227 bolnikov izpostavljenih zdravilu Spravato.

Na zdravljenje neodzivna depresija – kratkotrajne študije

Zdravilo Spravato so ocenjevali v treh kratkoročnih (4-tedenskih) randomiziranih, dvojno slepih, aktivno kontroliranih študijah faze 3 pri bolnikih z na zdravljenje neodzivno depresijo. Študiji TRANSFORM-1 (TRD3001) in TRANSFORM-2 (TRD3002) so izvajali pri odraslih bolnikih (starih od 18 do < 65 let), študijo TRANSFORM-3 (TRD3005) pa pri odraslih, starih 65 let ali več. V študijah TRD3001 in TRD3002 so bolniki 1. dan prejeli zdravilo Spravato v odmerku 56 mg skupaj z novo uvedenim peroralnim antidepresivom z vsakodnevnim odmerjanjem oziroma z novo uvedenim peroralnim antidepresivom z vsakodnevnim odmerjanjem skupaj s placebo pršilom za nos. Odmerek zdravila Spravato so v nadaljevanju zdravljenja ohranili (56 mg) ali ga povečali na 84 mg ali pa so prejeli ustrezno količino placebo pršila za nos, kar so v 4-tedenski uvajalni fazi dvojno slepega zdravljenja prejeli dvakrat na teden. V študiji TRD3001 so bolniki prejeli nespremenjene odmerke zdravila Spravato 56 mg ali 84 mg v študiji TRD3002 pa je bilo odmerjanje prilagodljivo. V študiji TRD3005 so bolniki (stari najmanj 65 let) 1. dne začeli zdravljenje z zdravilom Spravato v odmerku 28 mg skupaj z novo uvedenim peroralnim antidepresivom z vsakodnevnim odmerjanjem oziroma z novo uvedenim peroralnim antidepresivom z vsakodnevnim odmerjanjem skupaj s placebo pršilom za nos. Odmerek zdravila Spravato so v nadaljevanju zdravljenja povečali na 56 mg ali na 84 mg ali pa so prejeli ustrezno količino placebo pršila za nos dvakrat na teden do konca 4-tedenske indukcijske faze dvojno slepega zdravljenja. V študijah s prilagodljivim odmerjanjem (študijah TRD3002 in TRD3005) je povečevanje odmerka zdravila Spravato temeljilo na klinični presoji, odmerke pa je bilo mogoče tudi zmanjšati na osnovi prenašanja odmerka. Odprto zdravljenje z novo uvedenim peroralnim antidepresivom (zaviralci privzema serotonina in noradrenalina, SNRI: duloksetin, venlafaksin s podaljšanim sproščanjem; selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina, SSRI: escitalopram, sertralin) so v vseh študijah začeli na 1. dan zdravljenja. Izbiro novo uvedenega peroralnega antidepresiva je opravil raziskovalec na osnovi bolnikove anamneze predhodnega zdravljenja. V vseh kratkotrajnih študijah je bil primarni cilj opazovanja za oceno učinkovitost sprememba skupne ocene MADRS od izhodišča do 28. dne.

Izhodiščne demografske karakteristike bolnikov, ki so sodelovali v študijah TRD3002, TRD3001 in TRD3005 in značilnosti zdravljenja bolezni so predstavljene v preglednici 4.

Preglednica 4: Izhodiščne demografske karakteristike bolnikov v študijah TRD3002, TRD3001 in TRD3005 (seti podatkov za celotno analizo, *full analysis sets*)

	Študija TRD3002 (N=223)	Študija TRD3001 (N=342)	Študija TRD3005 (N=137)
Starost, leta			
mediana (razpon)	47,0 (19; 64)	47,0 (18; 64)	69,0 (65; 86)
Spol, n (%)			
moški	85 (38,1%)	101 (29,5%)	52 (38,0%)
ženski	138 (61,9%)	241 (70,5%)	85 (62,0%)
Rasa, n (%)			
bela	208 (93,3%)	262 (76,6%)	130 (94,9%)
črna ali afriško-ameriška	11 (4,9%)	19 (5,6%)	--
Predhodna uporaba peroralnih antidepresivov brez odziva (neuspešno zdravljenje s posameznim zdravilom)			
število posameznih antidepresivov, n (%)			
2	136 (61,0%)	167 (48,8%)	68 (49,6%)
3 ali več	82 (36,8%)	167 (48,8%)	58 (42,3%)
novo uveden peroralni antidepresiv (uveden ob randomizaciji), n (%)			
SNRI	152 (68,2%)	196 (57,3%)	61 (44,5%)
SSRI	71 (31,8%)	146 (42,7%)	76 (55,5%)
izstop iz študije (iz katerega koli razloga), n/N (%)	30/227 (13,2%)	31/346 (9,0%)	16/138 (11,6%)

V študiji TRD3002 s prilagodljivim odmerjanjem je na 28. dan 67% bolnikov, randomiziranih na zdravilo Spravato, prejelo odmerek 84 mg. V študiji TRD3002 je bilo zdravljenje z esketaminom v kombinaciji z novo uvedenim peroralnim antidepresivom klinično pomembno in statistično značilno boljše (superiorno) v primerjavi z novo uvedenim peroralnim antidepresivom (SNRI: duloksetin, venlafaksin s podaljšanim sproščanjem; SSRI: escitalopram, sertralin) v kombinaciji s placebo pršilom za nos (preglednica 5), z zmanjšano izraženostjo simptomov že 24 ur po aplikaciji.

V študiji TRD3001 so na koncu 4-tedenske uvajalne faze opazili večji klinično pomemben učinek zdravljenja na spremembo skupne ocene MADRS od izhodiščapri zdravljenju z zdravilom Spravato v kombinaciji z novo uvedenim peroralnim antidepresivom v primerjavi z novo uvedenim peroralnim antidepresivom (SNRI: duloksetin, venlafaksin s podaljšanim sproščanjem; SSRI: escitalopram, sertralin) v kombinaciji s placebo pršilom za nos (preglednica 5). V študiji TRD3001 ni bilo statistično značilne razlike v učinku zdravljenja z zdravilom Spravato v odmerku 84 mg skupaj s peroralnim antidepresivom v primerjavi z peroralnim antidepresivom skupaj s placebom.

V študiji TRD3005 je na 28. dan 64% bolnikov, randomiziranih na zdravilo Spravato, prejelo odmerek 84 mg, 25% jih je prejelo odmerek 56 mg in 10% odmerek 28 mg. V študiji TRD3005 so na koncu 4-tedenske uvajalne faze opazili klinično pomemben, a ne statistično značilen učinek zdravljenja na spremembo skupne ocene MADRS od izhodišča, in sicer so večji učinek opazili pri odmerjanju zdravila Spravato v kombinaciji z novo uvedenim peroralnim antidepresivom v primerjavi z odmerjanjem novo uvedenega peroralnega antidepresiva (SNRI: duloksetin, venlafaksin s podaljšanim sproščanjem; SSRI: escitalopram, sertralin) v kombinaciji s placebo pršilom za nos (preglednica 5). Rezultati analize podatkov po podskupinah kažejo omejeno učinkovitost v skupini bolnikov, ki so stari več kot 75 let.

Preglednica 5: Rezultati primarnega cilja opazovanja za oceno učinkovitosti glede spremembe skupne ocene MADRS v 4-tedenskih kliničnih preskušanjih (model ANCOVA BOCF*)

Oznaka študije	Študijska skupina [§]	Število bolnikov	Povprečna izhodiščna ocena (SD)	Povprečna sprememba ocene od izhodišča do konca 4. tedna (po metodi najmanjših kvadratov) (SN)	Razlika povprečne ocene (po metodi najmanjših kvadratov) (95-odstotni IZ) [†]
TRD3001	zdravilo Spravato 56 mg + peroralni antidepresiv	115	37,4 (4,8)	-18,9 (1,3)	-4,3 (-7,8, -0,8) [#]
	zdravilo Spravato 84 mg + peroralni antidepresiv	114	37,8 (5,6)	-16,2 (1,3)	-1,2 (-4,7, 2,3) [#]
	peroralni antidepresiv + placebo pršilo za nos	113	37,5 (6,2)	-14,7 (1,3)	
TRD3002	zdravilo Spravato (56 mg ali 84 mg) + peroralni antidepresiv	114	37,0 (5,7)	-17,7 (1,3)	-3,5 (-6,7, -0,3) [‡]
	peroralni antidepresiv + placebo pršilo za nos	109	37,3 (5,7)	-14,3 (1,3)	
TRD3005 (≥ 65 let)	zdravilo Spravato (28 mg, 56 mg ali 84 mg) + peroralni antidepresiv	72	35,5 (5,9)	-10,1 (1,7)	-2,9 (-6,5, 0,6) [#]
	peroralni antidepresiv + placebo pršilo za nos	65	34,8 (6,4)	-6,8 (1,7)	

ANCOVA = analiza kovariance; BOCF = metoda uporabe izhodiščne vrednosti za nadomeščanje manjkajočih vrednosti (angl. *baseline observation carried forward*); SD = standardna deviacija; SN = standardna napaka; IZ = interval zaupanja

* analiza kovariance (ANCOVA) z uporabo metode BOCF (uporabe izhodiščne vrednosti za nadomeščanje manjkajočih vrednosti, *Baseline Observation Carried Forward*), kar pomeni, da se pri bolniku, ki prekine zdravljenje, šteje, da se je depresija pri njem vrnila na izhodiščno raven (to je raven depresije, kakršna je bila pred začetkom zdravljenja)

§ nazalno odmerjanje esketamina ali placeba; peroralni antidepresiv = novo uvedeni antidepresiv (SNRI: duloksetin, venlafaksin s podaljšanim sproščanjem; SSRI: escitalopram, sertralin)

† razlika spremembe ocene od izhodiščne po metodi najmanjših kvadratov (vrednost pri skupini z zdravilom Spravato + peroralnim antidepresivom minus vrednost pri skupini s peroralnim antidepresivom + placebo pršilom za nos)

‡ študijska skupina, pri kateri je prišlo do statistično značilne razlike, ki pomeni superiornost v primerjavi z odmerjanjem peroralnega antidepresiva + placebo pršila za nos

mediana vrednost nepristranske ocene (kar pomeni tehtana kombinacija razlike vrednosti v primerjavi z vrednostjo pri skupini s peroralnim antidepresivom + placebo pršilom za nos po metodi najmanjših kvadratov) in 95-odstotni fleksibilni interval zaupanja

Stopnje odziva in remisije

Odziv je bil opredeljen kot ≥ 50 -odstotno zmanjšanje skupne ocene MADRS od izhodišča uvajalne faze. V študijah TRD3001, TRD3002 in TRD3005 je bil delež bolnikov, ki so dosegli odziv na osnovi znižanje skupne ocene MADRS od izhodiščne, večji pri bolnikih, ki so v 4-tedenski dvojno slepi uvajalni fazi prejeli zdravilo Spravato v kombinaciji s peroralnim antidepresivom, kot pri tistih, ki so prejeli peroralni antidepresiv in placebo pršilo za nos (preglednica 6).

Remisija je bila opredeljena kot skupna ocena MADRS ≤ 12 . V vseh treh študijah je bil delež bolnikov, ki so bili v remisiji na koncu v 4-tedenske dvojno slepe uvajalne faze, večji pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Spravato v kombinaciji s peroralnim antidepresivom, kot pri tistih, ki so prejeli peroralni antidepresiv in placebo pršilo za nos (preglednica 6).

Preglednica 6: Stopnje odziva in remisije v 4-tedenskih kliničnih študijah na osnovi podatkov BOCF* (metoda uporabe izhodiščne vrednosti za nadomeščanje manjkajočih vrednosti)

Oznaka študije	Študijska skupina [§]	Število bolnikov (%)					
		Stopnja odziva [†]					Stopnja remisije [‡]
		24 ur	1 teden	2 tedna	3 tedni	4 tedni	4 tedni
TRD3001	zdravilo Spravato 56 mg + peroralni antidepresiv	20 (17,4%)	21 (18,3%)	29 (25,2%)	52 (45,2%)	61 (53,0%)	40 (34,8%)
	zdravilo Spravato 84 mg + peroralni antidepresiv	17 (14,9%) [#]	16 (14,0%)	25 (21,9%)	33 (28,9%)	52 (45,6%)	38 (33,3%)
	peroralni antidepresiv + placebo pršilo za nos	8 (7,1%)	5 (4,4%)	15 (13,3%)	25 (22,1%)	42 (37,2%)	33 (29,2%)
TRD3002	zdravilo Spravato 56 mg ali 84 mg + peroralni antidepresiv	18 (15,8%)	15 (13,2%)	29 (25,4%)	54 (47,4%)	70 (61,4%)	53 (46,5%)
	peroralni antidepresiv + placebo pršilo za nos	11 (10,1%)	13 (11,9%)	23 (21,1%)	35 (32,1%)	52 (47,7%)	31 (28,4%)
TRD3005 (≥ 65 let)	zdravilo Spravato 28 mg, 56 mg ali 84 mg + peroralni antidepresiv	NP	4 (5,6%)	4 (5,6%)	9 (12,5%)	17 (23,6%)	11 (15,3%)
	peroralni antidepresiv + placebo pršilo za nos	NP	3 (4,6%)	8 (12,3%)	8 (12,3%)	8 (12,3%)	4 (6,2%)

NP = ni podatkov

* uporabe izhodiščne vrednosti za nadomeščanje manjkajočih vrednosti (*Baseline Observation Carried Forward*), kar pomeni, da se pri bolniku, ki prekine zdravljenje, šteje, da se je depresija pri njem vrnila na izhodiščno raven (to je raven depresije, kakršna je bila pred začetkom zdravljenja)

§ nazalno odmerjanje zdravila Spravato ali placebo; peroralni antidepresiv = novo uvedeni antidepresiv (SNRI: duloksetin, venlafaksin s podaljšanim sproščanjem; SSRI: escitalopram, sertralin)

† odziv je bil opredeljen kot ≥ 50 -odstotno znižanje skupne ocene MADRS od izhodiščne

‡ remisija je bila opredeljena kot skupna ocena MADRS ≤ 12

prvi odmerek zdravila Spravato je bil 56 mg + peroralni antidepresiv

Na zdravljenje neodzivna depresija – dolgotrajne študije

Študija preprečevanja relapsa

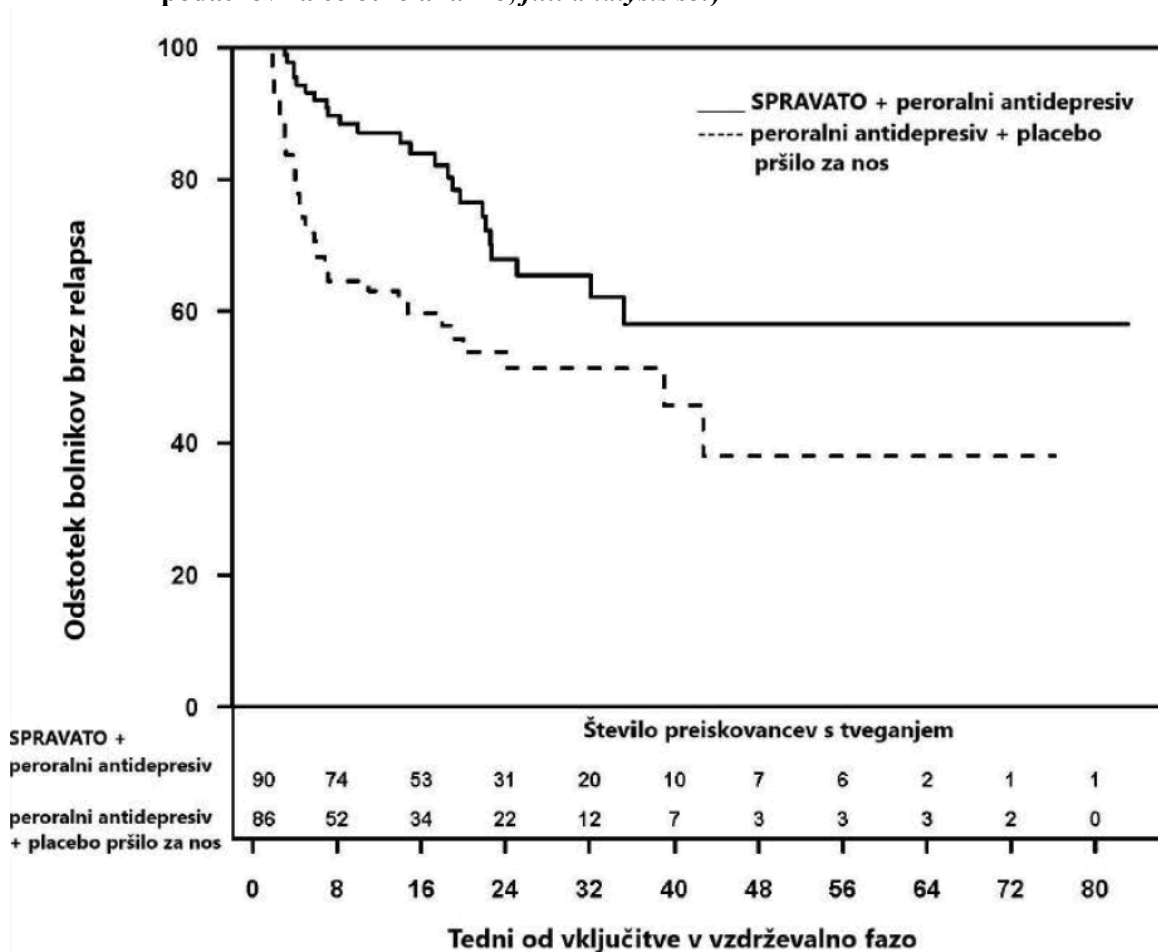
Ohranjanje antidepresivnega učinka so dokazali v preskušanju preprečevanja relapsa. Študija SUSTAIN-1 (TRD3003) je bila dolgotrajna, randomizirana, dvojno slepa, aktivno nadzorovana, multicentrična študija preprečevanja relapsa z vzporednimi skupinami. Primarno merilo izida ocene

uspešnosti preprečevanja ponovitve depresije je bil čas do relapsa. Skupno so vključili 705 bolnikov: 437 so jih vključili neposredno, 150 so jih vključili iz študije TRD3001 in 118 iz študije TRD3002. Bolniki, ki so jih vključili neposredno, so v 4-tedenski odprti uvajalni fazi prejeli zdravilo Spravato (56 mg ali 84 mg dvakrat na teden) v kombinaciji s peroralnim antidepresivom. Na koncu odprte uvajalne faze je bilo 52% bolnikov v remisiji (s skupno oceno MADRS ≤ 12), 66% bolnikov pa je bilo odzivnih ($z \geq 50$ -odstotnim izboljšanjem skupne ocene MADRS). Odzivni bolniki (455) so nadaljevali s prejetjem zdravila Spravato v kombinaciji s peroralnim antidepresivom v 12-tedenski fazi optimizacije. Po uvajalni fazi so bolniki 4 tedne prejeli zdravilo Spravato enkrat na teden, od 8. tedna dalje pa so za določanje frekvence odmerjanja uporabili algoritem (na osnovi ocene MADRS): bolniki v remisiji (kar pomeni s skupno oceno MADRS ≤ 12) so zdravilo prejeli vsak drugi teden, če pa se je njihova skupna ocena MADRS zvišala na > 12 , so jim naslednje 4 tedne zdravilo aplicirali enkrat tedensko, pri čemer je bil cilj pri bolniku vzdrževati najmanjšo frekvenco odmerjanja, ki je omogočila ohranjanje odziva/remisije. Na koncu 16-tedenskega obdobja zdravljenja so bolnike, ki so bili v stabilni remisiji ($n=176$) ali stanju stabilnega odziva ($n=121$), randomizirali na nadaljnje zdravljenje z zdravilom Spravato ali na prekinitev zdravljenja z zdravilom Spravato in prehod na prejetje placebo pršila za nos. Stabilna remisija je bila opredeljena kot skupna ocena MADRS ≤ 12 v najmanj 3 od zadnjih 4 tednov faze optimizacije, stanje stabilnega odziva pa je bilo opredeljeno kot ≥ 50 -odstotno znižanje skupne ocene MADRS od izhodišča v obdobju zadnjih 2 tednov faze optimizacije, pri čemer bolnik ni v stabilni remisiji.

Stabilna remisija

Pri bolnikih, ki so bili v stabilni remisiji in so nadaljevali zdravljenje z zdravilom Spravato v kombinaciji s peroralnim antidepresivom, je bil čas do ponovitve simptomov depresije statistično značilno daljši kot pri bolnikih, ki so prejeli novo uvedeni peroralni antidepresiv (SNRI: duloksetin, venlafaksin s podaljšanim sproščanjem; SSRI: escitalopram, sertralin) v kombinaciji s placebo pršilom za nos (slika 1). Relaps je bil opredeljen kot skupna ocena MADRS ≥ 22 v obdobju dveh zaporednih tednov ali hospitalizacija zaradi poslabšanja depresije ali katerikoli drug klinično pomemben dogodek, ki pomeni relaps. V skupini bolnikov, ki so prejeli novo uvedeni peroralni antidepresiv (SNRI: duloksetin, venlafaksin s podaljšanim sproščanjem; SSRI: escitalopram, sertralin) v kombinaciji s placebo pršilom za nos, je bila mediana časa do relapsa 273 dni, v skupini bolnikov, ki so prejeli zdravilo Spravato v kombinaciji s peroralnim antidepresivom, mediane časa do relapsa ni bilo mogoče oceniti, ker v tej skupini niso dosegli 50-odstotne stopnje relapsa.

Slika 1: Čas do relapsa pri bolnikih, ki so dosegli stabilno remisijo v študiji TRD3003 (set podatkov za celotno analizo, *full analysis set*)

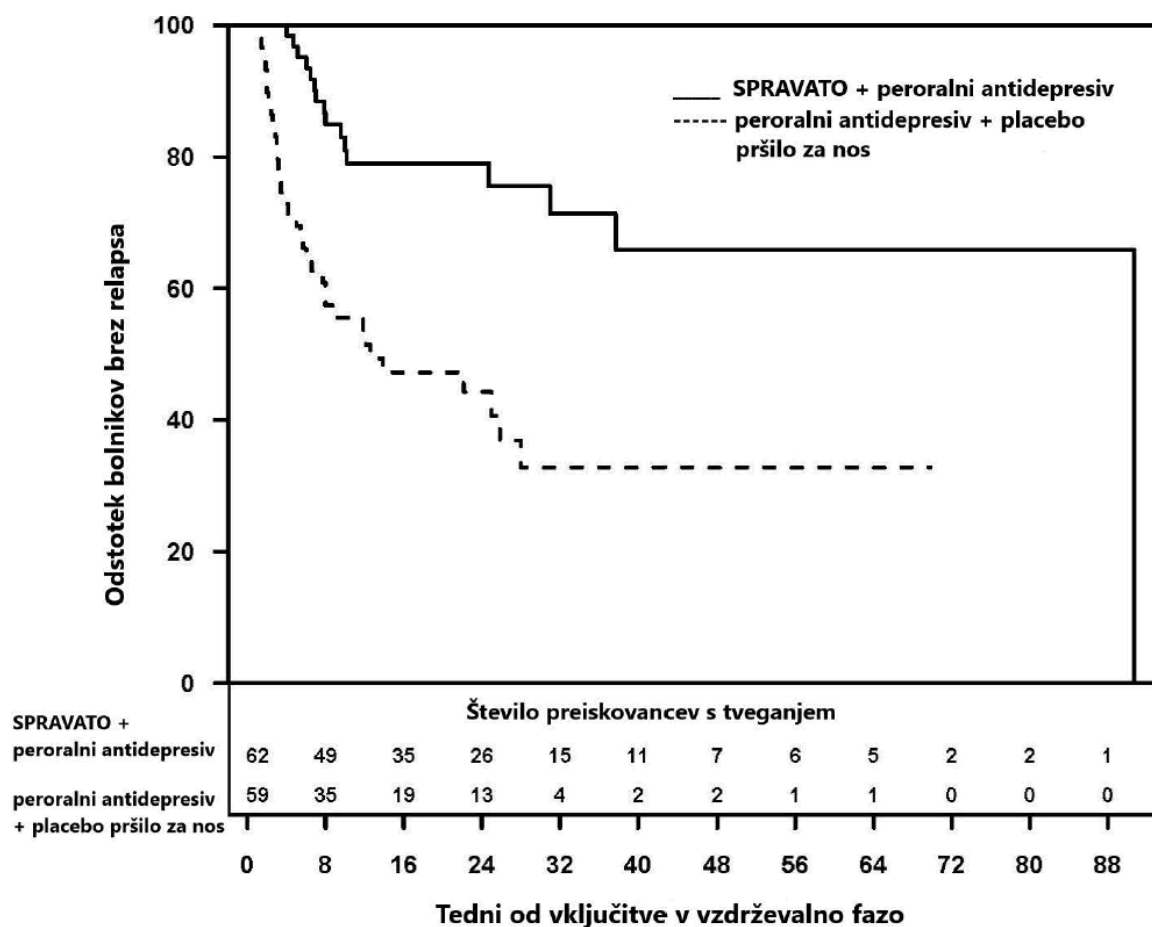


Pri bolnikih, ki so dosegli stabilno remisijo, je bila stopnja relapsa na osnovi Kaplan-Meierjeve ocene v 12-tedenskem oziroma 24-tedenskem obdobju dvojno slepega spremljanja 13% oziroma 32% v skupini z zdravilom Spravato in 37% oziroma 46% v skupini s placebo pršilom za nos.

Stabilen odziv

Rezultati glede učinkovitosti so bili podobni tudi pri bolnikih, ki so dosegli stabilen odziv in so nadaljevali zdravljenje z zdravilom Spravato v kombinaciji s peroralnim antidepresivom: pri teh bolnikih je bil čas do ponovitve simptomov depresije statistično značilno daljši kot pri bolnikih, ki so prejeli novo uvedeni peroralni antidepresiv (SNRI: duloksetin, venlafaksin s podaljšanim sproščanjem; SSRI: escitalopram, sertralin) v kombinaciji s placebo pršilom za nos (slika 2). V skupini bolnikov, ki so prejeli novo uvedeni peroralni antidepresiv (SNRI: duloksetin, venlafaksin s podaljšanim sproščanjem; SSRI: escitalopram, sertralin) v kombinaciji s placebo pršilom za nos, je bila mediana časa do relapsa (88 dni) manjša kot v skupini bolnikov, ki so prejeli zdravilo Spravato v kombinaciji s peroralnim antidepresivom (635 dni).

Slika 2: Čas do relapsa pri bolnikih, ki so dosegli stabilen odziv v študiji TRD3003 (set podatkov za celotno analizo, *full analysis set*)



Pri bolnikih, ki so dosegli stabilen odziv, je bila stopnja relapsa na osnovi Kaplan-Meierjeve ocene v 12-tedenskem oziroma 24-tedenskem obdobju dvojno slepega spremljanja 21% oziroma 21% v skupini z zdravilom Spravato in 47% oziroma 56% v skupini s placebo pršilom za nos.

Vključevanje preiskovancev v študijo TRD3003 je potekalo približno 2 leti. Vzdrževalna faza je trajala različno dolgo, in sicer dokler pri posamezniku ni prišlo do ponovitve simptomov depresije ali do prekinitve zdravljenja iz katerega koli drugega razloga oziroma dokler niso študije zaključili, ker se je dopolnilo zahtevano število dogodkov, ki pomenijo relaps. Na izpostavljenost zdravilu je vplivala prekinitve študije ob vnaprej določenem številu relapsov na osnovi vmesne analize. V skupini bolnikov, ki so prejeli zdravilo Spravato, je bila po prvih 16 tednih zdravljenja z zdravilom Spravato v kombinaciji s peroralnim antidepressivom mediana trajanja izpostavljenosti zdravilu Spravato v vzdrževalni fazi 4,2 meseca (od 1 dneva do 21,2 meseca) (stabilna remisija ali stabilni odziv). V tej študiji je 31,6% bolnikov prejelo zdravilo Spravato v vzdrževalni fazi več kot 6 mesecev, 7,9% bolnikov pa je prejelo zdravilo Spravato več kot 1 leto.

Frekvenca odmerjanja

V preglednici 7 so navedene frekvence odmerjanja, ki so jih uporabljali večino časa v vzdrževalni fazi. Med bolniki, ki so prejeli zdravilo Spravato, jih je 60% prejelo odmerek 84 mg, 40% pa je prejelo odmerek 56 mg.

Preglednica 7: Frekvenca odmerjanja, ki so jo uporabljali večino časa v vzdrževalni fazi (študija TRD3003)

	Stabilna remisija		Bolniki s stabilnim odzivom	
	zdravilo Spravato + peroralni antidepresiv (N=90)	peroralni antidepresiv+ placebo pršilo za nos (N=86)	zdravilo Spravato + peroralni antidepresiv (N=62)	peroralni antidepresiv + placebo pršilo za nos (N=59)
Prevladujoča frekvenca odmerjanja				
enkrat na teden	21 (23,3%)	27 (31,4%)	34 (54,8%)	36 (61,0%)
enkrat na dva tedna	62 (68,9%)	48 (55,8%)	21 (33,9%)	19 (32,2%)
enkrat na teden ali enkrat na dva tedna	7 (7,8%)	11 (12,8%)	7 (11,3%)	4 (6,8%)

Študija TRD3013 (ESCAPE-TRD)

Učinkovitost zdravila Spravato so ocenjevali v dolgoročni, randomizirani, odprti, aktivno nadzorovani študiji (TRD3013) s slepljenimi ocenjevalci, v kateri so zdravilo Spravato primerjali s kvetiapiinom s podaljšanim sproščanjem (XR) pri 676 odraslih bolnikih (starih od 18 do 74 let), ki so imeli na zdravljenje neodzivno depresijo in so nadaljevali z jemanjem dotedanjih peroralnih antidepresivov (selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (SSRI) ali zaviralcev privzema serotonina in noradrenalina (SNRI)). Bolnike so zdravili z zdravilom Spravato s prilagodljivim odmerjanjem (28, 56 ali 84 mg) ali s kvetiapiinom s podaljšanim sproščanjem v skladu s priporočili za odmerjanje v povzetku glavnih značilnosti zdravila, ki je bil v veljavi v času začetka študije.

Primarni cilj opazovanja za oceno učinkovitosti je bila dosežena remisija (skupna ocena MADRS ≤ 10) po 8 tednih, medtem ko je bil ključni sekundarni cilj opazovanja ohranjanje stanja brez relapsa do konca 32. tedna po doseženi remisiji do 8. tedna. Relaps je bil opredeljen kot skupna ocena MADRS ≥ 22 v obdobju dveh zaporednih tednov ali hospitalizacija zaradi poslabšanja depresije ali katerikoli drug klinično pomemben dogodek, ki pomeni relaps.

Izhodiščne demografske karakteristike bolnikov in značilnosti bolezni so bile podobne v skupini z zdravilom Spravato skupaj s peroralnim antidepresivom in v skupini s kvetiapiinom s podaljšanim sproščanjem skupaj s peroralnim antidepresivom. Povprečna skupna ocena MADRS je bila v skupini z zdravilom Spravato skupaj s peroralnim antidepresivom 31,4 (standardna deviacija 6,06), v skupini s kvetiapiinom s podaljšanim sproščanjem skupaj s peroralnim antidepresivom pa 31,0 (standardna deviacija 5,83).

Zdravljenje z zdravilom Spravato skupaj s peroralnim antidepresivom je bilo klinično pomembno in statistično značilno boljše (superiorno) v primerjavi z zdravljenjem s kvetiapiinom s podaljšanim sproščanjem skupaj s peroralnim antidepresivom tako glede primarnega (preglednica 8) kot ključnega sekundarnega (preglednica 9) merila učinkovitosti.

Preglednica 8: Rezultati za primarno oceno učinkovitosti v študiji TRD3013^a

Študijska skupina	Spravato + peroralni AD	kvetiapiin XR + peroralni AD
število bolnikov v remisiji po 8 tednih	91/336 (27,1%)	60/340 (17,6%)
prilagojena razlika v tveganju v odstotku (95-odstotni IZ) ^b	9,5 (3,3, 15,8)	–
vrednost P ^c	P = 0,003	–

IZ = interval zaupanja; AD = antidepresiv; XR = podaljšano sproščanje (*extended release*)

^a Bolnika, ki je prekinil študijsko zdravljenje pred 8. tednom, so uvrstili med tiste z negativnim izidom (torej brez remisije). Pri bolnikih, ki po 8 tednih niso imeli na voljo rezultata ocenjevanja po lestvici MADRS, vendar niso prekinili študijskega zdravljenja oziroma sodelovanja v študiji do konca 8. tedna, so uporabili metodo pripisa zadnje izmerjene vrednosti (LOCF -*last observation carried forward*) za oceno MADRS.

^b Uporabljena je Mantel-Haenszelova ocena razlike v tveganju, stratificirana na starostni skupini (18-64 in ≥ 65) in skupno število neuspešnih zdravljenj. Navedena ocenjena razlika pomeni prednost esketamina.

^c Ocena po testu Cochran–Mantel–Haenszel (CMH), prilagojena na starostni skupini 18-64 in ≥ 65) in skupno število neuspešnih zdravljenj.

Preglednica 9: Rezultati za ključno sekundarno oceno učinkovitosti v študiji TRD3013^a

Študijska skupina	Spravato + peroralni AD	kvetiapin XR + peroralni AD
število bolnikov, ki so bili v remisiji po 8 tednih in brez relapsa do konca 32. tedna	73/336 (21,7%)	48/340 (14,1%)
prilagojena razlika v tveganju v odstotku (95-odstotni IZ) ^b	7,7 (2,0, 13,5)	–
vrednost P ^c	P = 0,008	–

IZ = interval zaupanja; AD = antidepresiv; XR = podaljšano sproščanje (*extended release*)

^a Bolnika, ki je prekinil študijsko zdravljenje, so uvrstili med tiste z negativnim izidom. Pri bolnikih, ki po 8 tednih niso imeli na voljo rezultata ocenjevanja po lestvici MADRS, vendar niso prekinili študijskega zdravljenja oziroma sodelovanja v študiji do konca 8. tedna, so uporabili metodo pripisa zadnje izmerjene vrednosti (LOCF *-last observation carried forward*) za oceno MADRS.

^b Uporabljena je Mantel-Haenszelova ocena razlike v tveganju, stratificirana na starostni skupini (18-64 in ≥ 65) in skupno število neuspešnih zdravljenj. Navedena ocenjena razlika pomeni prednost esketamina.

^c Ocena po testu Cochran–Mantel–Haenszel (CMH), prilagojena na starostni skupini 18-64 in ≥ 65) in skupno število neuspešnih zdravljenj.

Do prekinitve zdravljenja je zaradi neželenih dogodkov, nezadostne učinkovitosti oziroma skupno v 32-tedenskem obdobju zdravljenja prišlo pri 4,2%, 8,3% oziroma 23,2% bolnikov v skupini z zdravilom Spravato skupaj s peroralnim antidepresivom in pri 11,5%, 15,0% oziroma 40,3% bolnikov v skupini s kvetiapinom s podaljšanim sproščanjem skupaj s peroralnim antidepresivom.

Na zdravljenje neodzivna depresija – kratkotrajna študija pri bolnikih japonskega porekla

Učinkovitost zdravila Spravato so ocenjevali tudi v kratkotrajni (4-tedenski) randomizirani, dvojno slepi, aktivno nadzorovani študiji (TRD2005) pri 202 odraslih japonskih bolnikih z na zdravljenje neodzivno depresijo. Bolniki so 4 tedne prejeli uvaljalno zdravljenje z zdravilom Spravato v nespremenjenem odmerku 28 mg, 56 mg oziroma 84 mg ali placebo pršilo za nos poleg nadaljevanja zdravljenja s peroralnim antidepresivom, ki so ga takrat jemali. Primarni cilj opazovanja za oceno učinkovitosti je bila sprememba skupne ocene MADRS od izhodišča do 28. dne. Izhodiščne demografske karakteristike bolnikov in značilnosti bolezni so bile podobne v skupini bolnikov z zdravilom Spravato skupaj z antidepresivom in v skupini s placebo pršilom za nos skupaj z antidepresivom.

V študiji TRD2005 učinek zdravljenja na spremembo skupne ocene MADRS od izhodišča, na koncu 4-tedenske uvaljalne faze ni dosegel statistične značilnosti za razliko med zdravljenjem z zdravilom Spravato skupaj s peroralnim antidepresivom v primerjavi z zdravljenjem s peroralnim antidepresivom skupaj s placebo pršilom za nos (preglednica 10).

Preglednica 10: Rezultati primarnega cilja opazovanja za oceno učinkovitosti glede spremembe skupne ocene MADRS v 4-tedenski študiji TRD2005 (metoda MMRM) pri bolnikih japonskega porekla

Študijska skupina	Število bolnikov	Povprečna izhodiščna ocena (SD)	Povprečna sprememba ocene od izhodišča do konca 4. tedna (po metodi najmanjših kvadratov) (SN)	Razlika povprečne ocene (po metodi najmanjših kvadratov) (90-odstotni IZ) ^{*,#}
zdravilo Spravato 28 mg + peroralni antidepresiv	41	38,4 (6,1)	-15,6 (1,8)	-1,0 -5,77; 3,70

zdravilo Spravato 56 mg + peroralni antidepresiv	40	37,9 (5,4)	-14,0 (1,9)	0,6 -4,32; 5,47
zdravilo Spravato 84 mg + peroralni antidepresiv	41	35,9 (5,3)	-15,5 (1,8)	-0,9 -5,66; 3,83
peroralni antidepresiv + placebo pršilo za nos	80	37,7 (5,7)	-14,6 (1,3)	

SD = standardna deviacija; SN = standardna napaka; IZ = interval zaupanja

† razlika spremembe ocene od izhodiščne po metodi najmanjših kvadratov (vrednost pri skupini z zdravilom Spravato + peroralnim antidepresivom minus vrednost pri skupini s peroralnim antidepresivom + placebo pršilom za nos)

interval zaupanja na osnovi prilaganja po Dunnett

Na zdravljenje neodzivna depresija – kratkotrajna študija pri bolnikih kitajskega porekla

Učinkovitost zdravila Spravato so ocenjevali tudi v kratkotrajni (4-tedenski) randomizirani, dvojno slepi, aktivno nadzorovni študiji (TRD3006) pri 252 odraslih bolnikih (pri 224 bolnikih kitajskega porekla in 28 bolnikih, ki niso bili kitajskega porekla) s TRD.

Bolniki so 4 tedne prejeli uvajalno zdravljenje s spremenljivim odmerkom zdravila Spravato (56 mg ali 84 mg) ali placebo pršilo za nos poleg na novo uvedenega zdravljenja s peroralnim antidepresivom. Primarni cilj opazovanja za oceno učinkovitosti je bila sprememba skupne ocene MADRS od izhodišča do 28. dne. Izhodiščne demografske karakteristike bolnikov in značilnosti bolezni so bile podobne v skupini bolnikov z zdravilom Spravato skupaj z antidepresivom in v skupini s placebo pršilom za nos skupaj z antidepresivom.

V študiji TRD3006 učinek zdravljenja na spremembo skupne ocene MADRS od izhodišča, na koncu 4-tedenske uvajalne faze ni dosegel statistične značilnosti za razliko med katerim koli zdravljenjem z zdravilom Spravato skupaj s peroralnim antidepresivom v primerjavi z zdravljenjem s peroralnim antidepresivom skupaj s placebo pršilom za nos (preglednica 11).

Preglednica 11: Rezultati primarnega cilja opazovanja za oceno učinkovitosti glede spremembe skupne ocene MADRS v 4-tedenski študiji TRD3006 (metoda MMRM)

Študijska skupina	Število bolnikov [#]	Povprečna izhodiščna ocena (SD)	Povprečna sprememba ocene od izhodišča do konca 4. tedna (po metodi najmanjših kvadratov) (SN)	Razlika povprečne ocene (po metodi najmanjših kvadratov) (90-odstotni IZ) [†]
Vsi bolniki				
Zdravilo Spravato (56 mg ali 84 mg) + peroralni antidepresiv	124	36,5 (5,21)	-11,7 (1,09)	-2,0 -4,64; 0,55
Peroralni antidepresiv + placebo pršilo za nos	126	35,9 (4,50)	-9,7 (1,09)	
Kitajska populacija				
Zdravilo Spravato (56 mg ali 84 mg) + peroralni antidepresiv	110	36,2 (5,02)	-8,8 (0,95)	-0,7 -3,35; 1,94
Peroralni antidepresiv + placebo pršilo za nos	112	35,9 (4,49)	-8,1 (0,95)	

SD = standardna deviacija; SN = standardna napaka; IZ = interval zaupanja

Dva bolnika nista prejela peroralnega antidepresiva in nista bila vključena v analizo učinkovitosti.

† razlika spremembe ocene od izhodiščne po metodi najmanjših kvadratov (vrednost pri skupini z zdravilom Spravato + peroralnim antidepresivom minus vrednost pri skupini s peroralnim antidepresivom + placebo pršilom za nos)

Akutno kratkotrajno zdravljenje v primeru nujne psihiatrične pomoči zaradi velike depresivne motnje

Zdravilo Spravato so proučevali v dveh identičnih kratkotrajnih (4-tedenskih) randomiziranih, dvojno slepih, multicentričnih, s placebom nadzorovanih študijah faze 3 Aspire I (SUI3001) in Aspire II (SUI3002) pri odraslih bolnikih z zmerno do hudo epizodo velike depresivne motnje (s skupno oceno MADRS >28), ki so pritrdilno odgovorili na vprašanja MINI B3 (»Razmišljate [vsaj hipoma], da bi si škodovali ali se sami poškodovali: z vsaj nekaj namena ali zavedanja, da bi zaradi tega lahko umrli; ali mislite na samomor [tj. bi naredili samomor]?") in na vprašanje B10 ("Ste v zadnjih 24 urah razmišljali, da bi se ubili?"). V teh dveh študijah so bolniki prejeli zdravljenje z zdravilom Spravato v odmerku 84 mg ali s placebo pršilom za nos dvakrat na teden 4 tedne. Vsi bolniki so prejeli zdravljenje v okviru celostne standardne oskrbe, vključno z začetnim sprejemom v ustanovo in uvedbo ali optimizacijo zdravljenja s peroralnimi antidepresivi (antidepresiv v monoterapiji ali antidepresiv skupaj z zdravilom za okrepitev učinka) po izboru raziskovalca. Po zdravnikovem mnenju je bila akutna psihiatrična obravnava (in hospitalizacija) klinično upravičena zaradi neposrednega tveganja za samomor. Po prejemu prvega odmerka je bilo za bolnike, ki niso prenašali odmerka 84 mg, dovoljeno enkratno zmanjšanje odmerka zdravila Spravato na 56 mg.

V študijah SUI3001 in SUI3002 so bile izhodiščne demografske karakteristike bolnikov in značilnosti bolezni podobne v skupini bolnikov z zdravilom Spravato in v skupini s placebo pršilom za nos, skupaj s standardno oskrbo. Mediana starost bolnikov je bila 40 let (od 18 do 64 let), 61% je bilo žensk; 73% bolnikov je bilo belcev, 6% jih je bilo črncev, 63% bolnikov je imelo v anamnezi že najmanj en poskus samomora. Pred vključitvijo v študijo je antidepresive prejelo 92% bolnikov. V času študije je v okviru standardne oskrbe 40% bolnikov prejelo samo en antidepresiv, 54% bolnikov je prejelo antidepresiv skupaj z zdravilom za okrepitev učinka, 6% pa jih je prejelo obe shemi(režima) zdravljenje - antidepresiv v monoterapiji/ antidepresiv skupaj s strategijo okrepitve.

Primarno merilo učinkovitosti je bilo zmanjšanje simptomov velike depresivne motnje glede na spremembo skupne ocene MADRS od izhodišča do ocenjevanja 24 ur po prejemu prvega odmerka (2. dan).

V študijah SUI3001 in SUI3002 se je pokazalo, da je glede primarnega merila učinkovitosti zdravilo Spravato skupaj s standardno oskrbo statistično značilno boljše (superiorno) od placebo pršila za nos skupaj s standardno oskrbo (glejte preglednico 12).

Preglednica 12: Rezultati primarnega cilja opazovanja za oceno učinkovitosti glede spremembe skupne ocene MADRS od izhodišča do ocenjevanja 24 ur po prejemu prvega odmerka (študiji SUI3001 in SUI3002) (ANCOVA BOCF*)

Oznaka študije	Študijska skupina [‡]	Število bolnikov	Povprečna izhodiščna ocena (SD)	Povprečna sprememba ocene od izhodišča do ocenjevanja 24 ur po prejemu prvega odmerka (SN)	Razlika povprečne ocene (po metodi najmanjših kvadratov) (95-odstotni IZ) [§]
Študija 1 (SUI3001)	Spravato 84 mg + SOC	112	41,2 (5,87)	-15,7 (1,05)	-3,7 (-6,41; -0,92) [#] P=0,006
	placebo pršilo za nos + SOC	112	41,0 (6,29)	-12,1 (1,03)	–
Študija 2 (SUI3002)	Spravato 84 mg + SOC	114	39,5 (5,19)	-15,9 (1,02)	-3,9 (-6,65; -1,12) [#] P=0,006
	placebo pršilo za nos + SOC	113	39,9 (5,76)	-12,0 (1,06)	–
združeni podatki študij 1 in 2	Spravato 84 mg + SOC	226	40,3 (5,60)	-15,8 (0,73)	-3,8 (-5,69; -1,82)
	placebo pršilo za nos + SOC	225	40,4 (6,04)	-12,1 (0,73)	–

SD = standardna deviacija; SN = standardna napaka; IZ = interval zaupanja; SOC = standardna oskrba (*standard of care*)

* analiza kovariance (ANCOVA) z uporabo metode BOCF (uporabe izhodiščne vrednosti za nadomeščanje manjkajočih vrednosti, *Baseline Observation Carried Forward*: V študiji SUI3001 pri 2 osebah (pri 1 osebi iz vsake skupine) niso pridobili skupne ocene MADRS na 2. dan (24 ur po prejemu prvega odmerka), v študiji SUI3002 pa pri 6 osebah (pri 4 osebah iz skupine z esketaminom in pri 2 osebah iz skupine s placebo) niso pridobili skupne ocene MADRS na 2. dan (24 ur po prejemu prvega odmerka). Pri teh osebah so šteli, da se je depresija pri njih vrnila na izhodiščno raven (to je raven depresije, kakršna je bila pred začetkom zdravljenja), njihove skupne ocene MADRS ob izhodišču pa so prenesli naprej in upoštevali za analizo.

[‡] nazalno odmerjanje esketamina ali placebo

[§] razlika povprečne spremembe ocene od izhodiščne po metodi najmanjših kvadratov (vrednost pri skupini z zdravilom Spravato + standardno oskrbo minus vrednost v skupini s placebo pršilom za nos + standardno oskrbo)

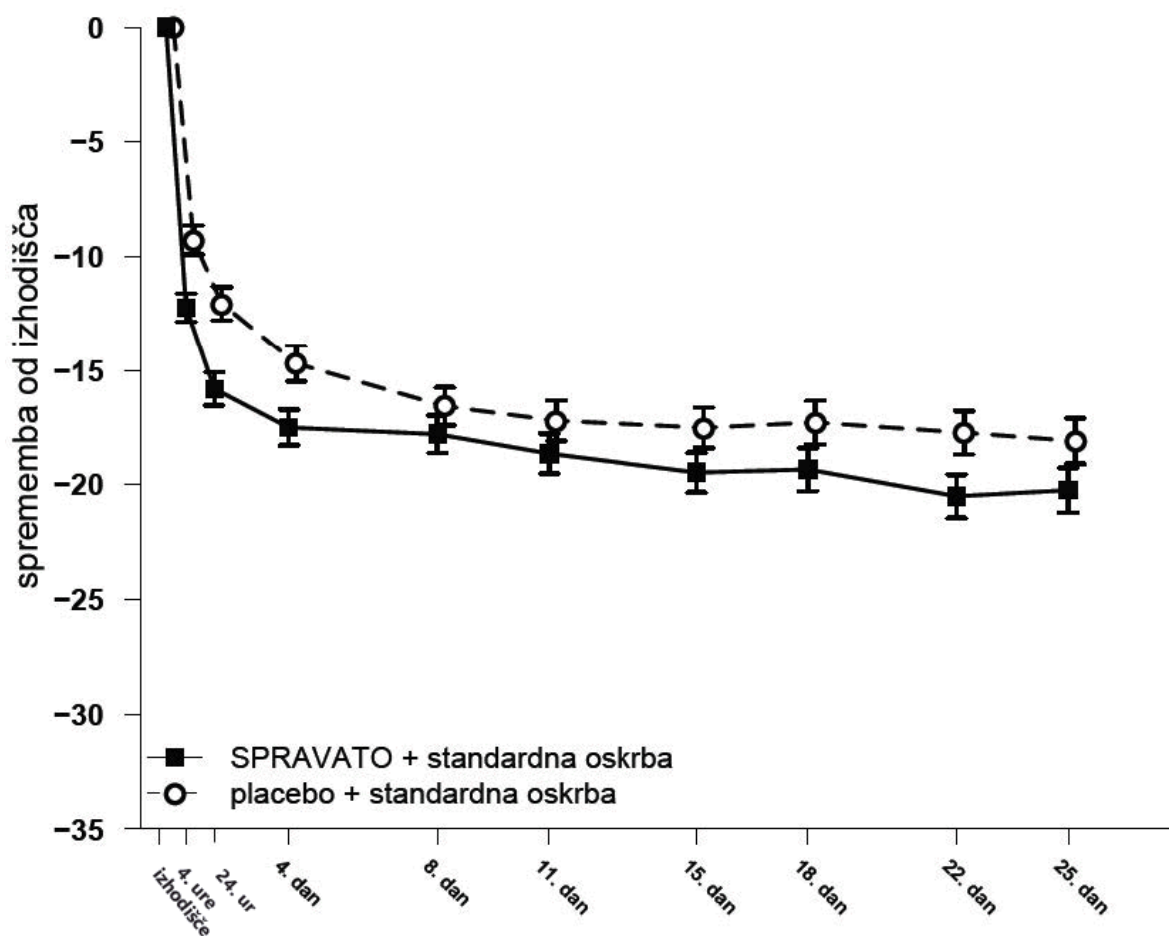
[#] študijske skupine, pri katerih je prišlo do statistično značilne razlike, ki pomeni superiornost, v primerjavi s placebo pršilom za nos + standardno oskrbo

Razlika med načinoma zdravljenja (zdravilo Spravato skupaj s standardno oskrbo oziroma placebo skupaj s standardno oskrbo) je za spremembo skupne ocene MADRS od izhodišča do 2. dne (do ocenjevanja 24 ur po prejemu prvega odmerka) znašala -4,70 (95-odstotni IZ: -7,16; -2,24) za podskupino bolnikov s predhodnim poskusom samomora (N=284) in -2,34 (95-odstotni IZ: -5,59; 0,91) za podskupino bolnikov, ki niso navedli predhodnega poskusa samomora (N=166).

Časovni potek odziva na zdravljenje

Tako v študiji SUI3001 kot v študiji SUI3002 so razliko med uporabo zdravila Spravato in uporabo placeba začeli opazovati 4 ure po odmerjanju. V obdobju od 4. ure do 25. dne, torej do konca faze zdravljenja, se je tako pri bolnikih v skupini z zdravilom Spravato kot pri tistih v skupini s placebo stanje še naprej izboljševalo, razlika med skupinama je bila večinoma ves čas prisotna, vendar se v času do konca 25. dne ni očitno povečevala. Na sliki 3 je prikazan časovni potek primarnega merila učinkovitosti glede spremembe skupne ocene MADRS, po združenih podatkih študij SUI3001 in SUI3002.

Slika 3: Časovni potek povprečne spremembe skupne ocene MADRS od izhodišča po metodi najmanjših kvadratov v študijah SUI3001 in SUI3002* (združeni podatki, set podatkov za analizo varnosti, *safety analysis set*) – ANCOVA BOCF



* Opomba: V navedenih študijah je bilo po prejemu prvega odmerka za bolnike, ki niso prenašali odmerka 84 mg, dovoljeno enkratno zmanjšanje odmerka zdravila Spravato na 56 mg. Odmerek zdravila Spravato so s 84 mg na 56 mg dvakrat na teden zmanjšali pri približno 16% bolnikov.

Stopnje remisije

V študijah faze 3 je bil odstotek bolnikov, ki so dosegli remisijo (skupno oceno MADRS ≤ 12 kadarkoli v času študije), večji v skupini bolnikov z zdravilom Spravato skupaj s standardno oskrbo kot v skupini s placebo pršilom za nos skupaj s standardno oskrbo ob vseh časih opazovanja v 4-tedenski dvojno slepi fazi zdravljenja (preglednica 13).

Preglednica 13: Bolniki, ki so dosegli remisijo velike depresivne motnje; dvojno slepa faza zdravljenja; celoten set podatkov za analizo učinkovitosti, *full efficacy analysis set*

	SUI3001		SUI3002		združeni podatki obeh študij (SUI3001 in SUI3002)	
	placebo + SOC 112	Spravato + SOC 112	placebo + SOC 113	Spravato + SOC 114	placebo + SOC 225	Spravato + SOC 226
1. dan, 4 ure po prejemu prvega odmerka bolniki z remisijo velike depresivne motnje	9 (8,0%)	12 (10,7%)	4 (3,5%)	12 (10,5%)	13 (5,8%)	24 (10,6%)
2. dan, 24 ur po prejemu prvega odmerka bolniki z remisijo velike depresivne motnje	10 (8,9%)	21 (18,8%)	12 (10,6%)	25 (21,9%)	22 (9,8%)	46 (20,4%)
25. dan (pred odmerjanjem) bolniki z remisijo velike depresivne motnje	38 (33,9%)	46 (41,1%)	31 (27,4%)	49 (43,0%)	69 (30,7%)	95 (42,0%)
25. dan (4 ure po odmerjanju) bolniki z remisijo velike depresivne motnje	42 (37,5%)	60 (53,6%)	42 (37,2%)	54 (47,4%)	84 (37,3%)	114 (50,4%)

SOC = standardna oskrba (*standard of care*)

Opomba: Opredelitev remisije temelji na skupni oceni MADRS ≤ 12 . Osebe, ki niso izpolnile tega kriterija ali so iz kateregakoli razloga prekinile zdravljenje pred tem časom, niso šteli med osebe z remisijo.

Vpliv na samomorilnost

V celoti je pri bolnikih v obeh študijskih skupinah prišlo do izboljšanja glede izraženosti njihove samomorilnosti po oceni na lestvici CGI-SS-r (Klinična celostna ocena – Izraženost samomorilnosti - dopolnjena verzija, angl. *Clinical Global Impression – Severity of Suicidality - revised*) pri opazovanju 24 ur po odmerjanju, vendar do statistično značilne razlike med študijskima skupinama ni prišlo.

Dolgotrajna učinkovitost zdravila Spravato pri preprečevanju samomora ni bila dokazana.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Spravato pri zdravljenju velike depresivne motnje za eno ali več podskupin pediatrične populacije (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Povprečna absolutna biološka razpoložljivost 84-miligramskega odmerka esketamina, apliciranega s pršilom za nos, je približno 48%.

Po intranazalnem odmerjanju se esketamin hitro absorbira skozi nosno sluznico in po apliciranju 28-miligramskega odmerka je njegovo prisotnost v plazmi mogoče izmeriti v roku 7 minut. Čas do dosežene najvišje koncentracije v plazmi (t_{max}) je praviloma od 20 do 40 minut po zadnjem vpihu posameznega prejema zdravila (glejte poglavje 4.2).

Pri odmerjanju esketamina v pršilu za nos so odmerki 28 mg, 56 mg in 84 mg povzročili od odmerka odvisno višanje najvišje koncentracije v plazmi (C_{max}) in povečanje površine pod krivuljo časovnega poteka sprememb koncentracije v plazmi (AUC_{∞}).

Farmakokinetični profil esketamina je pri enkratnem odmerku podoben kot pri ponavljajočem odmerjanju, pri čemer pri odmerjanju esketamina dvakrat na teden ne prihaja do kopičenja učinkovine v plazmi.

Porazdelitev

Pri intravenskem odmerjanju je povprečni volumen porazdelitve esketamina v stanju dinamičnega ravnovesja 709 l.

Delež celotne koncentracije esketamina, ki se pri človeku veže na beljakovine v plazmi, znaša v povprečju od 43% do 45%. Obseg vezave esketamina na beljakovine v plazmi ni odvisen od jetrne ali ledvične funkcije.

Esketamin ni substrat prenašalcev P-glikoproteina (P-gp; protein multiple rezistence proti zdravilom 1 ali protein MDR1), proteina pri odpornosti pri raku dojke (BCRP - *breast cancer resistance protein*), ali prenašalcev organskih anionov (OATP - *organic anion transporter*) OATP 1B1 ali OATP1B3. Esketamin ne zavira niti navedenih prenašalcev niti prenašalcev za ekstruzijo več zdravil in toksinov 1 (MATE1) in MATE2-K oziroma prenašalcev organskih kationov 2 (OCT2), OAT1 ali OAT3.

Biotransformacija

Esketamin se obsežno presnavlja v jetrih. Primarni proces pri presnavljanju esketamina v humanih jetrnih mikrosomih je N-demetilacija, pri kateri nastaja noresketamin. Od citokromov P450 (CYP) sta poglavitna encima, ki sta odgovorna za N-demetilacijo esketamina, CYP2B6 in CYP3A4. Drugi encimi CYP, med katerimi sta tudi CYP2C19 in CYP2C9, so v ta proces vpleteni v precej manjši meri. Noresketamin se nato v procesih, ki so odvisni od encimov CYP, presnavlja v druge presnovke, med katerimi so nekateri podvrženi glukuronidaciji.

Izločanje

Povprečni očistek intravensko apliciranega esketamina je bil približno 89 l/uro. Pri nazalnem odmerjanju se po doseženi najvišji koncentraciji C_{max} koncentracija esketamina v plazmi v prvih nekaj urah znižuje hitro, nato pa bolj postopoma. Povprečni končni razpolovni čas po odmerjanju s pršilom za nos je večinoma znašal od 7 do 12 ur.

Po intravenskem odmerjanju radioaktivno označenega esketamina so približno 78% radioaktivnosti zaznali v urinu, 2% pa v blatu. Po peroralnem odmerjanju radioaktivno označenega esketamina so približno 86% radioaktivnosti prestregli v urinu, 2% pa v blatu. Prestreženo radioaktivnost so večinoma predstavljali presnovki esketamina. Tako pri intravenskem kot pri peroralnem odmerjanju se je < 1% danega odmerka izločil z urinom kot nespremenjena učinkovina.

Linearnost/nelinearnost

Izpostavljenost esketaminu se v okviru od 28 mg do 84 mg povečuje z velikostjo odmerka. Zvišanje C_{max} in povečanje AUC sta v okviru odmerkov 28 mg in 56 mg oziroma 84 mg manj kot sorazmerna velikosti odmerka, sta pa skoraj sorazmerna velikosti odmerka v okviru odmerkov 56 mg in 84 mg.

Interakcije

Vpliv drugih zdravil na esketamin

Zaviralci jetrnih encimov

Pri zdravih preiskovancih predhodno odmerjanje peroralnega tiklopidina, ki je zaviralec aktivnosti jetrnega encima CYP2B6, (250 mg dvakrat na dan v obdobju 9 dni pred odmerjanjem esketamina in na dan odmerjanja esketamina) ni vplivalo na C_{max} esketamina, apliciranega v obliki pršila za nos.

AUC_{∞} esketamina je bila večja za približno 29%. Predhodno odmerjanje tiklopidina ni vplivalo na končni razpolovni čas izločanja esketamina.

Predhodno odmerjanje peroralnega klaritromicina, ki je zaviralec aktivnosti jetrnega encima CYP3A4, (500 mg dvakrat na dan v obdobju 3 dni pred odmerjanjem esketamina in na dan odmerjanja esketamina) je zvišalo povprečno C_{max} nazalno apliciranega esketamina za približno 11% in povečalo njegovo povprečno AUC_{∞} za približno 4%. Predhodno odmerjanje klaritromicina ni vplivalo na končni razpolovni čas izločanja esketamina.

Induktorji jetrnih encimov

Predhodno zdravljenje s peroralnim rifampicinom, ki je močan induktor aktivnosti več jetrnih encimov CYP, kot sta CYP3A4 in CYP2B6 (z odmerjanjem 600 mg na dan v obdobju 5 dni pred odmerjanjem esketamina), je znižalo povprečno vrednost C_{max} esketamina, apliciranega v obliki pršila za nos, za približno 17% in zmanjšalo AUC_{∞} esketamina za 28%.

Druga sredstva v obliki pršila za nos

Pri bolnikih z anamnezo alergijskega rinitisa, ki so bili predhodno izpostavljeni pelodu trav, je imelo predhodno zdravljenje z oksimetazolinom v pršilu za nos (2 vpiha 0,05-odstotne raztopine 1 uro pred nazalnim odmerjanjem esketamina) majhen vpliv na farmakokinetiko esketamina.

Pri zdravih osebah je imelo predhodno nazalno odmerjanje mometazonfuorata (200 mikrogramov na dan 2 tedna z odmerjanjem zadnjega odmerka mometazonfuorata 1 uro pred nazalnim odmerjanjem esketamina) majhen vpliv na farmakokinetiko esketamina.

Vpliv esketamina na druga zdravila

Nazalna aplikacija 84 mg esketamina dvakrat na teden 2 tedna je zmanjšala povprečno AUC_{∞} peroralnega midazolama v plazmi (po enkratnem odmerku 6 mg) za približno 16%; midazolam je substrat encima CYP3A4 v jetrih.

Nazalna aplikacija 84 mg esketamina dvakrat na teden 2 tedna ni vplivala na povprečno AUC peroralnega bupropiona v plazmi (po enkratnem odmerku 150 mg); bupropion je substrat encima CYP2B6 v jetrih.

Posebne skupine bolnikov

Starostniki (stari 65 let in starejši)

Farmakokinetiko esketamina z odmerjanjem v pršilu za nos pri zdravih starostnikih so primerjali s parametri pri mlajših zdravih odraslih. Povprečne vrednosti C_{max} in AUC_{∞} esketamina pri 28-miligramskem odmerku so bile za 21% oziroma za 18% višje pri starostnikih (starih od 65 do 81 let) kot pri mlajših odraslih (starih od 22 do 50 let). Povprečne vrednosti C_{max} in AUC_{∞} esketamina pri 84-miligramskem odmerku so bile za 67% oziroma za 38% višje pri starostnikih (starih od 65 do 85 let) kot pri mlajših odraslih (starih od 24 do 54 let). Končni razpolovni čas esketamina je bil pri starejših in mlajših odraslih podoben (glejte poglavje 4.2).

Okvara ledvic

V primerjavi z vrednostmi pri osebah z normalno ledvično funkcijo (z očistkom kreatinina [CL_{CR}] od 88 do 140 ml/min) je bila po odmerjanju 28-miligramskega odmerka esketamina v pršilu za nos C_{max} esketamina v povprečju za 20 do 26% višja pri osebah z blago (CL_{CR} : od 58 do 77 ml/min), zmerno (CL_{CR} : od 30 do 47 ml/min) oziroma hudo okvaro ledvic (CL_{CR} : od 5 do 28 ml/min, brez dializnega zdravljenja). AUC_{∞} je bila pri osebah z blago do hudo okvaro ledvic za 13 do 36% večja.

Pri bolnikih na dializnem zdravljenju ni nobenih kliničnih izkušenj z odmerjanjem esketamina v pršilu za nos.

Okvara jeter

Vrednosti C_{\max} in AUC_{∞} esketamina po prejemu 28-miligramskih odmerkov so bile pri bolnikih z okvaro jeter Child-Pugh razreda A (blaga okvara) podobne kot pri zdravih osebah. Vrednosti C_{\max} in AUC_{∞} esketamina so bile pri bolnikih z okvaro jeter Child-Pugh razreda B (zmerna okvara) za 8% oziroma 103% višje kot pri zdravih osebah.

Pri bolnikih z okvaro jeter Child-Pugh razreda C (huda okvara) ni nobenih kliničnih izkušenj z odmerjanjem esketamina v pršilu za nos (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Rasa

Farmakokinetiko esketamina z odmerjanjem v pršilu za nos pri zdravih Azijcih so primerjali s parametri pri belcih. Povprečne vrednosti C_{\max} in AUC_{∞} esketamina v plazmi pri enkratnem 56-miligramskem odmerku esketamina so bile pri Kitajcih za približno 14% oziroma 33% višje kot pri belcih. Pri Korejcih je bila C_{\max} esketamina približno 10% nižja, AUC_{∞} pa 17% večja kot pri belcih. Izvedli so populacijsko farmakokinetično analizo, ki je vključevala podatke japonskih bolnikov z na zdravljenje neodzivno depresijo, pa tudi podatke zdravih Japoncev. Po podatkih te analize so bile vrednosti C_{\max} in AUC_{24h} esketamina v plazmi za dani odmerek pri Japoncih za približno 20% višje kot pri neazijskih preiskovancih. Povprečni končni razpolovni čas izločanja esketamina iz plazme je bil pri Azijcih od 7,1 do 8,9 ur, pri belcih pa 6,8 ur.

Spol in telesna masa

Po podatkih populacijske farmakokinetične analize niso opazili bistvenih razlik v farmakokinetičnih parametrih esketamina v pršilu za nos med obema spoloma in osebami z različnimi vrednostmi celotne telesne mase (> 39 do 170 kg).

Alergijski rinitis

Farmakokinetika enkratnega 56-miligramskega odmerka esketamina z odmerjanjem v pršilu za nos je bila pri osebah, ki so imele alergijski rinitis in so bile izpostavljene pelodu trav, podobna kot pri zdravih osebah.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponovljenih odmerkih, genotoksičnosti, nevrotoksičnosti, vpliva na sposobnost razmnoževanja in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. V študijah na živalih s ketaminom se je pokazalo, da ta povzroča razvojno nevrotoksičnost. Možnosti, da ima esketamin potencial za nevrotoksično delovanje na razvijajoči se plod, ni mogoče izključiti (glejte poglavje 4.6).

Genotoksičnost

Pri Amesovem testu z metabolično aktivacijo ali brez nje esketamin ni deloval mutageno. Pri presejalnem *in vitro* mikronukleusnem testu z metabolično aktivacijo so opazili genotoksično delovanje esketamina. Pri intravenski aplikaciji pa esketamin ni kazal genotoksičnih lastnosti niti v *in vivo* mikronukleusnem testu na kostnem mozgu pri podganah niti v *in vivo* komet testu na jetrnih celicah pri podganah.

Reproduktivna toksičnost

V študiji embriofetalne razvojne toksičnosti z nazalni aplikaciji ketamina podganam pri mladičih ni prišlo do neželenih učinkov ob prisotni toksičnosti za samico pri odmerjanju, ki je pomenilo do 6-krat večjo izpostavljenost kot pri ljudeh na osnovi vrednosti AUC. V študiji embriofetalne razvojne toksičnosti z nazalni aplikaciji ketamina so pri kuncih opazili skeletne malformacije in manjšo telesno maso plodov pri odmerkih, ki so bili toksični za samico. Pri kuncih je bila izpostavljenost zdravilu v območju izpostavljenosti pri ljudeh na osnovi vrednosti AUC.

Po podatkih objavljenih študij na živalih (vključno s primati) uporaba anestetičnih sredstev v odmerkih, ki povzročajo blago do zmerno anestezijo, v obdobju hitre rasti možganov oziroma

sinaptogeneze povzroča propadanje celic v razvijajočih se možganih, kar je lahko povezano z dolgotrajnimi kognitivnimi primanjkljaji. Ni znano, kakšen je klinični pomen navedenih nekliničnih ugotovitev.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

citronska kislina monohidrat
dinatrijev edetat
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala iz stekla tipa I z zamaškom iz klorobutilne gume. Napolnjena in zaprta viala je povezana z nosnim pršilnikom, ki se aktivira ročno. Nosni pršilnik omogoča dva vpiha.

V vsakem pakiranju je vsak pršilnik posamezno pakiran v neprodušno zaprtem pretisnem omotu.

Velikosti pakiranja: 1, 2, 3 ali 6 nosnih pršilnikov in skupni pakiranja, ki vsebujeta 12 (4 pakiranja po 3) ali 24 nosnih pršilnikov (8 pakiranja po 3).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/19/1410/001 (1 pršilnik)
EU/1/19/1410/002 (2 pršilnika)
EU/1/19/1410/003 (3 pršilniki)

EU/1/19/1410/004 (6 pršilnikov)
EU/1/19/1410/005 (24 pršilnikov)
EU/1/19/1410/006 (12 pršilnikov)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18. december 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na poseben recept in le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

Načrt za obvladovanje tveganja

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila Spravato na trg v posamezni državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom (imetnik DzP) s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti glede vsebine in oblike **izobraževalnih gradiv in programa nadzorovanega dostopa**, vključno s sredstvi obveščanja, načinom razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa.

Imetnik DzP mora zagotoviti, da v vsaki državi članici, kjer je zdravilo Spravato na trgu, vzpostavi program nadzorovanega dostopa za preprečevanje oziroma zmanjševanje pomembnega ugotovljenega tveganja glede zlorabe zdravila.

Zdravilo Spravato je namenjeno samoapliciranju (bolnik si zdravilo aplicira sam) pod neposrednim nadzorom zdravstvenega delavca. Zdravilo je treba izdati zdravstveni ustanovi, v kateri bo potekalo apliciranje, kot bo dogovorjeno na ravni posamezne države članice glede na lokalne pravne zahteve in/ali lokalne zdravstvene sisteme. Kadar je predvideno apliciranje zdravila ambulantnemu bolniku, mora le-to potekati v okolju, ki omogoča ustrezno spremljanje bolnika.

Zdravilo Spravato lahko povzroči prehodno sedacijo, disociativne motnje in motnje percepcije in/ali visok krvni tlak. Zato mora bolnika med postopkom uporabe zdravila in po njem spremljati zdravstveni delavec, kar vključuje ocenjevanje in ugotavljanje, kdaj je bolnikovo stanje klinično stabilno in je bolnik pripravljen, da zapusti zdravstveno ustanovo. Pri bolnikih s klinično pomembno ali nestabilno obliko katere od kardiovaskularnih ali respiratornih bolezni je treba uporabo zdravila Spravato izvajati v okolju, ki zagotavlja dostopnost ustrezne opreme za oživljanje in prisotnost zdravstvenih delavcev, ki so usposobljeni za kardiopulmonalno oživljanje.

Zdravstveni delavci morajo prejeti naslednja izobraževalna gradiva (in zabeležiti potrditev prejema gradiva):

- **Vodnik za zdravstvene delavce**, ki mora obravnavati tveganja za prehodna disociativna stanja in motnje percepcije, zlorabo zdravila, motnje zavesti in zvišanje krvnega tlaka, mora vključevati ustrezne napotke za varnost bolnika in poudariti, da:
 - je treba vse bolnike po uporabi zdravila Spravato ustrezno spremljati, dokler njihovo stanje ni ocenjeno kot klinično stabilno, da lahko zapustijo zdravstveno ustanovo;
 - je pri bolnikih s klinično pomembno ali nestabilno obliko katere od kardiovaskularnih ali respiratornih bolezni treba uporabo zdravila Spravato izvajati v kliničnem okolju, ki zagotavlja dostopnost ustrezne opreme za kardiopulmonalno oživljanje in osebja, ki je usposobljeno za kardiopulmonalno oživljanje;
 - je zaradi možnega tveganja za razvoj srčnih neželenih dogodkov treba pred uporabo zdravila Spravato in po njem skrbno spremljati bolnikov krvni tlak.
- kontrolni seznam za zdravstvenega delavca (priložen Vodniku za zdravstvene delavce): to izobraževalno gradivo je namenjeno v pomoč zdravstvenim delavcem pri ocenjevanju bolnika po uporabi zdravila Spravato in presoji, kdaj je bolnikovo stanje stabilno in bolnik lahko varno zapusti bolnišnico/ustanovo, v kateri je potekala uporaba zdravila Spravato.

Bolniki morajo prejeti naslednje izobraževalno gradivo:

- **Vodnik za bolnika**, ki mora obravnavati tveganja za prehodna disociativna stanja in motnje percepcije, zlorabo zdravila, motnje zavesti in zvišanje krvnega tlaka. Namen tega izobraževalnega gradiva je predstaviti:
 - katere neželene učinke je mogoče pričakovati po uporabi zdravila Spravato in kako zmanjšati njihov pojav;
 - dejavnike tveganja/ogrožene skupine/znake zlorabe in odvisnosti, ki jih je treba redno ocenjevati in spremljati;
 - postopek intranazalne uporabe zdravila Spravato, vključno s pripravo (prenehanje uživanja hrane 2 uri pred uporabo in pitja pijač 30 minut pred uporabo) in spremljanjem bolnika.

Vodnik za bolnika je namenjen tudi izboljšanju poznavanja:

- korakov pri samoapliciranju zdravila Spravato pod neposrednim nadzorom zdravstvenega delavca;
- spremljanja krvnega tlaka pred odmerjanjem zdravila Spravato in po njem;

- zahteve, da zdravstveni delavec nadzoruje bolnika in ga opazuje po uporabi zdravila, dokler zdravstveni delavec ne presodi, da je bolnikovo klinično stanje stabilno, in mu dovoli, da zapusti bolnišnico/ustanovo, v kateri je potekala uporaba zdravila Spravato;
- vpliva zdravila Spravato na bolnikovo sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA (za 1 oziroma 6 nosnih pršilnikov)****1. IME ZDRAVILA**

Spravato 28 mg pršilo za nos, raztopina
esketamin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En nosni pršilnik vsebuje esketaminijev klorid v količini, ki ustreza 28 mg esketamina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: citronska kislina monohidrat, dinatrijev edetat, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

pršilo za nos, raztopina

1 nosni pršilnik
6 nosnih pršilnikov

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
nazalna uporaba
Pršilnika ne smete sprožiti ali preizkušati pred dejansko uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/19/1410/001 (1 pršilnik)
EU/1/19/1410/004 (6 pršilnikov)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

spravato

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA (za 2 oziroma 3 nosne pršilnike)****1. IME ZDRAVILA**

Spravato 28 mg pršilo za nos, raztopina
esketamin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En nosni pršilnik vsebuje esketaminijev klorid v količini, ki ustreza 28 mg esketamina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: citronska kislina monohidrat, dinatrijev edetat, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

pršilo za nos, raztopina

2 nosna pršilnika

3 nosni pršilniki

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

nazalna uporaba

Pršilnika ne smete sprožiti ali preizkušati pred dejansko uporabo.

56-miligramsko pakiranje = 2 nosna pršilnika

84-miligramsko pakiranje = 3 nosni pršilniki

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/19/1410/002 (2 pršilnika)
EU/1/19/1410/003 (3 pršilniki)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

spravato

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Spravato 28 mg pršilo za nos, raztopina
esketamin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Janssen-Cilag International NV

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

OZNAKA NA PRŠILU ZA NOS / NOSNEM PRŠILNIKU

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Spravato 28 mg pršilo za nos, raztopina
esketamin
nazalna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

28 mg

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA (za 3 nosne pršilnike) KOT VMESNA ŠKATLA / DEL SKUPNEGA PAKIRANJA
(BREZ MODREGA OKENCA)****1. IME ZDRAVILA**

Spravato 28 mg pršilo za nos, raztopina
esketamin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En nosni pršilnik vsebuje esketaminijev klorid v količini, ki ustreza 28 mg esketamina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: citronska kislina monohidrat, dinatrijev edetat, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

pršilo za nos, raztopina

3 nosni pršilniki
Del skupnega pakiranja, ni namenjen ločeni prodaji.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
nazalna uporaba
Pršilnika ne smete sprožiti ali preizkušati pred dejansko uporabo.

84-miligramsko pakiranje = 3 nosni pršilniki

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/19/1410/005
EU/1/19/1410/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

spravato

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA SKUPNI PAKIRANJE, KI OBSEGATA 12 NOSNIH PRŠILNIKOV (4 pakiranja po 3 nosne pršilnike) ali 24 NOSNIH PRŠILNIKOV (8 pakiranj po 3 nosne pršilnike) Z MODRIM OKENCEM

1. IME ZDRAVILA

Spravato 28 mg pršilo za nos, raztopina esketamin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En nosni pršilnik vsebuje esketaminijev klorid v količini, ki ustreza 28 mg esketamina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: citronska kislina monohidrat, dinatrijev edetat, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

pršilo za nos, raztopina

Skupno pakiranje: 24 nosnih pršilnikov (8 pakiranj po 3)

Skupno pakiranje: 12 nosnih pršilnikov (4 pakiranja po 3)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

nazalna uporaba

Pršilnika ne smete sprožiti ali preizkušati pred dejansko uporabo.

84-miligramsko pakiranje = 3 nosni pršilniki

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/19/1410/005 (8 pakiranj, vsako vsebuje 3 nosne pršilnike)
EU/1/19/1410/006 (4 pakiranja, vsako vsebuje 3 nosne pršilnike)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Spravato 28 mg pršilo za nos, raztopina esketamin

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Spravato in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Spravato
3. Kako uporabljati zdravilo Spravato
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Spravato
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Spravato in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Spravato

Zdravilo Spravato vsebuje učinkovino esketamin. Sodi v skupino zdravil, ki jih imenujemo antidepresivi in to zdravilo prejemate za zdravljenje depresije.

Za kaj uporabljamo zdravilo Spravato

Zdravilo Spravato uporabljamo pri odraslih za zmanjševanje simptomov depresije, kot so občutek žalosti, tesnoba ali občutek ničvrednosti, težave s spanjem, sprememba apetita, izguba zanimanja za najljubše dejavnosti in občutek upočasnenosti. Zdravilo prejema bolnik poleg drugega antidepresiva, če so ga že prej poskušali zdraviti z dvema ali več drugimi antidepresivi, ki pa mu niso pomagali.

Zdravilo Spravato uporabljamo pri odraslih tudi za hitro zmanjševanje simptomov depresije v situaciji, ki zahteva takojšnje zdravljenje (kar imenujemo nujna psihiatrična pomoč).

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Spravato

Ne uporabljajte zdravila Spravato

- če ste alergični na esketamin, na podobno zdravilo, ki se imenuje ketamin in ga uporabljamo za anestezijo, ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če ste imeli kadarkoli katero od naslednjih bolezni:
 - anevrizma (oslabljen del žilne stene, kjer je žila razširjena oziroma se izboči),
 - krvavitev v možganih.
- če ste nedavno (v zadnjih 6 tednih) preživeli srčni infarkt.
To je pomembno zato, ker zdravilo Spravato lahko povzroči začasno zvišanje krvnega tlaka, ki lahko pripelje do resnih zapletov pri obeh navedenih boleznih.

Če karkoli od zgoraj navedenega velja za vas, ne uporabljajte zdravila Spravato. Če ste v dvomu, se posvetujte z zdravnikom, preden uporabite zdravilo Spravato - zdravnik bo odločil, ali smete uporabljati to zdravilo ali ne.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred uporabo zdravila Spravato se posvetujte z zdravnikom, če:

- imate težave s srcem, ki niso ustrezno urejene, kot so: zmanjšan pretok krvi skozi žile okrog srca, ki se pogosto pojavlja skupaj z bolečino za prsnico (angina pectoris), zvišan krvni tlak, imate bolezn srčnih zaklopk ali popušcanje srca
- ste imeli kdaj težave z oskrbo možganov s krvjo (kot je možganska kap)
- ste imeli kdaj težave z zlorabo substanc – zdravil na zdravniški recept ali prepovedanih drog
- ste imeli kdaj bolezen, ki jo imenujemo psihoza - pri kateri ste prepričani v obstoj stvari, ki niso resnične (iluzije) oziroma vidite, čutite ali slišite pojave in stvari, ki v resnici ne obstajajo (halucinacije)
- ste imeli kdaj bolezen, ki jo imenujemo bipolarna motnja, ali simptome manije (pri kateri postanete prekomerno aktivni ali pretirano vznemirjeni in vznoseni)
- ste imeli kdaj prekomerno delovanje ščitnice, ki ni bilo ustrezno urejeno (hipertiroidizem)
- ste imeli kdaj težave s pljuči, ki so povzročale oteženo dihanje (pljučna insuficienca), kar vključuje kronično obstruktivno pljučno bolezen (KOPB)
- imate apnejo (prekinitiv dihanja) med spanjem in imate zelo preveliko telesno maso
- ste imeli kdaj počasen ali hiter srčni utrip, ki je povzročal zadihanost, palpitacije (neprijeten občutek razbijanja srca) ali neprijeten občutek v prsnem košu, občutek, da boste izgubili zavest, ali ste dejansko izgubili zavest
- ste imeli kdaj resno poškodbo glave ali resne težave s prizadetostjo možganov, zlasti v povezavi z zvišanim tlakom v možganih
- ste imeli hude težave z jetri.

Če karkoli od navedenega velja za vas (ali če ste v dvomu), se posvetujte z zdravnikom, preden uporabite zdravilo Spravato. Zdravnik bo odločil, ali smete uporabljati to zdravilo ali ne.

Poslabšanje depresije

Takoj obvestite zdravnika ali pojdite v najbližjo bolnišnico, če vam kadar koli pride na misel oziroma razmišljate o tem, da bi se poškodovali ali da bi si vzeli življenje.

Če ste depresivni, vam morda lahko pomaga, če se pogovorite s sorodnikom ali dobrim prijateljem in ga vprašate, ali se mu zdi, da je pri vas prišlo do poslabšanja depresije, oziroma je zaskrbljen zaradi vašega vedenja. Lahko ga prosite, da prebere to Navodilo za uporabo.

Krvni tlak

Po uporabi zdravila Spravato se vam lahko zviša krvni tlak za približno 1 do 2 uri, zato vam bodo izmerili krvni tlak pred začetkom uporabe in po uporabi zdravila Spravato.

Če bo vaš krvni tlak visok že pred uporabo tega zdravila, se bo moral zdravnik odločiti, ali boste začeli z uporabo zdravila ali boste počakali, da se vaš krvni tlak zniža. Če se vam krvni tlak zviša po odmerjanju tega zdravila in ostane zvišan več kot nekaj ur, boste morali morda opraviti še nekaj preiskav.

To zdravilo lahko povzroči začasno zvišanje krvnega tlaka po odmerjanju. Krvni tlak vam bodo izmerili pred uporabo in po uporabi zdravila. Če po uporabi tega zdravila pride do bolečin za prsnico, zadihanosti, nenadnega hudega glavobola, spremembe vida ali do krčev, takoj povejte zdravstvenemu osebju.

Obvestite zdravnika, če v času uporabe zdravila Spravato opazite karkoli od spodaj navedenega:

- težave s pozornostjo, presojo in razmišljanjem (glejte tudi “Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev” in “Možni neželeni učinki”). Med vsakim odmerjanjem zdravila in po njem bo zdravnik preveril vaše stanje in presodil, kako dolgo vas je treba spremljati.
- zaspanost (sedacija), izgubo zavesti, omotičnost, vrtoglavico, tesnobo ali občutek odmaknjenosti od samega sebe, svojih misli, občutkov, prostora in časa (disociativni simptomi), oteženo dihanje (depresijo dihanja). Če se vam zdi, da ne morete ostati budni ali da boste izgubili zavest, takoj povejte zdravstvenemu osebju.

- bolečine pri uriniranju ali prisotnost krvi v urinu – to so lahko znaki težav s sečnim mehurjem. Do teh težav lahko pride pri dolgotrajni uporabi velikih odmerkov podobnega zdravila (imenovanega ketamin).

Obvestite zdravnika, če v času uporabe zdravila Spravato opazate katero koli od zgoraj navedenih težav.

Starostniki (stari več kot 65 let)

Če ste starejši (stari več kot 65 let), vas bodo pozorno spremljali, saj pri vas lahko obstaja večja nevarnost padca, ko se po odmerjanju začnete premikati.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne smete dajati otrokom in mladostnikom, ki so stari manj kot 18 let, saj pri tej starostni skupini niso proučevali uporabe zdravila Spravato za zdravljenje depresije, ki je neodzivna na zdravljenje.

Druga zdravila in zdravilo Spravato

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Uporaba zdravila Spravato sočasno z nekaterimi drugimi zdravili lahko povzroča neželene učinke. Zdravniku povejte zlasti v primeru, da jemljete:

- zdravila, ki jih uporabljamo pri boleznih živčevja ali hudih bolečinah (na primer benzodiazepine, opioide) ali zdravila oziroma pijače, ki vsebujejo alkohol,
- psihostimulanse, kot so zdravila, ki jih uporabljamo pri motnjah, kot je narkolepsija, oziroma zdravila, ki jih uporabljamo pri motnjah pozornosti s hiperaktivnostjo - ADHD (na primer amfetamine, metilfenidat, modafinil ali armodafinil),
- zdravila, ki lahko zvišajo krvni tlak, kot so ščitnični hormoni, zdravila za astmo, kot so derivati ksantina, zdravila, ki jih uporabljamo pri porodni krvavitvi (ergometrin) in zdravila za srce, kot je vazopresin,
- zdravila za depresijo ali Parkinsonovo bolezen, ki jih imenujemo zaviralci monoaminooksidaze (zaviralce MAO) (na primer tranilcipromin, selegilin ali fenelzin).

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Kontracepcija

Če ste v rodni dobi in bi lahko zanosili, morate med zdravljenjem uporabljati kontracepcijo. Z zdravnikom se pogovorite o primernih metodah kontracepcije.

Nosečnost

Če ste noseči, ne uporabljajte zdravila Spravato.

Če zanosite v času, ko uporabljate zdravilo Spravato, takoj obvestite zdravnika, da se bo lahko odločil, ali je potrebno prekiniti zdravljenje, in da vas seznanijo še z drugimi možnostmi zdravljenja.

Dojenje

Če dojite, ne uporabljajte zdravila Spravato. Če dojite, se pred uporabo zdravila Spravato pogovorite z zdravnikom. Z zdravnikom se boste pogovorili, ali bi bilo bolje prenehati z dojenjem ali z uporabo tega zdravila. Pri tem bo zdravnik upošteval koristi dojenja za vas in vašega otroka ter koristi zdravljenja za vas.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zaradi uporabe zdravila Spravato lahko postanete zaspani, omotični in imate druge neželene učinke, ki lahko začasno zmanjšajo vašo sposobnost vožnje in upravljanja strojev ter izvajanje dejavnosti, pri katerih morate biti popolnoma prisebni. Po prejemu tega zdravila ne izvajajte teh dejavnosti do naslednjega dne, ko boste naspani in spočiti.

3. Kako uporabljati zdravilo Spravato

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo Spravato pršilo za nos boste uporabljali sami - pod nadzorom zdravnika ali drugega zdravstvenega delavca v zdravstveni ustanovi, kot je zdravnikova ordinacija ali ambulanta.

Zdravnik ali drug zdravstveni delavec vam bo pokazal, kako morate uporabljati nosni pršilnik (**glejte tudi Navodila za uporabo**).

Koliko zdravila je treba uporabiti

Zdravnik bo določil, ali potrebujete 1, 2 ali 3 nosne pršilnike in kako pogosto morate prihajati v zdravnikovo ordinacijo ali ambulanto po zdravilo.

- Z enim nosnim pršilnikom si lahko odmerite dva vpiha (en vpih v vsako nosnico).
- V prvih 4 tednih uporabljamo zdravilo Spravato dvakrat na teden.

Če z zdravljenjem nadaljujete:

- Zdravilo Spravato v nadaljnjih 4 tednih običajno uporabljamo enkrat na teden.
- Po tem obdobju običajno uporabljamo zdravilo Spravato bodisi enkrat na teden ali enkrat na 2 tedna.

Med odmerjanjem tega zdravila in po njem vas bo vsakokrat nadzoroval zdravnik, ki bo tudi presodil, kako dolgo vas je treba spremljati.

Hrana in pijača

Pri nekaterih bolnikih, ki uporabljajo zdravilo Spravato, lahko pride do občutka slabosti (navzee) ali bruhanja. Najmanj 2 uri pred odmerjanjem tega zdravila ne smete jesti in najmanj 30 minut pred odmerjanjem ne smete piti.

Pršila za nos

Če potrebujete steroidno zdravilo ali dekonjestiv (za zmanjšanje nabreklosti nosne sluznice) v obliki pršila za nos, teh zdravil ne uporabljajte v roku ene ure pred prejemom zdravila Spravato.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Spravato, kot bi smeli

To zdravilo boste uporabljali pod nadzorom zdravnika v zdravnikovi ordinaciji ali ambulanti, zato skoraj ni možnosti, da bi ga uporabili preveč.

Če uporabite preveč zdravila Spravato, bo z večjo verjetnostjo prišlo do neželenih učinkov (glejte poglavje "Možni neželeni učinki").

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Spravato

Pomembno je, da zagotovo pridete na vsak obisk za prejem zdravila po razporedu, da bo zdravilo pri vas lahko učinkovito.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če se pri vas pojavi kateri od naslednjih neželenih učinkov, povejte zdravniku.

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- občutek odmaknjenosti od samega sebe, svojih misli, občutkov in predmetov okrog sebe
- občutek omotičnosti

- glavobol
- občutek zaspanosti
- sprememba v zaznavanju okusa
- zmanjšana občutljivost oziroma zaznavanje, tudi v predelu okrog ust
- vrtoglavica (občutek vrtenja)
- bruhanje
- občutek slabosti (navzea)
- zvišan krvni tlak

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov)

- občutek tesnobe
- občutek izjemne veselosti in dobrega počutja ("evforija")
- občutek zmedenosti
- občutek odmaknjenosti od resničnosti
- občutek razdražljivosti
- bolnik vidi, čuti, sliši ali okuša nekaj, kar v resnici ni prisotno (halucinacije)
- občutek agitiranosti (hude tesnobe s telesnim nemirrom)
- doživljanje na osnovi na nek način prevaranih čutov (napačnih zaznav z očmi, ušesi ali tipa, zaznavanje nečesa, kar ni to, kar je videti)
- napadi panike
- spremenjeno zaznavanje časa
- neobičajen občutek v ustih (kot sta mravljinčenje ali gomazenje)
- mišični tremor (tresenje)
- oteženo razmišljanje
- občutek močne zaspanosti s pomanjkanjem energije
- oteženo govorjenje
- težave s koncentracijo (zbranostjo)
- zamegljen vid
- nenehno zvonjenje v ušesih (tinitus)
- povečana občutljivost za hrup ali zvoke
- hiter srčni utrip
- visok krvni tlak
- neprijeten občutek v nosu
- draženje v grlu ali žrelu
- vneto grlo ali žrelo
- suhost nosne sluznice, vključno s pojavljanjem krast v nosu
- srbeč nos
- zmanjšana občutljivost oziroma zaznavanje v ustih
- suha usta
- prekomerno znojenje
- pogosta potreba po uriniranju
- bolečine pri uriniranju
- občutek nenadne potrebe po uriniranju
- nenormalno počutje
- občutek pijanosti
- občutek šibkosti
- jokanje
- občutek spremembe telesne temperature

Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov)

- upočasnjeno mišljenje, govorjenje in premikanje telesa
- duševna stiska
- nelagodje ali občutek napetosti
- hitri gibi očesnih zrkul, ki jih ne morete nadzorovati
- hiperaktivnost
- povečano izločanje slin
- hladen znoj

- motnje hoje

Redki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 1000 bolnikov)

- težave z dihanjem (depresija dihanja)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Spravato

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Spravato

Učinkovina je esketamin.

En nosni pršilnik vsebuje esketaminijev klorid v količini, ki ustreza 28 mg esketamina.

Druge sestavine zdravila so:

citronska kislina monohidrat
dinatrijev edetat
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

Izgled zdravila Spravato in vsebina pakiranja

Zdravilo Spravato je raztopina pršila za nos. To zdravilo je bistra brezbarvna raztopina, ki je na voljo v nosnem pršilniku za enkratno uporabo.

Zdravilo Spravato je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 1, 2, 3 ali 6 nosnih pršilnikov, in v skupnih pakiranjih, ki vsebujeta 12 (4 pakiranja po 3) ali 24 nosnih pršilnikov (8 pakiranj po 3).

Vsak nosni pršilnik je pakiran ločeno v neprodušno zaprtem pretisnem omotu.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

Proizvajalec

Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne .

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

**Navodila za uporabo
SPRAVATO
(esketamin)
Nosni pršilnik**



28 mg na en pršilnik

En nosni pršilnik omogoča dva vpiha,
ki skupaj vsebujeta 28 mg esketamina.

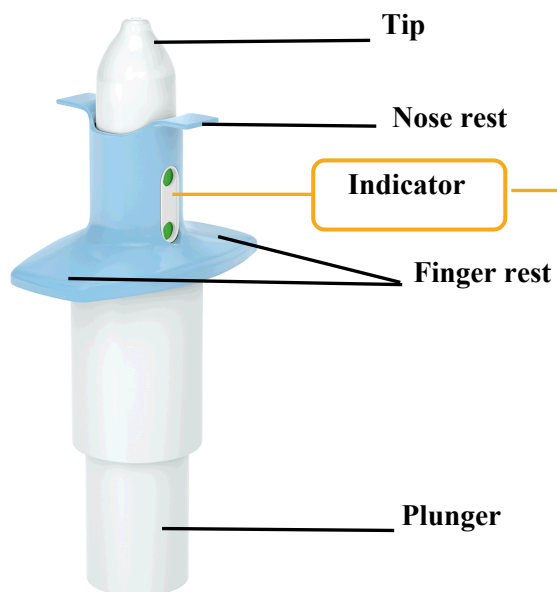
Pomembno

To zdravilo je namenjeno apliciranju, ki ga izvede bolnik sam **pod nadzorom zdravstvenega delavca**. Preden boste učili in nadzirali bolnike, preberite ta Navodila za uporabo v celoti.

 **Potrebujete pomoč?**

Če potrebujete dodatno pomoč ali želite podati svoje mnenje, se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, kontaktni podatki so v Navodilu za uporabo.

Nosni pršilnik

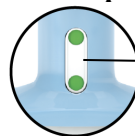


En nosni pršilnik omogoča vnos 28 mg esketamina, z dvema vpihoma.

Indikator

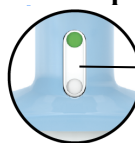
En pršilnik vsebuje 2 vpiha
(1 vpih v vsako nosnico)

2 zeleni piki (0 mg danega zdravila)



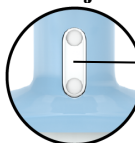
pršilnik je poln

1 zelena pika



odmerjen je en vpih

**ni zelenih pik
odmerjena sta dva vpiha (28 mg)**



pršilnik je prazen

Tip = vrh

Nose rest = prirobnica za nos

Indicator = indikator

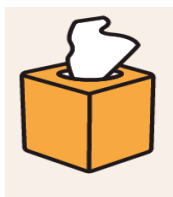
Finger rest = prirobnica za prste

Plunger = bat

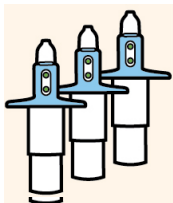
1. korak

Pripravite vse potrebno

Samo pred uporabo prvega pršilnika:



Bolniku naročite, naj se usekne **samo pred uporabo prvega pršilnika**.



Preglejte, če imate potrebno število pršilnikov.

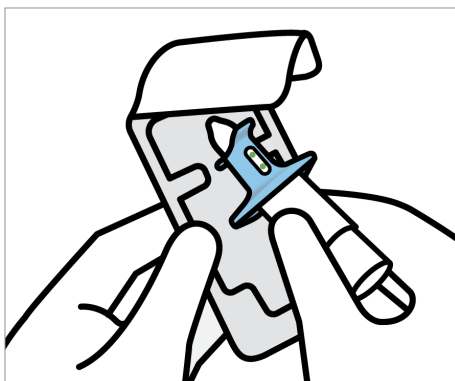
28 mg = 1 pršilnik

56 mg = 2 pršilnika

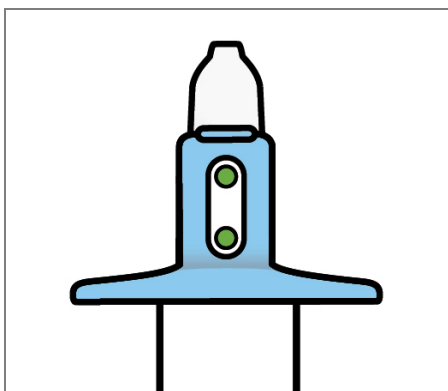
84 mg = 3 pršilniki

2. korak

Pripravite pršilnik



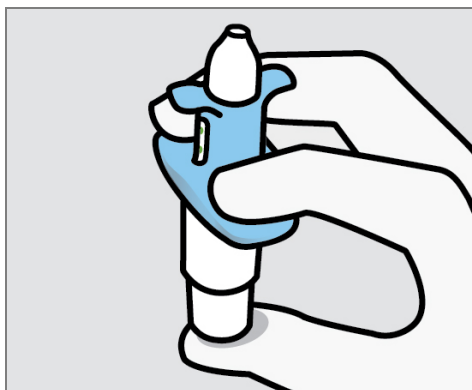
- Preverite datum izteka roka uporabnosti ('EXP'). Če je rok uporabnosti potekel, vzemite nov pršilnik.
- Odprite pretisni omot in vzemite iz njega pršilnik.



- **Ne sprožite pršilnika.** S tem bi sprostili zdravilo v prazno.
- Preverite, ali indikator kaže **2 zeleni piki**. V nasprotnem primeru zavržite pršilnik in vzemite novega.
- Pršilnik izročite bolniku.

3. korak

Pripravite bolnika



Bolniku naročite:

- naj drži pršilnik tako, da s palcem nežno podpira bat, kot je prikazano,
- naj ne pritiska bata.

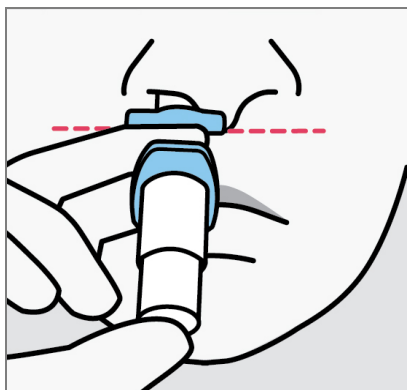


Bolniku naročite:

- naj med odmerjanjem drži glavo pod kotom približno **45 stopinj**, da se bo zdravilo zadržalo v nosu.

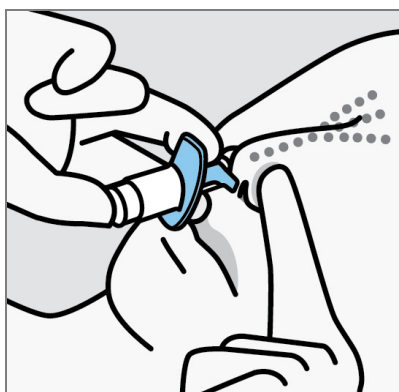
4. korak

Bolnik sproži po en vpih v vsako nosnico



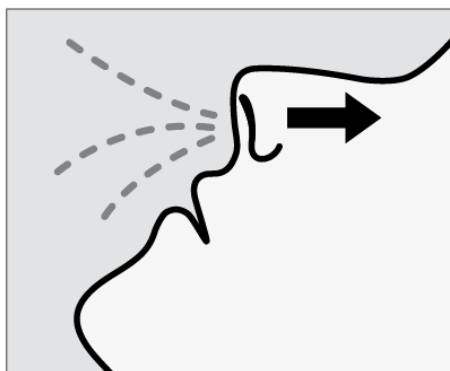
Bolniku naročite:

- naj vstavi vrh pršilnika naravnost v **prvo nosnico**,
- naj prirobnico za nos prisloni na **kožo med obema nosnicama**.



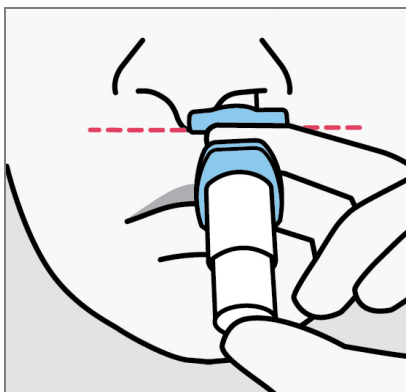
Bolniku naročite:

- naj si zatisne nasprotno nosnico,
- naj **vdihne skozi nos** in hkrati potiska bat navzgor, dokler se ne ustavi.



Bolniku naročite:

- naj po vpihu nežno vdihava skozi nos, da se bo zdravilo zadržalo v nosu.

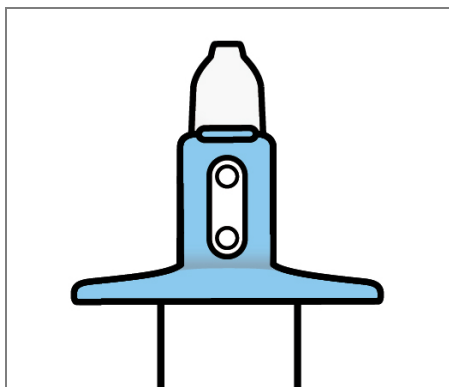


Bolniku naročite:

- naj zamenja roki, da si bo lahko vstavil **vrh pršilnika v drugo nosnico**,
- naj ponovi 4. korak, da si odmeri drugi vpih.

5. korak

Preverjanje vnosa zdravila in počitek



- Pršilnik vzemite bolniku iz rok.
- Prepričajte se, da indikator ne kaže več **nobene zelene pike**. Če vidite zeleno piko, naročite bolniku, naj si ponovno odmeri vpih v drugo nosnico.
- Ponovno preglejte indikator in se prepričajte, da je pršilnik prazen.



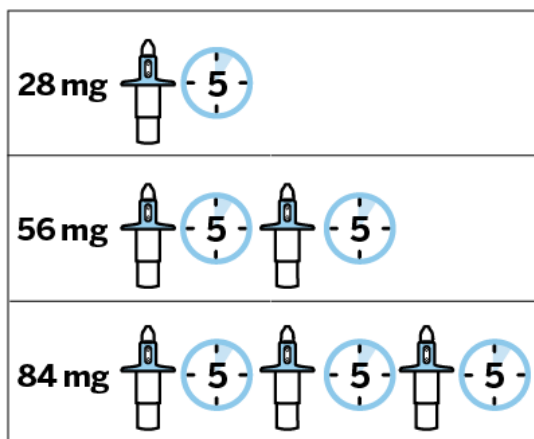
Bolniku naročite:

- naj počiva v udobnem položaju (če se le da v polsedečem) **5 minut po uporabi vsakega pršilnika**.
- Če iz nosu polzi tekočina, jo nežno popivnjajte z robčkom.



Bolnik naj se ne usekne oziroma naj ne izpihuje tekočine iz nosu.

Uporaba naslednjega pršilnika (če je potrebno)



- Če mora bolnik uporabiti več kot en pršilnik, ponovite 2. do 5. korak.

POMEMBNO: Poskrbite, da bo bolnik **po uporabi vsakega pršilnika počakal 5 minut** in s tem omogočil zdravlilo, da se absorbira.

Odstranjevanje

Enega ali več uporabljenih pršilnikov zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Revidirano: {mesec LLLL}