

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Spravato 28 mg aerozol do nosa, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy dozownik z aerozolem do nosa zawiera esketaminy chlorowodorek w ilości odpowiadającej 28 mg esketaminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Aerozol do nosa, roztwór.

Przezroczysty, bezbarwny roztwór wodny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Spravato w skojarzeniu z selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny lub inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SSRI lub SNRI) jest wskazany do leczenia osób dorosłych z opornym na leczenie dużym zaburzeniem depresyjnym, którzy nie zareagowali na co najmniej dwie różne terapie lekami przeciwdepresyjnymi w obecnym epizodzie depresyjnym o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Produkt leczniczy Spravato, stosowany w skojarzeniu z doustną terapią przeciwdepresyjną, jest wskazany u dorosłych pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim epizodem dużego zaburzenia depresyjnego jako intensywna krótkotrwała terapia w celu szybkiego zmniejszenia objawów depresyjnych, które w ocenie klinicznej stanowią nagły przypadek psychiatryczny.

Opis badanych populacji, patrz punkt 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Decyzję o przepisaniu tego produktu leczniczego powinien podjąć psychiatra.

Jest on przeznaczony do samodzielnego podawania przez pacjenta pod bezpośrednim nadzorem pracownika ochrony zdrowia.

Sesja leczenia obejmuje podanie donosowe i okres obserwacji po podaniu produktu. Zarówno podanie, jak i obserwację po podaniu produktu leczniczego Spravato, należy przeprowadzić w odpowiednich warunkach klinicznych.

Ocena przed leczeniem

Należy zbadać ciśnienie krwi pacjenta przed podaniem produktu leczniczego Spravato.

Jeśli wyjściowe ciśnienie krwi jest podwyższone, należy rozważyć ryzyko krótkotrwałego wzrostu ciśnienia krwi i korzyści z leczenia (patrz punkt 4.4). Nie należy stosować tego produktu leczniczego, jeśli zwiększenie ciśnienia krwi lub ciśnienia śródczaszkowego stanowi poważne zagrożenie (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z istotnymi klinicznie lub niestabilnymi chorobami układu krążenia lub układu oddechowego wymagają dodatkowych środków ostrożności. U tych pacjentów ten produkt leczniczy należy podawać w warunkach, w których dostępny jest odpowiedni sprzęt do resuscytacji oraz pracownicy ochrony zdrowia przeszkoleni w zakresie resuscytacji krążeniowo-oddechowej (patrz punkt 4.4).

Obserwacja po podaniu

Po podaniu produktu leczniczego Spravato należy ponownie zmierzyć ciśnienie po okresie około 40 minut, a następnie zgodnie z potrzebą kliniczną (patrz punkt 4.4).

Ze względu na możliwość sedacji, dysocjacji i zwiększenia ciśnienia krwi pacjenci muszą pozostawać pod obserwacją pracownika ochrony zdrowia, dopóki ich stan nie zostanie uznany za klinicznie stabilny i dopuszczający opuszczenie placówki ochrony zdrowia (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Duże zaburzenie depresyjne, oporne na leczenie

Zalecenia dotyczące dawkowania w dużym zaburzeniu depresyjnym opornym na leczenie przedstawiono w tabeli 1. i tabeli 2. (dorośli w wieku od 65 roku życia). W fazie podtrzymującej zaleca się utrzymanie dawki, którą pacjent otrzymuje na końcu fazy indukcji. Należy dostosować dawkę w oparciu o skuteczność i tolerancję poprzedniej dawki. Podczas fazy podtrzymującej, w celu utrzymania remisji/odpowiedzi należy indywidualnie dostosować dawkowanie do najniższej częstości podawania.

Tabela 1: Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Spravato u dorosłych <65 lat z dużym zaburzeniem depresyjnym opornym na leczenie

Faza indukcji	Faza podtrzymująca
Tygodnie 1-4.: Dawka rozpoczynająca w dniu 1.: 56 mg Kolejne dawki: 56 mg lub 84 mg dwa razy w tygodniu	Tygodnie 5-8.: 56 mg lub 84 mg raz w tygodniu Od Tygodnia 9.: 56 mg lub 84 mg co 2 tygodnie lub raz w tygodniu
Pod koniec fazy indukcji należy ocenić dowody korzyści terapeutycznej, aby określić potrzebę kontynuacji leczenia.	Konieczność dalszego leczenia należy okresowo oceniać.

Tabela 2: Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Spravato u dorosłych ≥65 lat z dużym zaburzeniem depresyjnym opornym na leczenie

Faza indukcji	Faza podtrzymująca
Tygodnie 1-4.: Dawka rozpoczynająca w dniu 1.: 28 mg Kolejne dawki: 28 mg, 56 mg lub 84 mg dwa razy w tygodniu, wszystkie zmiany dawki powinny przyrastać stopniowo o 28 mg	Tygodnie 5-8.: 28 mg, 56 mg lub 84 mg raz w tygodniu, wszystkie zmiany dawki powinny przyrastać stopniowo o 28 mg Od Tygodnia 9.: 28 mg, 56 mg lub 84 mg co 2 tygodnie lub raz w tygodniu, wszystkie zmiany dawki powinny przyrastać stopniowo o 28 mg
Pod koniec fazy indukcji należy ocenić dowody korzyści terapeutycznej, aby określić potrzebę kontynuacji leczenia.	Konieczność dalszego leczenia należy okresowo oceniać.

Po zmniejszeniu nasilenia objawów depresyjnych zaleca się leczenie przez co najmniej 6 miesięcy.

Intensywne krótkotrwałe leczenie nagłych przypadków psychiatrycznych dużego zaburzenia depresyjnego

Zalecana dawka dla dorosłych pacjentów (<65 lat) wynosi 84 mg dwa razy w tygodniu, przez 4 tygodnie. Należy zmniejszyć dawkę do 56 mg na podstawie tolerancji. Po 4 tygodniach leczenia produktem Spravato należy kontynuować doustną terapię przeciwdepresyjną, zgodnie z oceną kliniczną.

U tych pacjentów leczenie produktem Spravato powinno być częścią kompleksowego postępowania klinicznego.

Zalecenia dotyczące przyjmowania pokarmów i płynów przed podaniem

Ponieważ u niektórych pacjentów mogą wystąpić nudności i wymioty po podaniu tego produktu leczniczego, należy pouczyć pacjentów, aby nie spożywali pokarmów przez co najmniej 2 godziny przed podaniem i nie pili płynów co najmniej 30 minut przed podaniem (patrz punkt 4.8).

Donosowy kortykosteroid lub lek zmniejszający przekrwienie błony śluzowej nosa

Pacjentom, którzy w dniu użycia produktu Spravato wymagają podania donosowego kortykosteroidu lub leku zmniejszającego przekrwienie błony śluzowej nosa, należy zalecić, aby nie stosowali tych leków na 1 godzinę przed podaniem.

Pominięte sesje leczenia

Pacjenci, którzy pominęli sesję(e) leczenia w ciągu pierwszych 4 tygodni leczenia, powinni kontynuować aktualny schemat dawkowania.

U pacjentów z opornym na leczenie dużym zaburzeniem depresyjnym, którzy pominęli sesję(e) leczenia w fazie podtrzymującej i wykazują, zgodnie z oceną kliniczną, pogorszenie objawów depresji, należy rozważyć powrót do poprzedniego schematu dawkowania (patrz tabele 1 i 2).

Szczególne grupy

Osoby w podeszłym wieku (65 lat i więcej)

U pacjentów w podeszłym wieku początkowa dawka produktu leczniczego Spravato w dużym zaburzeniu depresyjnym opornym na leczenie wynosi 28 mg (dzień 1, dawka początkowa, patrz tabela 2 powyżej). Kolejne dawki należy zwiększać stopniowo o 28 mg do 56 mg lub 84 mg, w oparciu o skuteczność i tolerancję.

Nie badano stosowania produktu Spravato u pacjentów w podeszłym wieku w intensywnej krótkotrwałej terapii nagłych przypadków psychiatrycznych dużego zaburzenia depresyjnego.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi (klasa A wg Child-Pugh) lub umiarkowanymi (klasa B wg Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby. Jednak u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby maksymalną dawkę 84 mg należy stosować ostrożnie.

Produkt leczniczy Spravato nie był badany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg Child-Pugh). Stosowanie w tej populacji nie jest zalecane (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu łagodnym do ciężkiego. Nie badano pacjentów dializowanych.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Spravato u dzieci w wieku 17 lat i młodszych. Produkt leczniczy Spravato nie ma zastosowania u dzieci w wieku poniżej 7 lat.

Sposób podawania

Ten produkt leczniczy przeznaczony jest wyłącznie do stosowania donosowego. Dozownik z aerozolem do nosa jest jednorazowego użytku i dostarcza łącznie 28 mg esketaminy w dwóch rozpyleniach (po jednym do każdego nozdrza (otworu nosowego)). Aby zapobiec utracie produktu leczniczego, dozownik nie powinien być testowany przed użyciem. Produkt leczniczy jest przeznaczony do podawania przez pacjenta pod nadzorem pracownika ochrony zdrowia, przy użyciu 1 dozownika (dla dawki 28 mg), 2 dozowników (dla dawki 56 mg) lub 3 dozowników (dla dawki 84 mg), z 5 minutową przerwą pomiędzy użyciem każdego dozownika.

Kichanie po podaniu

Jeśli natychmiast po podaniu nastąpi kichanie, nie trzeba stosować dodatkowego dozownika.

Podanie 2 kolejnych dawek do tego samego nozdrza

W przypadku podania obu rozpyleń do tego samego otworu nosowego, nie należy stosować dodatkowego dozownika.

Zakończenie leczenia nie wymaga stopniowego zmniejszania dawki; zgodnie z danymi z badań klinicznych ryzyko wystąpienia objawów odstawienia jest małe.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, ketaminę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Pacjenci, u których zwiększenie ciśnienia krwi lub ciśnienia śródczaszkowego stanowi poważne ryzyko dla zdrowia (patrz punkt 4.8):
 - Pacjenci z tętniakiem (w tym śródczaszkowym, aorty piersiowej lub brzusznej, lub tętnic obwodowych).
 - Pacjenci z krwotokiem śródmózgowym w wywiadzie.
 - Niedawne (w ciągu 6 tygodni) zdarzenie sercowo-naczyniowe, w tym zawał mięśnia sercowego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Samobójstwo/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Nie wykazano skuteczności esketaminy w zapobieganiu samobójstwom, zmniejszaniu nasilenia myśli samobójczych ani zachowań samobójczych (patrz punkt 5.1). Stosowanie esketaminy nie wyklucza konieczności hospitalizacji, jeśli jest to uzasadnione klinicznie, nawet gdy u pacjentów występuje poprawa po podaniu pierwszej dawki esketaminy.

Podczas terapii pacjenci powinni być pod ścisłym nadzorem, zwłaszcza pacjenci z grup wysokiego ryzyka, szczególnie na początku leczenia i po zmianie dawki. Pacjentów (i ich opiekunów) należy poinformować o konieczności zwracania uwagi na każde pogorszenie stanu klinicznego, zachowania lub myśli samobójcze i nietypowe zmiany w zachowaniu oraz o konieczności natychmiastowego zasięgnięcia porady lekarza, jeśli objawy te wystąpią.

Depresja jest związana ze zwiększonym ryzykiem myśli samobójczych, samookaleczeń i samobójstwa (zdarzenia związane z samobójstwem). Ryzyko to utrzymuje się do momentu wystąpienia znaczącej remisji, dlatego pacjentów należy dokładnie obserwować. Ogólne doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko samobójstwa może zwiększać się we wczesnych etapach zdrowienia.

Wiadomo, że pacjenci ze zdarzeniami związanymi z samobójstwem w wywiadzie lub wykazujący znaczące nasilenie myśli samobójczych przed rozpoczęciem leczenia, są bardziej narażeni na myśli samobójcze lub próby samobójcze i powinni być uważnie obserwowani w trakcie leczenia.

Zaburzenia neuropsychiatryczne i motoryczne

Podczas badań klinicznych zgłaszano, że esketamina powoduje senność, sedację, objawy dysocjacyjne, zaburzenia percepcji, zawroty głowy, uczucie wirowania i lęk (patrz punkt 4.8). Działania te mogą upośledzać uwagę, osąd, myślenie, szybkość reakcji i zdolności motoryczne. Podczas każdej sesji leczenia pacjenci powinni być obserwowani przez pracownika ochrony zdrowia, aby ocenić, kiedy pacjent jest stabilny na podstawie oceny klinicznej (patrz punkt 4.7).

Depresja oddechowa

Po szybkim, dożylnym wstrzyknięciu dużych dawek esketaminy lub ketaminy stosowanych w znieczuleniu, może wystąpić depresja oddechowa. Zgłaszano rzadkie przypadki głębokiej sedacji. Jednoczesne stosowanie esketaminy z lekami działającymi depresyjnie na OUN może zwiększać ryzyko sedacji (patrz punkt 4.5). Po wprowadzeniu produktu do obrotu obserwowano rzadkie przypadki depresji oddechowej. Większość tych przypadków zgłaszano podczas jednoczesnego stosowania z lekami działającymi depresyjnie na OUN i (lub) u pacjentów z chorobami współistniejącymi, takimi jak: otyłość, lęk, choroby układu krążenia i układu oddechowego. Zdarzenia te miały charakter przemijający i ustępowały po stymulacji słownej/dotykowej lub suplementacji tlenem. Konieczna jest dokładna obserwacja, czy nie występują objawy sedacji i depresji oddechowej.

Wpływ na ciśnienie krwi

Esketamina może powodować przejściowe zwiększenie skurczowego i (lub) rozkurczowego ciśnienia krwi, które osiąga wartość maksymalną po około 40 minutach od podania produktu leczniczego i trwa około 1-2 godzin (patrz punkt 4.8). Po każdej sesji leczenia może wystąpić znaczny wzrost ciśnienia krwi. Esketamina jest przeciwwskazana u pacjentów, u których wzrost ciśnienia krwi lub ciśnienia śródczaszkowego stwarza poważne ryzyko (patrz punkt 4.3). Przed przepisaniem esketaminy należy dokładnie zbadać pacjentów z innymi chorobami sercowo-naczyniowymi i mózgowo-naczyniowymi, aby określić czy potencjalne korzyści ze stosowania esketaminy przeważają nad ryzykiem.

U pacjentów, u których ciśnienie tętnicze przed podaniem dawki uważa się za podwyższone (ogólna zasada: $>140/90$ mmHg u pacjentów w wieku <65 lat i $>150/90$ mmHg u pacjentów w wieku ≥ 65 lat), zaleca się dostosowanie stylu życia i (lub) farmakoterapii, w celu obniżenia ciśnienia krwi przed rozpoczęciem podawania esketaminy. Jeśli ciśnienie krwi jest podwyższone przed podaniem esketaminy, decyzja o opóźnieniu terapii esketaminą powinna uwzględniać równowagę korzyści i ryzyka u konkretnego pacjenta.

Po podaniu dawki należy monitorować ciśnienie krwi. Należy mierzyć ciśnienie krwi około 40 minut po podaniu dawki, a następnie, zgodnie z potrzebą kliniczną, aż do spadku wartości. Jeśli ciśnienie krwi pozostaje podwyższone przez dłuższy czas, należy natychmiast skonsultować się z lekarzem doświadczonym w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Pacjenci, u których wystąpią objawy przełomu nadciśnieniowego, powinni zostać natychmiast przekazani na oddział intensywnej opieki medycznej.

Pacjenci z istotnymi klinicznie lub niestabilnymi chorobami układu krążenia lub układu oddechowego

Podawanie esketaminy można rozpoczynać u pacjentów z klinicznie istotnymi lub niestabilnymi chorobami układu krążenia lub układu oddechowego, tylko jeśli korzyści przewyższają ryzyko. Tym pacjentom esketaminę należy podawać w warunkach, w których dostępny jest odpowiedni sprzęt do resuscytacji oraz pracownicy ochrony zdrowia przeszkoleni w zakresie resuscytacji krążeniowo-oddechowej. Przykładowe stany, które należy dokładnie rozważyć:

- istotna niewydolność płuc, w tym POChP;
- bezdech senny z chorobliwą otyłością ($BMI \geq 35$);
- pacjenci z niekontrolowaną brady- lub tachyarytmią, które prowadzą do niestabilności hemodynamicznej;
- pacjenci z zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie. Ci pacjenci przed podaniem dawki powinni być stabilni klinicznie, bez objawów sercowych;

- hemodynamicznie istotna choroba zastawek serca lub niewydolność serca (klasy III-IV wg New York Heart Association (NYHA)).

Nadużywanie, uzależnienie, odstawienie narkotyków

Osoby z nadużywaniem lub uzależnieniem od narkotyków w wywiadzie mogą być bardziej narażone na nadużywanie i niewłaściwe stosowanie esketaminy. Przed przepisaniem esketaminy należy ocenić u każdego pacjenta ryzyko nadużyć lub niewłaściwego stosowania i obserwować każdego pacjenta otrzymującego esketaminę, pod kątem rozwoju zachowań lub stanów nadużywania lub niewłaściwego stosowania, w tym zachowań związanych z poszukiwaniem narkotyków podczas terapii.

Zgłaszano uzależnienie i tolerancję w przypadku przedłużonego stosowania ketaminy. U osób, które były uzależnione od ketaminy, zgłaszano objawy odstawienia, takie jak: głód leku, lęk, drżenie, pocenie się i kołatanie serca po odstawieniu ketaminy.

Ketamina, mieszanina racemiczna arketaminy i esketaminy, jest produktem leczniczym, którego nadużywanie było zgłaszane. Możliwości nadużyć, niewłaściwego stosowania i rekreacyjnego wykorzystania esketaminy są zminimalizowane, ponieważ podawanie produktu odbywa się pod nadzorem pracownika ochrony zdrowia. Produkt leczniczy Spravato zawiera esketaminę i może podlegać nadużyciu i zmianie zastosowania.

Inne grupy pacjentów z ryzykiem

Produkt leczniczy Spravato należy stosować ostrożnie u pacjentów z następującymi stanami:

- psychoza obecna lub w wywiadzie
- mania lub choroba afektywna dwubiegunowa obecna lub w wywiadzie
- nadczynność tarczycy, która jest nieodpowiednio leczona
- uraz mózgu, encefalopatia nadciśnieniowa, terapia dokanałowa z zastawkami komorowymi lub dowolny inny stan, związany ze zwiększonym ciśnieniem śródczaszkowym w wywiadzie.

Pacjentów tych należy dokładnie ocenić przed przepisaniem produktu leczniczego Spravato, a leczenie można rozpocząć tylko wtedy, gdy korzyści przeważają nad ryzykiem.

Osoby w podeszłym wieku (65 lat i starsze)

U pacjentów w podeszłym wieku, leczonych produktem leczniczym Spravato, istnieje większe ryzyko upadku po uruchomieniu, dlatego należy ich uważnie obserwować.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby

Ze względu na spodziewane zwiększenie ekspozycji i brak doświadczenia klinicznego, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Spravato u pacjentów z niewydolnością wątroby klasy C (ciężką) wg Child Pugh.

Zgłaszano hepatotoksyczność podczas przewlekłego stosowania ketaminy, dlatego nie można wykluczyć możliwości wystąpienia takiego efektu w wyniku długotrwałego stosowania produktu leczniczego Spravato. W długoterminowym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów leczonych przez średni całkowity czas ekspozycji wynoszący 42,9 miesiące (do 79 miesięcy) nie zaobserwowano dowodów na hepatotoksyczność.

Objawy ze strony układu moczowego

Podczas stosowania produktu leczniczego Spravato zgłaszano objawy ze strony dróg moczowych i pęcherza moczowego (patrz punkt 4.8). Zaleca się obserwowanie objawów ze strony dróg moczowych i pęcherza moczowego w trakcie leczenia i konsultację z odpowiednim lekarzem, gdy objawy się utrzymują.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Spravato z lekami działającymi hamująco na OUN (np. benzodiazepiny, opioidy, alkohol) może nasilać sedację, dlatego należy dokładnie monitorować ich stosowanie.

Należy uważnie monitorować ciśnienie krwi, gdy produkt leczniczy Spravato stosuje się jednocześnie z psychostymulantami (np. amfetaminami, metylofenidatem, modafinilem, armodafinilem) lub innymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększać ciśnienie krwi (np. pochodnymi ksantyny, ergometryną, hormonami tarczycy, wazopresyną lub IMAO, takimi jak: tranilcypromina, selegilina, fenelzyna).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Produkt leczniczy Spravato nie jest zalecany do stosowania w czasie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym, niestosujących antykoncepcji.

Ciąża

Brak danych lub istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania esketaminy u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały, że ketamina, mieszanina racemiczna arketaminy i esketaminy, indukuje neurotoksyczność u rozwijających się płodów (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć podobnego ryzyka z esketaminą.

Jeśli kobieta zajdzie w ciążę podczas leczenia produktem leczniczym Spravato, należy przerwać leczenie i jak najszybciej poinformować pacjentkę o ryzyku dla płodu i innych opcjach klinicznych/terapeutycznych.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy esketamina przenika do mleka ludzkiego. Dane dotyczące zwierząt wykazały wydzielanie ketaminy do mleka. Nie można wykluczyć ryzyka dla karmionego dziecka. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać/powstrzymać się od leczenia produktem leczniczym Spravato, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla kobiety.

Płodność

Badania na zwierzętach wykazały, że esketamina nie wpływa negatywnie na płodność ani na zdolności rozrodcze.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Spravato ma duży wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W badaniach klinicznych stwierdzono, że produkt leczniczy Spravato powoduje senność, sedację, objawy dysocjacyjne, zaburzenia percepcji, zawroty głowy, uczucie wirowania i lęk (patrz punkt 4.8). Przed podaniem produktu leczniczego Spravato należy pouczyć pacjentów, aby nie wykonywali potencjalnie niebezpiecznych czynności, wymagających całkowitej czujności umysłowej i koordynacji ruchowej, takich jak prowadzenie pojazdu lub obsługiwanie maszyn, aż do następnego dnia po spokojnie przespanej nocy (patrz punkt 4.4).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej stwierdzanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów leczonych produktem leczniczym Spravato były: zawroty głowy (31%), dysocjacja (27%), nudności (27%), ból głowy (23%), senność (18%), zaburzenia smaku (18%), uczucie wirowania (16%), niedoczulica (11%), wymioty (11%) i zwiększenie ciśnienia krwi (10%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 3 wymieniono działania niepożądane zgłaszane dla esketaminy. W wyznaczonych klasach układów i narządów działania niepożądane są wymienione wg częstości, zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie można określić częstości na podstawie dostępnych danych).

Tabela 3: Lista działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane			
	Częstość			
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia psychiczne	dysocjacja	lęk, nastrój euforyczny, stan splątania, derealizacja, drażliwość, omamy, w tym omamy wzrokowe, pobudzenie, złudzenie, atak paniki, zmienione poczucie czasu,	opóźnienie psychoruchowe, niepokój emocjonalny, dysforia	
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy, ból głowy, senność, zaburzenia smaku, niedoczulica	parestezje, sedacja, drżenie, upośledzenie umysłowe, letarg, dyzartria, zaburzenia uwagi	oczopląs, nadpobudliwość psychomotoryczna	drgawki
Zaburzenia oka		niewyraźne widzenie		
Zaburzenia ucha i błędnika	uczucie wirowania	szum w uszach, nadwrażliwość słuchowa		
Zaburzenia serca		tachykardia	bradykardia	
Zaburzenia naczyniowe		nadciśnienie tetnicze	niedociśnienie tetnicze	

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		dyskomfort w jamie nosowej, podrażnienie gardła, ból jamy ustnej i gardła, suchość w jamie nosowej, w tym strupy w jamie nosowej, świąd nosa		depresja oddechowa
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, wymioty	niedoczulica jamy ustnej, suchość w ustach	nadmierne wydzielanie śliny	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		nadmierna potliwość	zimne poty	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		częstomocz, dyzuria, nagła potrzeba oddawania moczu		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		zmienione samopoczucie, uczucie upojenia alkoholowego, astenia, płacz, uczucie zmiany temperatury ciała	zaburzenia chodu	
Badania diagnostyczne	zwiększone ciśnienie krwi			

Długoterminowe bezpieczeństwo

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania oceniano w wielośrodkowym, otwartym badaniu kontynuacyjnym fazy 3. (TRD3008) z udziałem 1148 dorosłych pacjentów z opornym na leczenie dużym zaburzeniem depresyjnym, co odpowiada 3777 pacjentolatom ekspozycji. Pacjenci byli leczeni esketaminą przez średni całkowity czas ekspozycji wynoszący 42,9 miesiące (do 79 miesięcy), przy czym 63% i 28% pacjentów otrzymywało leczenie, odpowiednio, przez co najmniej 3 lata i 5 lat. Profil bezpieczeństwa esketaminy był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa obserwowanym w kluczowych badaniach klinicznych. Nie stwierdzono żadnych nowych zagrożeń dotyczących bezpieczeństwa.

Opis wybranych działań niepożądanych

Dysocjacja

Dysocjacja (27%) była jednym z najczęstszych działań psychologicznych esketaminy. Inne związane stany obejmowały: derealizację (2,2%), depersonalizację (2,2%), złudzenia (1,3%) i zaburzenia postrzegania czasu (1,2%). Te działania niepożądane zgłaszano jako przemijające i samoograniczające się, i występowały w dniu podania. Dysocjację o nasileniu ciężkim zgłaszano w badaniach u mniej niż 4% badanych. Objawy dysocjacji zazwyczaj ustępowały po 1,5 godziny od podania dawki, a ich nasilenie z czasem zmniejszało się przy kontynuacji terapii.

Sedacja/senność/depresja oddechowa

W badaniach klinicznych działania niepożądane, takie jak sedacja (9,3%) i senność (18,2%), miały głównie nasilenie łagodne lub umiarkowane, występowały w dniu podania i ustępowały samoistnie

tego samego dnia. Działanie uspokajające zazwyczaj ustępowało po 1,5 godziny od podania dawki. Wskaźniki senności były stosunkowo stabilne w czasie, podczas długoterminowego leczenia. W przypadkach sedacji nie obserwowano objawów zaburzeń oddechowych, a parametry hemodynamiczne (w tym parametry życiowe i saturacja tlenem) pozostawały w zakresie normy. Podczas stosowania po wprowadzeniu do obrotu obserwowano rzadkie przypadki depresji oddechowej (patrz punkt 4.4).

Zmiany ciśnienia krwi

W badaniach klinicznych terapii dużego zaburzenia depresyjnego opornego na leczenie, zwiększenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi (SBP i DBP) w czasie wynosiło około 7 do 9 mmHg dla SBP i 4 do 6 mmHg dla DBP po 40 minutach od podania dawki i 2 do 5 mmHg dla SBP i 1 do 3 mmHg dla DBP po 1,5 godziny od podania dawki, u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Spravato plus doustne leki przeciwdepresyjne (patrz punkt 4.4). Częstość istotnie nieprawidłowego zwiększenia ciśnienia krwi SBP (zwiększenie o ≥ 40 mmHg) wynosiła od 8% (<65 lat) do 17% (≥ 65 lat), a DBP (zwiększenie o ≥ 25 mmHg) od 13% (<65 lat) do 14% (≥ 65 lat) u pacjentów otrzymujących esketaminę i doustne leki przeciwdepresyjne. Częstość zwiększenia SBP (≥ 180 mmHg) wynosiła 3%, a DBP (≥ 110 mmHg) wynosiła 4%.

Zaburzenia funkcji poznawczych i pamięci

Zgłaszano zaburzenia funkcji poznawczych i pamięci podczas długotrwałego stosowania ketaminy lub nadużywania narkotyków. Efekty te nie nasilały się z czasem i były odwracalne po odstawieniu ketaminy. W długoterminowych badaniach klinicznych, w tym w badaniu klinicznym z udziałem pacjentów leczonych przez średni całkowity czas ekspozycji wynoszący 42,9 miesiąca (do 79 miesięcy), oceniano w czasie wpływ esketaminy w postaci aerozolu do nosa na funkcjonowanie poznawcze i pozostawało ono stabilne.

Objawy ze strony układu moczowego

Zgłaszano przypadki śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego podczas codziennego i długotrwałego stosowania ketaminy w dużych dawkach. W badaniach klinicznych z esketaminą nie stwierdzono przypadków śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego, jednak zaobserwowano wyższy odsetek objawów z dolnych dróg moczowych (częstomocz, bolesne oddawanie moczu, potrzeba nagłego oddania moczu, moczenie nocne i zapalenie pęcherza moczowego) u pacjentów leczonych esketaminą, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. W długoterminowym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów leczonych przez średni całkowity czas ekspozycji wynoszący 42,9 miesiąca (do 79 miesięcy) nie zaobserwowano przypadków śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w Załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Możliwość przedawkowania produktu leczniczego Spravato przez pacjenta jest zminimalizowana ze względu na postać produktu i podawanie, odbywające się pod nadzorem pracownika ochrony zdrowia (patrz punkt 4.2).

Objawy

Maksymalna, pojedyncza dawka esketaminy w aerozolu do nosa, badana u zdrowych ochotników, wynosiła 112 mg; nie wykazano jej toksyczności ani niekorzystnych działań klinicznych. Jednak, w porównaniu z zalecanym zakresem dawek, dawka 112 mg esketaminy w aerozolu do nosa była związana z częstszym występowaniem działań niepożądanych, w tym: zawrotów głowy, nadmiernej potliwości, senności, niedoczulicy, zmienionego samopoczucia, nudności i wymiotów.

Spodziewane jest wystąpienie objawów zagrażających życiu na podstawie doświadczenia z ketaminą podawaną w dawce 25-krotnie większej od zwykłej dawki znieczulającej. Objawy kliniczne opisano jako drgawki, zaburzenia rytmu serca i zatrzymanie oddechu. Jest mało prawdopodobne podanie porównywalnej ponadterapeutycznej dawki esketaminy drogą donosową.

Postępowanie

Nie ma swoistego antidotum na przedawkowanie esketaminy. W przypadku przedawkowania należy rozważyć możliwość zastosowania wielu produktów leczniczych. Postępowanie po przedawkowaniu produktu leczniczego Spravato powinno polegać na leczeniu objawów klinicznych i odpowiednim monitorowaniu. Ścisły nadzór i monitorowanie powinny być kontynuowane do czasu powrotu pacjenta do zdrowia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: psychoanaleptyki: leki przeciwdepresyjne, inne, kod ATC: N06AX27.

Mechanizm działania

Esketamina jest enancjomerem S-racemicznej ketaminy. Jest nieselektywnym, niekonkurencyjnym antagonistą receptora N-metylo-D-asparaginianu (NMDA), jonotropowego receptora glutaminianu. Dzięki antagonizmowi receptora NMDA, esketamina powoduje przejściowy wzrost uwalniania glutaminianu, co prowadzi do zwiększenia stymulacji receptora kwasu α -amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolopropionowego (AMPA), a następnie do zwiększenia sygnalizacji neurotroficznej, co może przyczynić się do przywrócenia funkcji synaptycznej w obszarach mózgu, odpowiedzialnych za regulację nastroju i zachowań emocjonalnych. Przywrócenie neurotransmisji dopaminergicznej w obszarach mózgu zaangażowanych w nagrodę i motywację oraz zmniejszenie stymulacji obszarów mózgu odpowiedzialnych za anhedonię, może przyczynić się do szybkiej odpowiedzi.

Działanie farmakodynamiczne

Potencjalne nadużycie

W badaniu nadużywania, prowadzonym u osób stosujących rekreacyjnie wiele substancji (n=41), pojedyncze dawki esketaminy w aerozolu do nosa (84 mg i 112 mg) oraz dożylna ketamina jako kontrola dodatnia (0,5 mg/kg we wlewie przez 40 minut) dawały znacznie wyższe wyniki niż placebo, w odniesieniu do subiektywnych ocen „lubienia narkotyków” i innych miar subiektywnego wpływu leku.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania esketaminy w postaci aerozolu do nosa, były badane w pięciu badaniach klinicznych fazy 3. (TRD3001, TRD3002, TRD3003, TRD3004, i TRD3005) u dorosłych pacjentów (od 18 do 86 lat) z depresją oporną na leczenie (TRD), którzy spełnili kryteria DSM 5 dla dużego zaburzenia depresyjnego i w obecnym epizodzie dużej depresji nie odpowiadali przynajmniej na dwa doustne leki przeciwdepresyjne (AD), stosowane w odpowiednim dawkowaniu i przez właściwy czas trwania terapii. Do badania włączono 1833 dorosłych pacjentów, z czego 1601 pacjentów poddano działaniu esketaminy. Ponadto 202 pacjentów poddano randomizacji (122 pacjentów otrzymało esketaminę) w badaniu fazy 2. TRD2005 w Japonii, 252 pacjentów poddano randomizacji (126 pacjentów otrzymało esketaminę) w badaniu fazy 3. TRD3006 głównie w Chinach, a 676 pacjentów poddano randomizacji (334 pacjentów otrzymało esketaminę) w badaniu fazy 3. TRD3013.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania esketaminy w postaci aerozolu do nosa badano w dwóch badaniach klinicznych fazy 3. u dorosłych pacjentów (od 18 do 64 lat) z umiarkowanym do ciężkiego dużym zaburzeniem depresyjnym (całkowity wynik MADRS >28), którzy udzielili twierdzących odpowiedzi na pytania kwestionariusza MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview) B3 („Myśli [nawet chwilowe] o wyrządzeniu sobie krzywdy lub zranieniu się: przynajmniej z zamiarem lub świadomością, że w rezultacie można umrzeć; lub myśli o samobójstwie [tzn. o zabiciu się]?”) i B10 („Czy zamierzałeś(aś) zrealizować myśli samobójcze w ciągu ostatnich 24 godzin?”). Do badań włączono 456 dorosłych pacjentów, z czego 227 pacjentów poddano leczeniu produktem Spravato.

Depresja oporna na leczenie (TRD) - Badania krótkoterminowe

Esketaminę oceniano w trzech krótkoterminowych (4 tygodnie) randomizowanych, podwójnie ślepych, aktywnie kontrolowanych badaniach fazy 3. u pacjentów z TRD. Badania TRANSFORM-1 (TRD3001) i TRANSFORM-2 (TRD3002) przeprowadzono u dorosłych (18 do <65 lat), a badanie TRANSFORM-3 (TRD3005) u dorosłych ≥65 lat. Pacjenci w badaniach TRD3001 i TRD3002 rozpoczęli w dniu 1. leczenie esketaminą 56 mg plus nowo rozpoczętą codzienną terapią doustnym lekiem przeciwdepresyjnym (AD) lub nowo rozpoczętą codzienną doustną terapią AD plus placebo w aerozolu do nosa. Następnie, podczas 4-tygodniowej fazy indukcji z podwójnie ślepą próbą, utrzymywano dawkę 56 mg esketaminy lub zwiększono ją do 84 mg albo dostosowano podawanie placebo w aerozolu do nosa do dwóch razy w tygodniu. Dawki esketaminy 56 mg lub 84 mg były stałe w badaniu TRD3001, a zmienne w badaniu TRD3002. W badaniu TRD3005 pacjenci (≥65 lat) rozpoczęli leczenie esketaminą w dawce 28 mg plus nowo rozpoczętą codzienną doustną dawką AD lub nowo rozpoczętą codzienną doustną dawką AD plus placebo aerozol do nosa (dzień 1). Podczas 4-tygodniowej fazy indukcji z podwójnie ślepą próbą dawkowanie esketaminy zwiększano do 56 mg lub 84 mg, lub dostosowano podawanie placebo w aerozolu do dwóch razy w tygodniu. W badaniach dawek zmiennych, TRD3002 i TRD3005, zwiększanie dawki esketaminy opierało się na ocenie klinicznej i dawka mogła być zmniejszana w zależności od tolerancji. We wszystkich badaniach w dniu 1. rozpoczęto otwartą próbę nowym, doustnym AD (SNRI: duloksetyna, wenlafaksyna o przedłużonym uwalnianiu; SSRI: escitalopram, sertralina). O wyborze nowo rozpoczętego doustnego AD decydował badacz na podstawie wcześniejszej historii leczenia pacjenta. We wszystkich badaniach krótkoterminowych głównym punktem końcowym skuteczności była zmiana całkowitego wyniku MADRS od początku badania do 28 dnia.

Wyjściową charakterystykę demograficzną i chorobową pacjenta w badaniach TRD3002, TRD3001 i TRD3005 przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4: Wyjściowa charakterystyka demograficzna dla badań TRD3002, TRD3001 i TRD3005 (pełny zestaw analiz)

	Badanie TRD3002 (N=223)	Badanie TRD3001 (N=342)	Badanie TRD3005 (N=137)
Wiek, lata			
Mediana (Zakres)	47,0 (19; 64)	47,0 (18; 64)	69,0 (65; 86)
Płeć, n (%)			
Mężczyźni	85 (38,1%)	101 (29,5%)	52 (38,0%)
Kobiety	138 (61,9%)	241 (70,5%)	85 (62,0%)
Rasa, n (%)			
Biała	208 (93,3%)	262 (76,6%)	130 (94,9%)
Czarna lub Afroamerykanie	11 (4,9%)	19 (5,6%)	--
Wcześniejsze doustne leki przeciwdepresyjne bez odpowiedzi (np. niepowodzenie zastosowania leku przeciwdepresyjnego)			
Liczba leków przeciwdepresyjnych, n (%)			
2	136 (61,0%)	167 (48,8%)	68 (49,6%)
3 lub więcej	82 (36,8%)	167 (48,8%)	58 (42,3%)
Nowo rozpoczęte leczenie doustnym lekiem przeciwdepresyjnym po randomizacji, n (%)			
SNRI	152 (68,2%)	196 (57,3%)	61 (44,5%)
SSRI	71 (31,8%)	146 (42,7%)	76 (55,5%)

Rezygnacja z badania (z dowolnego powodu), n/N (%)	30/227 (13,2%)	31/346 (9,0%)	16/138 (11,6%)
--	----------------	---------------	----------------

W badaniu zmiennego dawkowania TRD3002, w dniu 28., 67% pacjentów przydzielonych losowo do grupy esketaminy przyjmowało dawkę 84 mg esketaminy. W badaniu TRD3002, esketamina z nowo zainicjowanym doustnym AD wykazały znaczącą klinicznie i statystyczną przewagę nad nowo rozpoczętym doustnym AD (SNRI: duloksetyna, wenlafaksyna o przedłużonym uwalnianiu; SSRI: escitalopram, sertralina) i placebo w aerozolu do nosa (tabela 5), a zmniejszenie objawów obserwowano już po 24 godzinach od podania dawki.

W badaniu TRD3001 stwierdzono klinicznie znaczący wpływ leczenia na zmianę całkowitych wyników MADRS w stosunku do wartości wyjściowych pod koniec 4-tygodniowej fazy indukcji na korzyść esketaminy z nowo rozpoczętym doustnym AD, w porównaniu z nowo rozpoczętym doustnym AD (SNRI: duloksetyna, wenlafaksyna o przedłużonym uwalnianiu; SSRI: escitalopram, sertralina) wraz z placebo w aerozolu do nosa (tabela 5). W badaniu TRD3001, wpływ leczenia w grupie esketaminy 84 mg z doustnym AD w porównaniu z doustnym AD plus placebo, nie był statystycznie istotny.

W badaniu TRD3005, w 28. dniu, 64% pacjentów przydzielonych losowo do esketaminy otrzymywało dawkę 84 mg, 25% dawkę 56 mg, a 10% dawkę 28 mg. W badaniu TRD3005 stwierdzono klinicznie znaczący, lecz nieistotny statystycznie, wpływ leczenia na zmianę całkowitych wyników MADRS w stosunku do wartości wyjściowych pod koniec 4-tygodniowej fazy indukcji na korzyść esketaminy z nowo rozpoczętym doustnym AD, w porównaniu z nowo rozpoczętym doustnym AD (SNRI: duloksetyna, wenlafaksyna o przedłużonym uwalnianiu; SSRI: escitalopram, sertralina) i placebo w aerozolu do nosa (tabela 5). Analizy podgrup sugerują ograniczoną skuteczność w populacji powyżej 75 lat.

Tabela 5: Główne wyniki skuteczności jako zmiana całkowitej punktacji MADRS w badaniach trwających 4 tygodnie (ANCOVA BOCF*)

Badanie nr	Grupa terapeutyczna [§]	Liczba pacjentów	Średnia punktacja wyjściowa (SD)	Średnia zmiana LS od wartości wyjściowej do końca 4 tygodnia (SE)	Średnia różnica LS (95% CI) [†]
TRD3001	Spravato 56 mg + doustny AD	115	37,4 (4,8)	-18,9 (1,3)	-4,3 (-7,8; -0,8) [#]
	Spravato 84 mg + doustny AD	114	37,8 (5,6)	-16,2 (1,3)	-1,2 (-4,7; 2,3) [#]
	Doustny AD + placebo aerozol do nosa	113	37,5 (6,2)	-14,7 (1,3)	
TRD3002	Spravato (56 mg lub 84 mg) + doustny AD	114	37,0 (5,7)	-17,7 (1,3)	-3,5 (-6,7; -0,3) [‡]
	Doustny AD + placebo aerozol do nosa	109	37,3 (5,7)	-14,3 (1,3)	
TRD3005 (≥65 lat)	Spravato (28 mg, 56 mg lub 84 mg) + doustny AD	72	35,5 (5,9)	-10,1 (1,7)	-2,9 (-6,5; 0,6) [#]
	Doustny AD + placebo aerozol do nosa	65	34,8 (6,4)	-6,8 (1,7)	

SD = odchylenie standardowe; SE = błąd standardowy; Średnia LS = średnia najmniejszych kwadratów; CI = przedział ufności; AD = lek przeciwdepresyjny

* Analiza ANCOVA z przeniesieniem do przyszłości wyników początkowych, co oznacza założenie, że dla pacjenta, który zaprzestaje leczenia, poziom depresji wraca do poziomu wyjściowego (tzn. stan depresji jest taki sam, jak przed rozpoczęciem leczenia)

§ Donosowo podawana esketamina lub placebo; doustny AD = nowo zainicjowany AD (SNRI: duloksetyna, wenlafaksyna o przedłużonym uwalnianiu; SSRI: escitalopram, sertralina)

† Różnica (produkt leczniczy Spravato + doustny AD minus doustny AD + placebo aerozol do nosa) w zmianie średnich najmniejszych kwadratów w stosunku do wartości wyjściowej

‡ Grupa terapeutyczna, która była statystycznie istotnie lepsza od doustnego AD + placebo w aerozolu do nosa

Mediana obiektywnej oceny (tj. ważona kombinacja średnich LS różnicy w porównaniu z doustnym AD + placebo w aerozolu do nosa) i 95% elastyczny przedział ufności

Wskaźniki odpowiedzi i remisji

Odpowiedź zdefiniowano jako $\geq 50\%$ zmniejszenie całkowitego wyniku MADRS w stosunku do wartości wyjściowej fazy indukcji. W oparciu o zmniejszenie całkowitego wyniku MADRS w stosunku do wartości wyjściowej, odsetek pacjentów w badaniach TRD3001, TRD3002 i TRD3005, którzy przez 4 tygodnie w podwójnie zaślepionej fazie indukcji wykazali odpowiedź na esketaminę z doustnym AD, był większy niż w przypadku doustnego AD razem z placebo w aerozolu do nosa (tabela 6).

Remisję zdefiniowano jako wynik całkowity MADRS ≤ 12 . We wszystkich trzech badaniach, większy odsetek pacjentów leczonych esketaminą z doustnym AD, był w remisji na koniec 4-tygodniowej, podwójnie zaślepionej fazy indukcji niż otrzymujących doustny AD i placebo w aerozolu donosowym (tabela 6).

Tabela 6: Odsetki odpowiedzi i remisji w 4-tygodniowych badaniach klinicznych na podstawie danych BOCF*

Badanie nr	Grupa terapeutyczna §	Liczba pacjentów (%)					
		Odsetek odpowiedzi†					Odsetek remisji‡
		24 godziny	Tydzień 1	Tydzień 2	Tydzień 3	Tydzień 4	Tydzień 4
TRD3001	Spravato 56 mg + doustny AD	20 (17,4%)	21 (18,3%)	29 (25,2%)	52 (45,2%)	61 (53,0%)	40 (34,8%)
	Spravato 84 mg + doustny AD	17 (14,9%)#	16 (14,0%)	25 (21,9%)	33 (28,9%)	52 (45,6%)	38 (33,3%)
	doustny AD + placebo aerozol do nosa	8 (7,1%)	5 (4,4%)	15 (13,3%)	25 (22,1%)	42 (37,2%)	33 (29,2%)

TRD3002	Spravato 56 mg lub 84 mg + doustny AD	18 (15,8%)	15 (13,2%)	29 (25,4%)	54 (47,4%)	70 (61,4%)	53 (46,5%)
	doustny AD + placebo aerazol do nosa	11 (10,1%)	13 (11,9%)	23 (21,1%)	35 (32,1%)	52 (47,7%)	31 (28,4%)
TRD3005 (≥65 lat)	Spravato 28 mg, 56 mg lub 84 mg + doustny AD	NA	4 (5,6%)	4 (5,6%)	9 (12,5%)	17 (23,6%)	11 (15,3%)
	doustny AD + placebo aerazol do nosa	NA	3 (4,6%)	8 (12,3%)	8 (12,3%)	8 (12,3%)	4 (6,2%)

AD = lek przeciwdepresyjny; NA = dane niedostępne

* Przeniesienie do przyszłości wyników początkowych, co oznacza założenie, że dla pacjenta, który zaprzestaje leczenia, poziom depresji wraca do poziomu wyjściowego (tzn. stan depresji jest taki sam, jak przed rozpoczęciem leczenia)

§ Donosowo podawany produkt leczniczy Spravato lub placebo; doustny AD = nowo zainicjowana terapia AD (SNRI: duloksetyna, wenlafaksyna o przedłużonym uwalnianiu; SSRI: escitalopram, sertralina)

† Odpowiedź zdefiniowano jako ≥50% zmniejszenie całkowitego wyniku MADRS w stosunku do wartości wyjściowej

‡ Remisję zdefiniowano jako całkowity wynik MADRS ≤12

Pierwsza dawka to produkt leczniczy Spravato 56 mg + doustny AD

Depresja oporna na leczenie - Badania długoterminowe

Badanie zapobiegania nawrotom

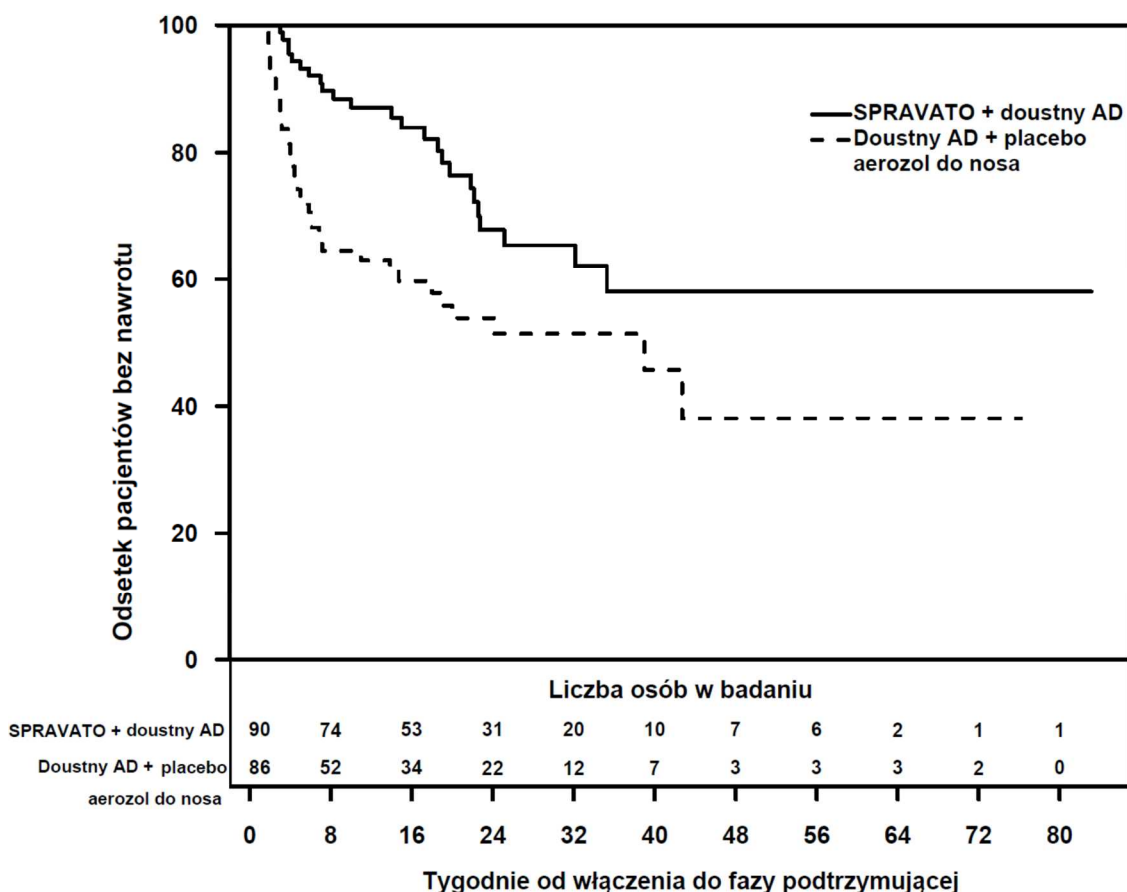
Utrzymanie skuteczności przeciwdepresyjnej wykazano w badaniu dotyczącym zapobiegania nawrotom. Badanie SUSTAIN-1 (TRD3003) było długoterminowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, prowadzonym w grupach równoległych, aktywnie kontrolowanym, wielośrodkowym badaniem zapobiegania nawrotom. Główną miarą oceny zapobiegania nawrotom depresji był czas do nawrotu. Ogółem włączono 705 pacjentów; 437 bezpośrednio włączonych; 150 przeniesionych z badania TRD3001 i 118 przeniesionych z badania TRD3002. Pacjenci bezpośrednio włączeni otrzymywali esketaminę (56 mg lub 84 mg dwa razy w tygodniu) wraz z doustnym AD w 4-tygodniowej otwartej fazie indukcji. Pod koniec otwartej fazy indukcji, 52% pacjentów było w remisji (całkowity wynik MADRS ≤12), a 66% pacjentów uzyskało odpowiedź (≥50% poprawa całkowitego wyniku MADRS). Pacjenci z odpowiedzią (455) kontynuowali przyjmowanie esketaminy i doustnego AD w 12-tygodniowej fazie optymalizacji. Po fazie indukcji, pacjenci otrzymywali esketaminę raz w tygodniu przez 4 tygodnie, a począwszy od tygodnia 8, wykorzystano algorytm (oparty na MADRS) do określenia częstości dawkowania; pacjenci w remisji (tj. całkowity wynik MADRS wynosił ≤12) przyjmowali lek co drugi tydzień, jednak jeśli całkowity wynik MADRS wzrósł do >12, to częstość zwiększano do dawkowania cotygodniowego przez następne 4 tygodnie; w celu utrzymania pacjenta na najniższej częstości dawkowania z zachowaniem odpowiedzi/remisji. Pod koniec 16-tygodniowego okresu leczenia, pacjenci ze stabilną remisją (n=176) lub stabilną odpowiedzią (n=121) zostali przydzieleni losowo do kontynuacji terapii esketaminą lub przerwania przyjmowania esketaminy i przejścia na placebo w aerazolu do nosa. Stabilną remisję definiowano jako całkowity wynik MADRS ≤12 w co najmniej 3 z ostatnich 4 tygodni fazy optymalizacji, a stabilną odpowiedź definiowano jako ≥50% zmniejszenie całkowitego wyniku MADRS w stosunku do wartości wyjściowych przez ostatnie 2 tygodnie fazy optymalizacji, ale nie w stabilnej remisji.

Stabilna remisja

Pacjenci ze stabilną remisją, którzy kontynuowali leczenie esketaminą z doustnym AD, uzyskali statystycznie istotnie dłuższy czas do nawrotu objawów depresyjnych niż pacjenci otrzymujący nowo rozpoczęty doustny AD (SNRI: duloksetyna, wenlafaksyna o przedłużonym uwalnianiu; SSRI: escitalopram, sertralina) wraz z placebo w aerazolu do nosa (wykres 1). Nawrót definiowano jako wynik całkowity MADRS ≥22 przez 2 kolejne tygodnie lub hospitalizację z powodu nasilenia depresji

lub jakiegokolwiek innego istotnego klinicznie zdarzenia, wskazującego na nawrót. Mediana czasu do nawrotu w przypadku grupy nowo rozpoczętego doustnego AD (SNRI: duloksetyna, wenlafaksyna o przedłużonym uwalnianiu; SSRI: escitalopram, sertralina) z placebo w aerozolu do nosa wynosiła 273 dni, podczas gdy dla grupy esketaminy z doustnym AD nie można było oszacować mediany, gdyż ta grupa nigdy nie osiągnęła 50% wskaźnika nawrotów.

Wykres 1: Czas do nawrotu u pacjentów w stabilnej remisji w badaniu TRD3003 (pełny zestaw analiz)

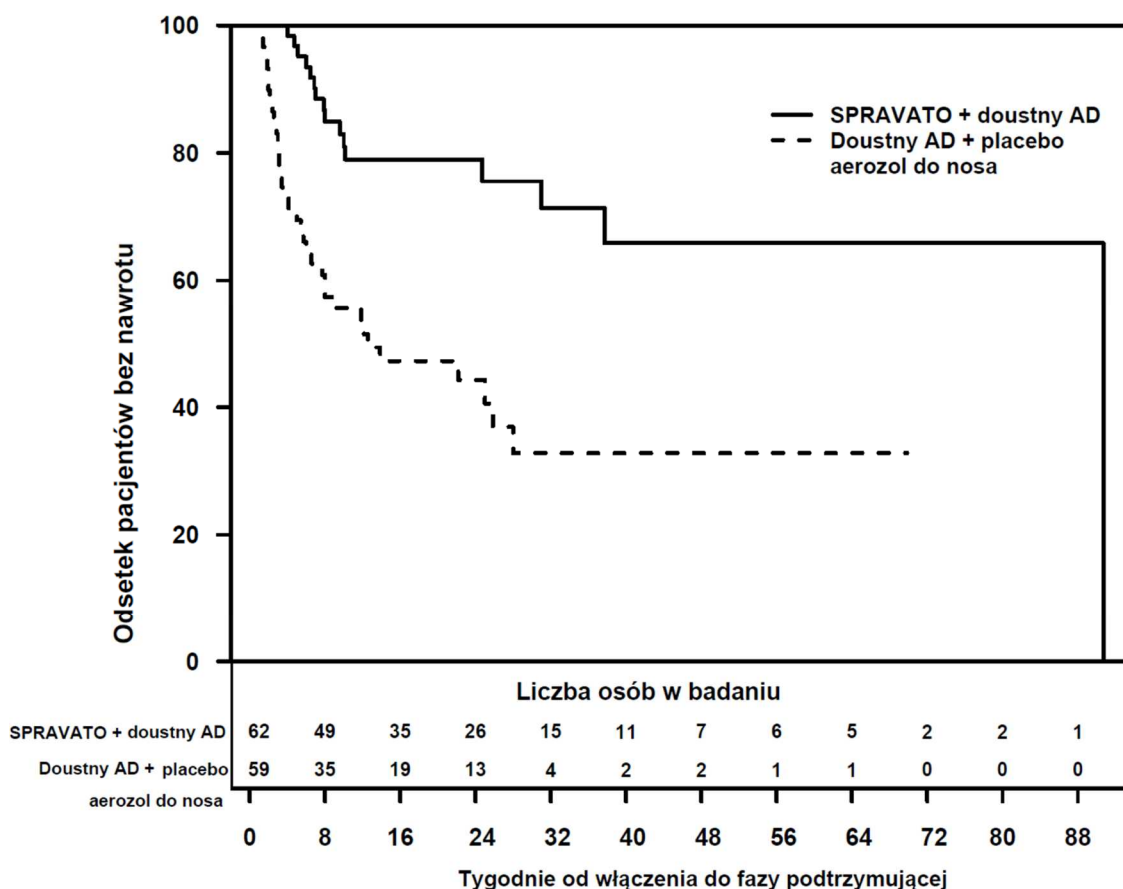


U pacjentów ze stabilną remisją, odsetek nawrotów na podstawie szacunków Kaplana-Meiera podczas 12- i 24-tygodniowego, podwójnie zaślepiętego okresu obserwacji wynosił, odpowiednio, 13% i 32% dla esketaminy i 37% oraz 46% w przypadku placebo w aerozolu do nosa.

Stabilna odpowiedź

Wyniki skuteczności były również spójne dla pacjentów ze stabilną odpowiedzią, którzy kontynuowali leczenie esketaminą z doustnym AD; pacjenci uzyskali statystycznie istotnie dłuższy czas do nawrotu objawów depresyjnych niż pacjenci z nowo zainicjowanym doustnym AD (SNRI: duloksetyna, wenlafaksyna o przedłużonym uwalnianiu; SSRI: escitalopram, sertralina) z placebo w postaci aerozolu do nosa (wykres 2). Mediana czasu do nawrotu w przypadku grupy nowo rozpoczętego doustnego AD (SNRI: duloksetyna, wenlafaksyna o przedłużonym uwalnianiu; SSRI: escitalopram, sertralina) oraz grupy placebo w postaci aerozolu do nosa (88 dni) była krótsza w porównaniu do analogicznej wartości dla grupy esketaminy z doustnym AD (635 dni).

Wykres 2: Czas do nawrotu u pacjentów ze stabilną odpowiedzią w badaniu TRD3003 (pełny zestaw analiz)



U pacjentów ze stabilną odpowiedzią częstość nawrotów w oparciu o szacunki Kaplana-Meiera podczas 12- i 24-tygodniowego, podwójnie zaślepiętego okresu obserwacji wynosiła, odpowiednio, 21% i 21% dla esketaminy oraz 47% i 56% dla placebo w aerozolu do nosa.

Rekrutacja do badania TRD3003 była rozłożona na około 2 lata. Faza podtrzymująca miała zmienny czas trwania i była prowadzona dopóki u danego pacjenta nie doszło do nawrotu objawów depresyjnych lub przerwania leczenia z jakiegokolwiek innego powodu, lub badanie zakończyło się, ponieważ wystąpiła założona liczba zdarzeń nawrotowych. Na liczbę ekspozycji wpływ miało zatrzymanie badania po wystąpieniu wcześniej określonej liczby nawrotów w oparciu o analizę okresową. Po początkowych 16 tygodniach leczenia esketaminą z doustnym AD, średni czas ekspozycji na esketaminę w fazie podtrzymującej wynosił 4,2 miesiąca (zakres: 1 dzień do 21,2 miesiący) u pacjentów leczonych esketaminą (stabilna remisja i stabilna odpowiedź). W tym badaniu 31,6% pacjentów otrzymywało produkt esketaminę przez ponad 6 miesięcy, a 7,9% pacjentów przez ponad 1 rok w fazie podtrzymującej.

Częstość dawkowania

Częstość dawkowania, stosowaną przez większość czasu w fazie podtrzymującej, przedstawiono w tabeli 7. Spośród pacjentów randomizowanych do grupy Spravato, 60% otrzymywało 84 mg esketaminy, a 40% otrzymywało dawkę 56 mg.

Tabela 7: Częstość dawkowania przez większość czasu; faza podtrzymująca (badanie TRD3003)

	Stabilna remisja		Stabilna odpowiedź	
	Spravato + doustny AD (N=90)	Doustny AD + Placebo w aerozolu do nosa (N=86)	Spravato + doustny AD (N=62)	Doustny AD + Placebo w aerozolu do nosa (N=59)
Częstość dawkowania				
Co tydzień	21 (23,3%)	27 (31,4%)	34 (54,8%)	36 (61,0%)
Co dwa tygodnie	62 (68,9%)	48 (55,8%)	21 (33,9%)	19 (32,2%)
Co tydzień lub co dwa tygodnie	7 (7,8%)	11 (12,8%)	7 (11,3%)	4 (6,8%)

Badanie TRD3013 (ESCAPE-TRD)

Skuteczność produktu leczniczego Spravato oceniano w długoterminowym, randomizowanym, otwartym, zaślepionym badaniu (TRD3013) z aktywną kontrolą, w którym esketaminę porównywano z kwetiapiną o przedłużonym uwalnianiu (XR) u 676 dorosłych pacjentów (w wieku 18-74 lat) z TRD kontynuujących przyjmowanie dotychczas stosowanego doustnego leku przeciwdepresyjnego (SSRI lub SNRI). Pacjenci byli leczeni zmiennymi dawkami esketaminy (28, 56 lub 84 mg) lub kwetiapiną XR, zgodnie z zaleceniami dotyczącymi dawkowania zawartymi w ChPL obowiązujących w momencie rozpoczęcia badania.

Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności była remisja (całkowity wynik w skali MADRS ≤ 10) w 8. tygodniu, a kluczowym drugorzędownym punktem końcowym był brak nawrotu choroby do 32. tygodnia po uzyskaniu remisji w 8. tygodniu. Nawrót zdefiniowano jako całkowity wynik w skali MADRS ≥ 22 przez 2 kolejne tygodnie lub hospitalizację z powodu nasilenia depresji lub innego klinicznie istotnego zdarzenia wskazującego na nawrót.

Podstawowe dane demograficzne i charakterystyka choroby pacjentów były podobne w grupach leczonych esketaminą w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwdepresyjnymi i kwetiapiną XR w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwdepresyjnymi. Średnie (SD) wyjściowe całkowite wyniki MADRS wyniosły 31,4 (6,06) dla grupy esketaminy podawanego wraz z doustnym lekiem przeciwdepresyjnym i 31,0 (5,83) dla grupy kwetiapiny XR podawanej z doustnym lekiem przeciwdepresyjnym.

Leczenie esketaminą z doustnym lekiem przeciwdepresyjnym wykazało klinicznie znaczącą i statystycznie istotną przewagę nad terapią kwetiapiną XR z doustnym lekiem przeciwdepresyjnym zarówno pod względem pierwszorzędownej (tabela 8), jak i kluczowej drugorzędownej (tabela 9) miary skuteczności.

Tabela 8: Pierwszorzędowne wyniki skuteczności w badaniu TRD3013^a

Grupa terapeutyczna	Spravato + doustny AD	Kwetiapina XR + doustny AD
Liczba pacjentów z remisją w 8. tygodniu	91/336 (27,1%)	60/340 (17,6%)
Skorygowana różnica ryzyka w procentach (95% CI) ^b	9,5 (3,3; 15,8)	–
Wartość p^c	P = 0,003	–

CI = przedział ufności; AD = lek przeciwdepresyjny; XR = lek o przedłużonym uwalnianiu

^a Przypadek pacjenta, który przerwał interwencję w ramach badania przed 8. tygodniem, uznano za wynik negatywny (tj. brak remisji). W przypadku pacjentów, dla których wynik MADRS nie był dostępny podczas wizyty w 8. tygodniu, ale którzy nie przerwali interwencji lub nie wycofali się z badania przed 8. tygodniem, zastosowano LOCF MADRS.

^b Wykorzystano oszacowanie Mantela-Haenszela różnicy ryzyka, stratyfikowane według grup wiekowych (18-64; ≥ 65) i całkowitej liczby niepowodzeń leczenia. Ta szacunkowa różnica wskazuje na przewagę esketaminy.

^c Test Cochran-Mantela-Haenszela (CMH) z uwzględnieniem grup wiekowych (18-64; ≥ 65) i całkowitej liczby niepowodzeń leczenia.

Tabela 9: Kluczowe drugorzędowe wyniki skuteczności w badaniu TRD3013^a

Grupa terapeutyczna	Spravato + doustny AD	Kwetiapina XR + doustny AD
Liczba pacjentów z remisją w 8. tygodniu i bez nawrotu w 32. tygodniu	73/336 (21,7%)	48/340 (14,1%)
Skorygowana różnica ryzyka w procentach (95% CI) ^b	7,7 (2,0; 13,5)	–
Wartość p^c	P = 0,008	–

CI = przedział ufności; AD = lek przeciwdepresyjny; XR = lek o przedłużonym uwalnianiu

^a Przypadek pacjenta, który przerwał interwencję w ramach badania, uznano za wynik negatywny. W przypadku pacjentów, dla których wynik MADRS nie był dostępny podczas wizyty w 8. tygodniu, ale którzy nie przerwali interwencji lub nie wycofali się z badania przed 8. tygodniem, zastosowano LOCF MADRS.

^b Wykorzystano oszacowanie Mantela-Haenszela różnicy ryzyka, stratyfikowane według grup wiekowych (18-64; ≥65) i całkowitej liczby niepowodzeń leczenia. Ta szacunkowa różnica wskazuje na przewagę esketaminy.

^c Test Cochran-Mantela-Haenszela (CMH) z uwzględnieniem grup wiekowych (18-64; ≥65) i całkowitej liczby niepowodzeń leczenia.

Wskaźniki przerwania leczenia w 32-tygodniowym okresie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, braku skuteczności i ogólnego stanu wynosiły odpowiednio, 4,2%, 8,3% i 23,2%, dla pacjentów w grupie esketaminy przyjmowanej z doustnym lekiem przeciwdepresyjnym oraz odpowiednio, 11,5%, 15,0% i 40,3%, dla pacjentów w grupie kwetiapiny XR przyjmowanej z doustnym lekiem przeciwdepresyjnym.

Depresja oporna na leczenie - badanie krótkoterminowe u pacjentów pochodzenia japońskiego

Skuteczność produktu Spravato oceniano również w krótkoterminowym (4 tygodnie), randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu z aktywną kontrolą (TRD2005) u 202 dorosłych japońskich pacjentów z TRD. Pacjenci otrzymywali 4-tygodniowe leczenie indukcyjne esketaminą w stałej dawce 28 mg, 56 mg, 84 mg lub placebo w aerozolu do nosa, jako dodatek do kontynuowanego, stosowanego aktualnie doustnego AD. Pierwszorzędnym punktem końcowym skuteczności była zmiana całkowitego wyniku MADRS od wartości wyjściowej do wartości w dniu 28. Wyjściowa demograficzna i chorobowa charakterystyka pacjentów była podobna w grupach otrzymujących esketaminę razem z AD i placebo w aerozolu do nosa razem z AD.

W badaniu TRD2005 nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w zmianie całkowitych wyników MADRS w stosunku do wartości wyjściowych pod koniec 4-tygodniowej fazy indukcyjnej dla żadnej dawki esketaminy razem z doustnym AD w porównaniu z doustnym AD i placebo w aerozolu do nosa (tabela 10).

Tabela 10: Pierwszorzędowe wyniki skuteczności dla zmiany całkowitego wyniku MADRS w 4-tygodniowym badaniu TRD2005 u pacjentów pochodzenia japońskiego (MMRM)

Grupa terapeutyczna	Liczba pacjentów	Średnia wartość wyjściowa (SD)	Średnia zmiana LS od wartości wyjściowych do końca tygodnia 4. (SE)	Średnia różnica LS (90% CI) ^{†,‡}
Spravato 28 mg + doustny AD	41	38,4 (6,1)	-15,6 (1,8)	-1,0 -5,77; 3,70
Spravato 56 mg + doustny AD	40	37,9 (5,4)	-14,0 (1,9)	0,6 -4,32; 5,47
Spravato 84 mg + doustny AD	41	35,9 (5,3)	-15,5 (1,8)	-0,9 -5,66; 3,83
Doustny AD + placebo w aerozolu do nosa	80	37,7 (5,7)	-14,6 (1,3)	

SD = odchylenie standardowe; SE = błąd standardowy; Średnia LS = średnia najmniejszych kwadratów; CI = przedział ufności; AD = lek przeciwdepresyjny.

† Różnica (Spravato + doustny AD minus doustny AD + placebo w aerozolu do nosa) średniej najmniejszych kwadratów zmiany z punktu wyjścia.

Przedział ufności oparto na dopasowaniu Dunnett'a.

Depresja oporna na leczenie - badanie krótkoterminowe u pacjentów pochodzenia chińskiego

Skuteczność produktu Spravato oceniano również w krótkoterminowym (4 tygodnie), randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu z aktywną kontrolą (TRD3006) z udziałem 252 dorosłych pacjentów (224 pacjentów pochodzenia chińskiego, 28 pacjentów pochodzenia innego niż chińskie) z TRD.

Pacjenci przez 4 tygodnie leczenia indukcyjnego otrzymywali zmienne dawki esketaminy (56 mg lub 84 mg) lub placebo, w postaci aerozolu do nosa, jako uzupełnienie nowo rozpoczętej terapii lekiem AD. Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności była zmiana całkowitego wyniku w skali MADRS od wartości wyjściowej do 28. dnia. Wyjściowe dane demograficzne i charakterystyka choroby pacjentów były podobne w grupach esketaminy z AD i placebo aerozol do nosa z AD.

W badaniu TRD3006 nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w zmianie całkowitych wyników MADRS w stosunku do wartości wyjściowych na koniec 4-tygodniowej fazy indukcyjnej w przypadku stosowania esketaminy z doustnym AD w porównaniu z doustnym AD i placebo w aerozolu do nosa (tabela 11).

Tabela 11: Pierwszorzędowe wyniki skuteczności dla zmiany całkowitego wyniku MADRS w 4-tygodniowym badaniu TRD3006 (MMRM)

Grupa terapeutyczna	Liczba pacjentów [#]	Średnia wartość wyjściowa (SD)	Średnia zmiana LS od wartości wyjściowych do końca tygodnia 4. (SE)	Średnia różnica LS (90% CI) [†]
Wszyscy pacjenci				
Spravato (56 mg lub 84 mg) + doustny AD	124	36,5 (5,21)	-11,7 (1,09)	-2,0 -4,64; 0,55
Doustny AD + placebo w aerozolu do nosa	126	35,9 (4,50)	-9,7 (1,09)	
Populacja chińska				
Spravato (56 mg lub 84 mg) + doustny AD	110	36,2 (5,02)	-8,8 (0,95)	-0,7 -3,35; 1,94
Doustny AD + placebo w aerozolu do nosa	112	35,9 (4,49)	-8,1 (0,95)	

SD = odchylenie standardowe; SE = błąd standardowy; Średnia LS = średnia najmniejszych kwadratów; CI = przedział ufności; AD = lek przeciwdepresyjny.

Dwóch pacjentów nie otrzymywało doustnego AD i nie zostali uwzględnieni w analizie skuteczności.

† Różnica (Spravato + doustny AD minus doustny AD + placebo w aerozolu do nosa) średniej najmniejszych kwadratów zmiany z punktu wyjścia.

Intensywne krótkotrwałe leczenie nagłych przypadków psychiatrycznych dużego zaburzenia depresyjnego

Produkt leczniczy Spravato badano w dwóch identycznych krótkoterminowych (4-tygodniowych) badaniach fazy 3., randomizowanych, podwójnie zaślepionych, wieloośrodkowych, kontrolowanych placebo, Aspire I (SUI3001) i Aspire II (SUI3002) u dorosłych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego dużym zaburzeniem depresyjnym (całkowity wynik MADRS >28), którzy udzielili twierdzących odpowiedzi na pytania MINI B3 („Myśli [nawet chwilowe] o wyrządzeniu sobie krzywdy lub zranieniu się: przynajmniej z zamiarem lub świadomością, że w rezultacie można umrzeć; lub myśli o samobójstwie [tzn. o zabiciu się]?”) i B10 („Czy zamierzałeś(aś) zrealizować

myśli samobójcze w ciągu ostatnich 24 godzin?”). W tych badaniach pacjenci otrzymywali esketaminę 84 mg lub placebo w aerozolu do nosa, dwa razy w tygodniu, przez 4 tygodnie. Wszyscy pacjenci otrzymywali kompleksową standardową terapię (SOC), obejmującą wstępną hospitalizację w szpitalu oraz nowo rozpoczętą lub zoptymalizowaną doustną terapię przeciwdepresyjną (AD) (monoterapia AD lub AD i wzmocnienie) zgodnie z ustaleniami badacza. W opinii lekarza niezwłoczna hospitalizacja psychiatryczna była uzasadniona klinicznie ze względu na bezpośrednie ryzyko popełnienia przez badanego samobójstwa. Po pierwszej dawce dopuszczono jednorazowe zmniejszenie dawki esketaminy do 56 mg u pacjentów, którzy nie tolerowali dawki 84 mg.

Podstawowa charakterystyka demograficzna i chorobowa pacjentów w badaniach SUI3001 i SUI3002 była podobna w grupach esketaminy podawanej z SOC lub placebo w aerozolu do nosa podawanego z SOC. Mediana wieku pacjentów wynosiła 40 lat (od 18 do 64 lat), 61% stanowiły kobiety; 73% osoby rasy kaukaskiej i 6% czarnej; a 63% pacjentów miało co najmniej jedną wcześniejszą próbę samobójczą. Przed przystąpieniem do badania 92% pacjentów otrzymywało leki przeciwdepresyjne. W trakcie badania w ramach standardowej terapii 40% pacjentów otrzymywało monoterapię AD, 54% otrzymywało monoterapię AD oraz wzmocnienie, a 6% otrzymywało zarówno monoterapię AD/AD oraz wzmocnienie.

Podstawową miarą skuteczności była redukcja objawów dużego zaburzenia depresyjnego, mierzona zmianą w stosunku do wartości wyjściowej w całkowitej punktacji MADRS po 24 godzinach od podania pierwszej dawki (dzień 2).

W badaniach SUI3001 i SUI3002, produkt Spravato podawany wraz z SOC wykazał statystyczną przewagę w zakresie podstawowej miary skuteczności nad placebo w aerozolu do nosa i SOC (patrz tabela 12).

Tabela 12: Pierwszorzędowe wyniki skuteczności dla zmiany w stosunku do wartości wyjściowych w całkowitej punktacji MADRS po 24 godzinach od podania pierwszej dawki (badania SUI3001 i SUI3002) (ANCOVA BOCF*)

Badanie nr	Grupa terapeutyczna [‡]	Liczba pacjentów	Średni wynik wyjściowy (SD)	Średnia zmiana LS od wartości wyjściowych do 24 godzin po pierwszej dawce (SE)	Różnica średnich LS (95% CI) [§]
Badanie 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 w aerozolu do nosa + SOC	112	41,0 (6,29)	-12,1 (1,03)	–
Badanie 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 w aerozolu do nosa + SOC	113	39,9 (5,76)	-12,0 (1,06)	–
Zbiorczo badania 1 i 2	Spravato 84 mg + SOC	226	40,3 (5,60)	-15,8 (0,73)	-3,8 (-5,69; -1,82)
	Placebo w aerozolu do nosa + SOC	225	40,4 (6,04)	-12,1 (0,73)	–

SD=odchylenie standardowe; SE=błąd standardowy; LS średnia=średnia najmniejszych kwadratów; CI=przedział ufności; SOC=standardowa terapia

* Analiza ANCOVA z przeniesieniem do przyszłości wyników wyjściowych: W badaniu SUI3001 u 2 osób (1 osoba w każdej grupie) nie uzyskano wyniku całkowitego MADRS w 2. dobie (24 godziny po przyjęciu pierwszej dawki), a w badaniu SUI3002 u 6 osób (4 osoby w grupie esketaminy i 2 osoby w grupie placebo) nie uzyskano wyniku całkowitego MADRS w 2. dobie (24 godziny po przyjęciu pierwszej dawki). Dla tych osób zakłada się, że stan depresji wraca do poziomu wyjściowego (tj. stan depresji jest taki sam jak na początku leczenia), a całkowite wyniki MADRS z punktu początkowego zostały przeniesione do dalszej analizy.

‡ Esketamina lub placebo podawane donosowo

§ Różnica (Spravato + SOC minus placebo w aerozolu do nosa + SOC) średnich najmniejszych kwadratów zmiany w stosunku do wartości wyjściowych.

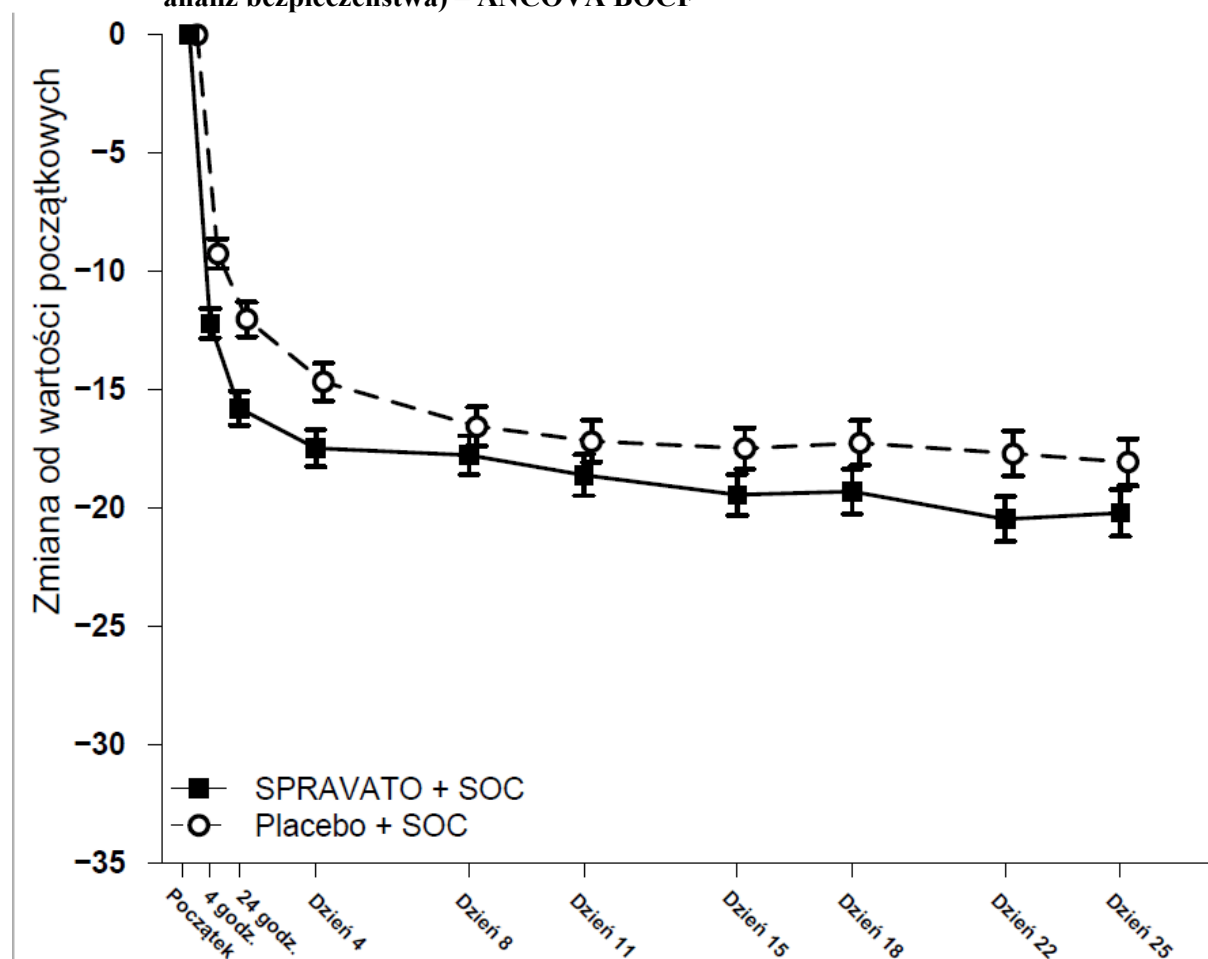
Grupy terapeutyczne, które znamienne statystycznie przewyższały grupę placebo w aerozolu do nosa + SOC

Różnice terapeutyczne (95% CI) dotyczące zmiany w stosunku do wartości wyjściowych całkowitego wyniku MADRS w 2. dniu (24 godziny po pierwszej dawce) pomiędzy terapiami esketaminą z SOC, a placebo z SOC wynosiły -4,70 (-7,16; -2,24) dla subpopulacji, w której odnotowano wcześniejsze próby samobójcze (N=284) i -2,34 (-5,59; 0,91) dla subpopulacji, w której nie odnotowano wcześniej takich prób (N=166).

Charakterystyka czasowa odpowiedzi na leczenie

W obu badaniach, SUI3001 i SUI3002, różnica w leczeniu esketaminą w porównaniu z placebo zauważalna była począwszy od 4. godziny. Pomiędzy 4. godziną, a 25. dniem, czyli końcem fazy leczenia, zarówno w grupie esketaminy, jak i placebo nastąpiła dalsza poprawa; różnica pomiędzy grupami na ogół się utrzymywała, ale nie wydawała się zwiększać w czasie do 25. dnia. Wykres 3 przedstawia przebieg w czasie pierwszorzędowej miary skuteczności zmiany całkowitego wyniku MADRS zbiorczo w badaniach SUI3001 i SUI3002.

Wykres 3: Średnia zmiana najmniejszych kwadratów od wartości wyjściowych całkowitego wyniku MADRS w czasie w badaniach SUI3001 i SUI3002* (dane zbiorcze, zestaw analiz bezpieczeństwa) – ANCOVA BOCF



* Uwaga: W tych badaniach po pierwszej dawce dopuszczono jednorazowe zmniejszenie dawki do 56 mg produktu Spravato u pacjentów nietolerujących dawki 84 mg. Około 16% pacjentów stosowało zmniejszoną dawkę produktu Spravato (z 84 mg do 56 mg dwa razy w tygodniu).

Odsetki remisji

W badaniach fazy 3, odsetek pacjentów, którzy uzyskali remisję (całkowity wynik MADRS ≤ 12 w dowolnym momencie badania) był większy w grupie esketaminy podawanej z SOC niż w grupie

placebo i SOC we wszystkich punktach czasowych podczas 4-tygodniowej podwójnie zaślepionej fazy leczenia (tabela 13).

Tabela 13: Pacjenci, którzy osiągnęli remisję dużego zaburzenia depresyjnego (ang. *Major Depressive Disorder, MDD*); Faza leczenia z podwójnie zaślepioną próbą; Pełny zestaw analiz skuteczności

	SUI3001		SUI3002		Zbiorczo badania (SUI3001 i SUI3002)	
	Placebo + SOC 112	Spravato + SOC 112	Placebo + SOC 113	Spravato + SOC 114	Placebo + SOC 225	Spravato + SOC 226
Dzień 1., 4 godziny po podaniu pierwszej dawki Pacjenci z remisją MDD	9 (8,0%)	12 (10,7%)	4 (3,5%)	12 (10,5%)	13 (5,8%)	24 (10,6%)
Dzień 2., 24 godzin po podaniu pierwszej dawki Pacjenci z remisją MDD	10 (8,9%)	21 (18,8%)	12 (10,6%)	25 (21,9%)	22 (9,8%)	46 (20,4%)
Dzień 25. (przed podaniem dawki) Pacjenci z remisją MDD	38 (33,9%)	46 (41,1%)	31 (27,4%)	49 (43,0%)	69 (30,7%)	95 (42,0%)
Dzień 25. (4 godziny po podaniu dawki) Pacjenci z remisją MDD	42 (37,5%)	60 (53,6%)	42 (37,2%)	54 (47,4%)	84 (37,3%)	114 (50,4%)

SOC = terapia standardowa

Uwaga: Remisja opiera się na łącznym wyniku MADRS wynoszącym ≤ 12 . Osoby, które nie spełniły tego kryterium lub z jakiegokolwiek powodu przerwały leczenie przed punktem czasowym, nie są uznawane za będące w remisji.

Wpływ na objawy związane z samobójstwem

Ogółem u pacjentów w obu grupach terapeutycznych zaobserwowano poprawę dotyczącą nasilenia objawów związanych z samobójstwem, mierzoną w skali Clinical Global Impression - Severity of Suicidality - skorygowanej (CGI-SS-r) w 24-godzinny punkt końcowy, choć nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między leczonymi grupami.

Długotrwała skuteczność esketaminy w zapobieganiu samobójstwom nie została ustalona.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Spravato we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu dużego zaburzenia depresyjnego (informacje o stosowaniu u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Średnia bezwzględna biodostępność 84 mg esketaminy, podawanej w postaci aerozolu do nosa, wynosi około 48%.

Esketamina jest szybko wchłaniana przez śluzówkę nosa po podaniu donosowym i może być zmierzona w osoczu w ciągu 7 minut po podaniu dawki 28 mg. Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (t_{max}) wynosi zazwyczaj 20 do 40 minut po ostatnim rozpyleniu do nosa w sesji leczenia (patrz punkt 4.2).

Zależne od dawki zwiększenie maksymalnego stężenia w osoczu (C_{max}) i pole pod krzywą stężenia w osoczu w czasie (AUC_{∞}) esketaminy w aerozolu do nosa uzyskiwano po podaniu dawek 28 mg, 56 mg i 84 mg.

Profil farmakokinetyczny esketaminy jest podobny po podaniu pojedynczej dawki jak i po wielokrotnym dawkowaniu, bez akumulacji w osoczu, gdy esketamina jest podawana dwa razy w tygodniu.

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji esketaminy w stanie stacjonarnym, podawanej drogą dożylną, wynosi 709 l.

Proporcja całkowitego stężenia esketaminy, która jest związana z białkami w ludzkim osoczu, wynosi średnio 43 do 45%. Stopień, w jakim esketamina wiąże się z białkami osocza, nie zależy od czynności wątroby ani nerek.

Esketamina nie jest substratem transporterów glikoproteiny P (P-gp; białko oporności wielolekowej 1), białka oporności na raka piersi (BCRP) ani organicznego transportera anionów (OATP) 1B1 czy OATP1B3. Esketamina nie hamuje tych transporterów ani transportera usuwania wielu leków i toksyn 1 (MATE1) i MATE2-K, albo transportera kationów organicznych 2 (OCT2), OAT1 czy OAT3.

Metabolizm

Esketamina jest intensywnie metabolizowana w wątrobie. Podstawowym szlakiem metabolicznym esketaminy w mikrosomach ludzkiej wątroby jest N-demetylacja z wytworzeniem noresketaminy. Głównymi enzymami cytochromu P450 (CYP) odpowiedzialnymi za N-demetylację esketaminy są CYP2B6 i CYP3A4. Inne enzymy CYP, w tym CYP2C19 i CYP2C9, przyczyniają się do tych przemian w znacznie mniejszym stopniu. Noresketamina jest następnie metabolizowana przez szlaki zależne od CYP do innych metabolitów, z których niektóre ulegają glukuronidacji.

Eliminacja

Średni klirens esketaminy, podawanej drogą dożylną, wynosił około 89 l/godzinę. Po osiągnięciu C_{max} po podaniu donosowym, następował spadek stężenia esketaminy w osoczu, szybki przez pierwsze kilka godzin, a następnie wolniejszy. Średni końcowy okres półtrwania po podaniu rozpylenia do nosa zwykle wynosił od 7 do 12 godzin.

Po dożylnym podaniu znakowanej radioaktywnie esketaminy, około 78% i 2% podanej radioaktywności odzyskano, odpowiednio, w moczu i kale. Po doustnym podaniu znakowanej radioaktywnie esketaminy, około 86% i 2% podanej radioaktywności odzyskano, odpowiednio, w moczu i kale. Odzyskana radioaktywność pochodziła głównie od metabolitów esketaminy. W przypadku podawania dożylnego i doustnego, <1% dawki było wydalone z moczem w postaci niezmienionej.

Liniowość/nieliniowość

Ekspozycja na esketaminę zwiększa się wraz z dawką od 28 mg do 84 mg. Wzrost wartości C_{max} i AUC był mniejszy niż proporcjonalny do dawki między 28 mg, a 56 mg lub 84 mg, ale był prawie proporcjonalny do dawki między 56 mg, a 84 mg.

Interakcje

Wpływ innych produktów leczniczych na esketaminę

Inhibitory enzymów wątrobowych

Wcześniejsze podawanie zdrowym osobom doustnej tyklopidyny, inhibitora wątrobowego enzymu CYP2B6 (250 mg dwa razy na dobę przez 9 dni przed i w dniu podania esketaminy) nie miało wpływu na $C_{\max}$ esketaminy podawanej w postaci aerozolu do nosa. AUC_{∞} esketaminy zwiększyło się o około 29%. Wcześniejsze podawanie tyklopidyny nie miało wpływu na końcowy okres półtrwania esketaminy.

Wcześniejsze podawanie doustnej klarytromycyny, inhibitora wątrobowego enzymu CYP3A4 (500 mg dwa razy dziennie przez 3 dni przed i w dniu podania esketaminy), zwiększa średnie $C_{\max}$ i AUC_{∞} donosowo podawanej esketaminy, odpowiednio, o około 11% i 4%. Wcześniejsze podawanie klarytromycyny nie miało wpływu na końcowy okres półtrwania esketaminy.

Induktory enzymów wątrobowych

Wcześniejsze leczenie doustną ryfampicyną, silnym induktorem aktywności wielu enzymów wątrobowych CYP, takich jak CYP3A4 i CYP2B6 (600 mg na dobę przez 5 dni przed podaniem esketaminy), zmniejszyło średnie wartości $C_{\max}$ i AUC_{∞} esketaminy podawanej w postaci aerozolu do nosa o, odpowiednio, około 17% i 28%.

Inne produkty w aerozolu do nosa

Wcześniejsze leczenie oksymetazoliną, podawaną w postaci aerozolu do nosa (2 dawki 0,05% roztworu podanego 1 godzinę przed donosowym podaniem esketaminy) u osób z alergicznym nieżytem nosa w wywiadzie i wcześniej narażonych na pyłki traw, miało niewielki wpływ na farmakokinetykę esketaminy.

Wcześniejsze podawanie zdrowym osobom furoinianu mometazonu donosowo (200 mikrogramów dziennie przez 2 tygodnie z ostatnią dawką furoinianu mometazonu podaną 1 godzinę przed donosowym podaniem esketaminy) miało niewielki wpływ na farmakokinetykę esketaminy.

Wpływ esketaminy na inne produkty lecznicze

Podawanie donosowe 84 mg esketaminy dwa razy w tygodniu przez 2 tygodnie zmniejszyło średnie AUC_{∞} w osoczu doustnego midazolamu (pojedyncza dawka 6 mg), substratu wątrobowego CYP3A4, o około 16%.

Podawanie donosowe 84 mg esketaminy dwa razy w tygodniu przez 2 tygodnie, nie wpłynęło na średnią AUC w osoczu doustnego bupropionu (pojedyncza dawka 150 mg), substratu wątrobowego enzymu CYP2B6.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i starsi)

Farmakokinetykę esketaminy, podawanej w postaci aerozolu do nosa, porównano między osobami starszymi, ale zdrowymi, a młodszymi zdrowymi dorosłymi. Średnie wartości $C_{\max}$ esketaminy i AUC_{∞} , uzyskiwane po podaniu dawki 28 mg, były, odpowiednio, o 21% i 18% wyższe u osób w podeszłym wieku (w wieku od 65 do 81 lat) niż u młodszych dorosłych (zakres wieku od 22 do 50 lat). Średnie wartości $C_{\max}$ esketaminy i AUC_{∞} , uzyskiwane po podaniu dawki 84 mg, były o 67% i 38% wyższe u osób w podeszłym wieku (w wieku od 75 do 85 lat) niż u młodszych dorosłych (przedział wiekowy od 24 do 54 lat). Końcowy okres półtrwania esketaminy był podobny u osób w podeszłym wieku i młodszych dorosłych (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

W porównaniu do osób z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny [CL_{CR}], 88 do 140 ml/min), $C_{\max}$ esketaminy było średnio 20 do 26% wyższe u pacjentów z łagodnymi (CL_{CR} , 58 do

77 ml/min), umiarkowanymi (CL_{CR} , 30 do 47 ml/min) lub ciężkimi (CL_{CR} , 5 do 28 ml/min, nie dializowani) zaburzeniami czynności nerek po podaniu dawki 28 mg esketaminy w aerozolu do nosa. AUC_{∞} było o 13 do 36% większe u pacjentów z łagodnymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek.

Brak doświadczenia klinicznego w stosowaniu esketaminy w postaci aerozolu do nosa u pacjentów poddawanych dializie.

Zaburzenia czynności wątroby

C_{max} i AUC_{∞} esketaminy po podaniu dawek 28 mg były podobne u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby klasy A (łagodne) w skali Child-Pugh i u osób zdrowych. C_{max} i AUC_{∞} esketaminy były, odpowiednio, o 8% i 103% wyższe u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby klasy B (umiarkowane) w skali Child-Pugh, w porównaniu z osobami zdrowymi.

Brak doświadczenia klinicznego w stosowaniu esketaminy w postaci aerozolu do nosa u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby klasy C (ciężkie) w skali Child-Pugh (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Rasa

Farmakokinetykę esketaminy w aerozolu do nosa porównano między zdrowymi osobami rasy azjatyckiej i osobami rasy białej. Średnie wartości C_{max} i AUC_{∞} esketaminy w osoczu, uzyskiwane po podaniu pojedynczej dawki esketaminy 56 mg, były, odpowiednio, o około 14% i 33% wyższe u Chińczyków niż u osób rasy białej. Średnie C_{max} esketaminy było o 10% niższe, a AUC_{∞} było o 17% wyższe u Koreańczyków w porównaniu z osobami rasy białej. Przeprowadzono populacyjną analizę farmakokinetyki obejmującą pacjentów japońskich z oporną na leczenie depresją, a także zdrowe osoby pochodzenia japońskiego. Na podstawie tej analizy, dla danej dawki, C_{max} i AUC_{24h} esketaminy w osoczu u osób pochodzenia japońskiego były o około 20% większe w porównaniu do wartości u osób pochodzenia nie azjatyckiego. Średni okres półtrwania esketaminy w osoczu osób rasy azjatyckiej wynosił od 7,1 do 8,9 godziny, a u osób rasy białej 6,8 godziny.

Płeć i masa ciała

Brak istotnych różnic w farmakokinetyce esketaminy w postaci aerozolu do nosa względem płci i całkowitej masy ciała (>39 do 170 kg), co stwierdzono na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej.

Alergiczny nieżyt nosa

Farmakokinetyka pojedynczej dawki 56 mg esketaminy, podawanej w postaci aerozolu do nosa, była podobna u pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, którzy byli narażeni na pyłki traw, i u osób zdrowych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, neurotoksyczności, toksycznego wpływu na rozrodczość i potencjalnego działania rakotwórczego, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Badania na zwierzętach z ketaminą wykazały dowody neurotoksyczności rozwojowej. Nie można wykluczyć, że esketamina ma neurotoksyczny wpływ na rozwijające się płody (patrz punkt 4.6).

Genotoksyczność

Esketamina nie była mutagenna z lub bez aktywacji metabolicznej w teście Ames. Genotoksyczne działanie esketaminy zaobserwowano w badaniu mikrojądrowym *in vitro* w obecności aktywacji metabolicznej. Podawana dożylnie esketamina była jednak pozbawiona właściwości genotoksycznych w mikrojądrowym teście *in vivo* szpiku kostnego u szczurów i w teście Comet w komórkach wątroby *in vivo* szczura.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

W badaniu toksycznego wpływu na rozwój embrionalny płodu po donosowym podaniu ketaminy u szczurów, w dawkach skutkujących ekspozycją do 6 razy większą niż ekspozycja u ludzi, co stwierdzono na podstawie wartości AUC, nie było negatywnego wpływu na potomstwo w obecności toksyczności u matki. W badaniu toksycznego wpływu na rozwój embrionalny płodu z podawaną donosowo ketaminą u królików, odnotowano wady rozwojowe układu kostnego i zmniejszenie masy płodu po dawkach toksycznych dla matek. U królików ekspozycja była w zakresie ekspozycji u ludzi, co stwierdzono na podstawie wartości AUC.

Opublikowane badania na zwierzętach (w tym naczelnych) dla dawek skutkujących lekkim lub umiarkowanym znieczuleniem pokazują, że stosowanie środków znieczulających w okresie szybkiego rozwoju mózgu lub synaptogenezy powoduje utratę komórek w rozwijającym się mózgu, co może być związane z przedłużającymi się niedoborami poznawczymi. Znaczenie kliniczne tych odkryć nieklinicznych nie jest znane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas cytrynowy jednowodny
Wersenian disodowy
Sodu wodorotlenek (do dostosowania pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła typu I z korkiem z gumy chlorobutyłowej. Napełniona i zakorkowana fiolka jest zamontowana w ręcznie aktywowanym dozowniku do rozpylania do nosa. Dozownik dozuje dwa rozpylenia.

W każdym opakowaniu każdy dozownik jest indywidualnie zapakowany w szczelny blister.

Opakowania zawierające 1, 2, 3 lub 6 dozowników z aerozolem do nosa oraz opakowania zbiorcze zawierające 12 dozowników (4 opakowania po 3) lub 24 dozowniki (8 opakowań po 3) z aerozolem do nosa.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1410/001 (opakowanie zawierające 1 aerozol do nosa)
EU/1/19/1410/002 (opakowanie zawierające 2 aerozole do nosa)
EU/1/19/1410/003 (opakowanie zawierające 3 aerozole do nosa)
EU/1/19/1410/004 (opakowanie zawierające 6 aerozoli do nosa)
EU/1/19/1410/005 (opakowanie zawierające 24 aerozole do nosa)
EU/1/19/1410/006 (opakowanie zawierające 12 aerozoli do nosa)

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 grudnia 2019
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 sierpnia 2024

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza, zawierający środki odurzające lub substancje psychotropowe określone w odrębnych przepisach (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji dołączonej do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem produktu Spravato w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić treść i format **materiałów edukacyjnych i programu kontrolowanego dostępu**, w tym środki komunikacji, sposoby dystrybucji i wszelkie inne aspekty programu, z właściwymi organami krajowymi.

Podmiot odpowiedzialny zapewni w każdym państwie członkowskim, w którym produkt Spravato jest wprowadzany do obrotu, wdrożenie programu kontrolowanego dostępu, aby zapobiec/zminimalizować ważne zidentyfikowane ryzyko nadużywania leku.

Produkt Spravato jest przeznaczony do samodzielnego podawania przez pacjenta pod bezpośrednim nadzorem pracownika ochrony zdrowia i powinien być wydawany do placówek ochrony zdrowia, w których będzie podawany produkt, zgodnie z ustaleniami na poziomie państwa członkowskiego, w oparciu o lokalne wymagania prawne i (lub) lokalny system ochrony zdrowia. Gdy podawanie jest przeznaczone dla pacjentów ambulatoryjnych, powinno być zarezerwowane wyłącznie dla warunków, w których pacjent jest odpowiednio monitorowany.

Spravato może wywoływać przemijającą sedację, zaburzenia dysocjacyjne i percepcyjne i (lub) zwiększenie ciśnienia krwi. Dlatego pacjenci muszą być obserwowani przez fachowych pracowników ochrony zdrowia podczas i po każdej sesji leczenia, włącznie z oceną, czy pacjent jest klinicznie stabilny i gotowy do opuszczenia placówki ochrony zdrowia. U pacjentów z klinicznie istotnymi lub niestabilnymi chorobami sercowo-naczyniowymi lub oddechowymi produkt Spravato należy podawać w warunkach, w których dostępny jest odpowiedni sprzęt do resuscytacji, a pracownicy ochrony zdrowia są przeszkoleni w zakresie resuscytacji krążeniowo-oddechowej.

Należy dostarczyć fachowym pracownikom ochrony zdrowia (i odnotować potwierdzenie odbioru) następujące materiały edukacyjne:

- **Przewodnik dla pracowników ochrony zdrowia**, który ma na celu zwrócenie uwagi na ryzyko przejściowych stanów dysocjacyjnych i zaburzeń percepcji, nadużywania leków, zaburzeń świadomości i zwiększenia ciśnienia krwi. Przewodnik powinien odnosić się do bezpieczeństwa pacjenta i podkreślać, że:
 - Wszyscy pacjenci muszą być odpowiednio obserwowani po podaniu produktu Spravato, dopóki nie zostaną uznani za klinicznie stabilnych i gotowych do opuszczenia placówki opieki zdrowotnej;
 - U pacjentów z klinicznie istotnymi lub niestabilnymi chorobami sercowo-naczyniowymi lub oddechowymi produkt Spravato należy podawać w warunkach klinicznych, w których dostępny jest sprzęt do resuscytacji krążeniowo-oddechowej, a personel jest przeszkolony w zakresie resuscytacji krążeniowo-oddechowej;
 - Ze względu na ryzyko wystąpienia niepożądanych zdarzeń sercowych, należy dokładnie monitorować ciśnienie krwi pacjenta przed i po przyjęciu produktu Spravato.
- „Lista kontrolna dla pracowników ochrony zdrowia” (dołączona do przewodnika dla pracowników ochrony zdrowia): celem tego materiału edukacyjnego jest pomoc pracownikom ochrony zdrowia w ocenie, kiedy pacjenta można uznać za stabilnego po podaniu produktu Spravato i można bezpiecznie pozwolić mu opuścić klinikę/placówkę, gdzie podano produkt Spravato.

Pacjentom należy dostarczyć następujące materiały edukacyjne:

- **Przewodnik dla pacjentów**, który ma na celu zwrócenie uwagi na ryzyko przejściowych stanów dysocjacyjnych i zaburzeń percepcji, nadużywania leków, zaburzeń świadomości i zwiększenia ciśnienia krwi. W tych materiałach edukacyjnych należy szczegółowo przedstawić:
 - działania niepożądane, jakich można się spodziewać po podaniu produktu Spravato i jak je minimalizować;
 - czynniki ryzyka/grup/oznaki nadużycia i uzależnienia, które należy regularnie oceniać i obserwować;
 - procedury podawania produktu Spravato donosowo, w tym przygotowanie przed podaniem (na czczo przez 2 godziny, nieprzyjmowanie płynów przez 30 minut) i obserwacja pacjenta.

Przewodnik dla pacjentów ma również na celu zwiększenie świadomości na temat:

- Etapów samodzielnego podawania produktu Spravato pod bezpośrednim nadzorem pracownika ochrony zdrowia;
- Monitorowania ciśnienia krwi przed i po podaniu produktu;

- Wymagań dotyczących nadzoru przez pracownika ochrony zdrowia i obserwacji po podaniu dawki, dopóki pracownik ochrony zdrowia nie potwierdzi, że pacjent jest stabilny klinicznie i będzie mógł opuścić klinikę/placówkę, w której podano produkt Spravato;
- Wpływu produktu Spravato na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO (dla 1 i 6 dozowników z aerozolem do nosa)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Spravato 28 mg aerozol do nosa, roztwór
esketamina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy dozownik z aerozolem do nosa zawiera esketaminy chlorowodorek w ilości odpowiadającej 28 mg esketaminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: kwas cytrynowy jednowodny, wersenian disodowy, sodu wodorotlenek, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Aerozol do nosa, roztwór

1 dozownik z aerozolem do nosa
6 dozowników z aerozolem do nosa

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie donosowe.
Nie testować przed użyciem.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1410/001 (opakowanie zawierające 1 dozownik z aerozolem do nosa)
EU/1/19/1410/004 (opakowanie zawierające 6 dozowników z aerozolem do nosa)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

spravato

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO (dla 2 i 3 dozowników z aerozolem do nosa)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Spravato 28 mg aerozol do nosa, roztwór
esketamina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy dozownik z aerozolem do nosa zawiera esketaminy chlorowodorek w ilości odpowiadającej 28 mg esketaminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: kwas cytrynowy jednowodny, wersenian disodowy, sodu wodorotlenek, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Aerozol do nosa, roztwór

2 dozowniki z aerozolem do nosa

3 dozowniki z aerozolem do nosa

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie donosowe.

Nie testować przed użyciem.

Opakowanie 56 mg = 2 dozowniki z aerozolem do nosa

Opakowanie 84 mg = 3 dozowniki z aerozolem do nosa

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1410/002 (opakowanie zawierające 2 dozowniki z aerozolem do nosa)
EU/1/19/1410/003 (opakowanie zawierające 3 dozowniki z aerozolem do nosa)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

spravato

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Spravato 28 mg aerozol do nosa, roztwór
esketamina

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Janssen-Cilag International NV

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

AEROSZOL DO NOSA/ETYKIETA NA DOZOWNIKU

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I <DROGA PODANIA

Spravato 28 mg aeroszol do nosa, roztwór
esketamina
donosowo

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

28 mg

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**PUDEŁKO (dla 3 dozowników z aerozolem do nosa) JAKO OPAKOWANIE BEZPOŚREDNIE/
SKŁADNIK OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (BEZ BLUE BOX)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Spravato 28 mg aerozol do nosa, roztwór
esketamina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy dozownik z aerozolem do nosa zawiera esketaminy chlorowodorek w ilości odpowiadającej
28 mg esketaminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: kwas cytrynowy jednowodny, wersenian disodowy, sodu wodorotlenek, woda
do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Aerozol do nosa, roztwór

3 dozowniki z aerozolem do nosa
Część opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawana oddzielnie

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie donosowe.
Nie testować przed użyciem.

Opakowanie 84 mg = 3 dozowniki z aerozolem do nosa

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

spravato

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO DLA OPAKOWAŃ ZBIORCZYCH ZAWIERAJĄCYCH 12 DOZOWNIKÓW Z AEROZOLEM DO NOSA (4 opakowania po 3 dozowniki z aerozolem do nosa) LUB 24 DOZOWNIKI Z AEROZOLEM DO NOSA (8 opakowań po 3 dozowniki z aerozolem do nosa) Z BLUE BOX

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Spravato 28 mg aerozol do nosa, roztwór esketamina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy dozownik z aerozolem do nosa zawiera esketaminy chlorowodorek w ilości odpowiadającej 28 mg esketaminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: kwas cytrynowy jednowodny, wersenian disodowy, sodu wodorotlenek, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Aerozol do nosa, roztwór

Opakowanie zbiorcze: 24 (8 opakowań po 3) dozowniki z aerozolem do nosa

Opakowanie zbiorcze: 12 (4 opakowania po 3) dozowników z aerozolem do nosa

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie donosowe.

Nie testować przed użyciem.

Opakowanie 84 mg = 3 dozowniki z aerozolem do nosa

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1410/005 (8 opakowań, każde zawiera 3 dozowniki z aerozolem do nosa)
EU/1/19/1410/006 (4 opakowania, każde zawiera 3 dozowniki z aerozolem do nosa)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A****17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Spravato 28 mg aerozol do nosa, roztwór esketamina

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Spravato i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Spravato
3. Jak stosować lek Spravato
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Spravato
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Spravato i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Spravato

Lek Spravato zawiera substancję czynną esketaminę. Należy do grupy leków zwanych lekami przeciwdepresyjnymi i pacjent otrzymał ten lek do leczenia depresji.

W jakim celu stosuje się lek Spravato

Lek Spravato jest stosowany u dorosłych w celu zmniejszenia objawów depresji, takich jak: uczucie smutku, lęk lub uczucie bezwartościowości, trudności ze snem, zmiany apetytu, utrata zainteresowania ulubionymi aktywnościami, poczucie spowolnienia. Lek stosuje się razem z innym lekiem przeciwdepresyjnym, jeśli pacjent wypróbował co najmniej 2 inne leki przeciwdepresyjne, ale nie uzyskał poprawy.

Lek Spravato jest również stosowany u osób dorosłych w celu szybkiego zmniejszenia objawów depresji w sytuacji wymagającej natychmiastowego leczenia (znanej również jako nagły przypadek psychiatryczny).

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Spravato

Kiedy nie stosować leku Spravato

- jeśli pacjent ma uczulenie na esketaminę, podobny lek o nazwie ketamina stosowany w anestezji lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjent miał kiedykolwiek pewne stany, takie jak:
 - tętniak (osłabione miejsce w ścianie naczynia krwionośnego, które rozszerza się lub wybrzusza)
 - krwawienie w mózgu
- jeśli pacjent miał ostatnio zawał serca (w ciągu 6 tygodni)
Lek Spravato może powodować przejściowe zwiększenie ciśnienia krwi, co może prowadzić do poważnych powikłań powyższych stanów.

Nie należy stosować leku Spravato, jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta. Jeśli pacjent nie jest pewien, należy porozmawiać z lekarzem przed użyciem leku Spravato. Lekarz zdecyduje, czy pacjent może stosować ten lek.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Spravato należy omówić z lekarzem, czy pacjent:

- ma chorobę serca, która nie jest dobrze kontrolowana, taką jak: słaby przepływ krwi w naczyniach krwionośnych serca, często z bólem w klatce piersiowej (np. dławica piersiowa), wysokie ciśnienie krwi, choroba zastawek serca lub niewydolność serca
- kiedykolwiek miał problemy z ukrwieniem mózgu (np. udar)
- kiedykolwiek miał problemy z nadużywaniem leków – przepisanych na receptę lub nielegalnych narkotyków
- kiedykolwiek miał chorobę zwaną psychozą, kiedy pacjent wierzy w rzeczy, które nie są prawdziwe (urojenia) lub widzi, czuje czy słyszy rzeczy, które nie istnieją (omamy)
- kiedykolwiek miał stan zwany chorobą afektywną dwubiegunową lub objawy manii (gdzie pacjent jest pobudzony lub podekscytowany)
- kiedykolwiek miał nadczynność tarczycy, która nie jest odpowiednio leczona
- kiedykolwiek miał problemy z płucami, powodujące trudności w oddychaniu (niewydolność płucna), w tym przełkną obturacyjną chorobę płuc (POChP)
- ma bezdech senny i chorobliwą otyłość
- kiedykolwiek miał wolny lub szybki rytm serca, powodujący duszność, kołatanie serca lub dyskomfort w klatce piersiowej, uczucie lekkiego zawrotu głowy lub omdlenia
- doznał poważnego urazu głowy lub poważnych problemów dotyczących mózgu, szczególnie w przypadku zwiększonego ciśnienia w mózgu
- ma poważne problemy z wątrobą.

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta (lub pacjent nie jest pewien), przed zastosowaniem leku Spravato należy porozmawiać z lekarzem. Lekarz zdecyduje, czy należy stosować ten lek.

Jeśli objawy depresji się nasilają

Należy porozmawiać z lekarzem lub niezwłocznie udać się do najbliższego szpitala, jeśli w dowolnym momencie pacjent ma myśli o samookaleczeniu lub samobójstwie.

Jeśli pacjent ma depresję, pomocna może okazać się rozmowa z krewnym lub przyjacielem, aby spytać, czy nie uważają, że depresja się nasila lub czy martwią się zachowaniem pacjenta. Można poprosić ich o przeczytanie tej ulotki.

Ciężnienie krwi

Lek Spravato może zwiększyć ciśnienie krwi na około 1 do 2 godzin po podaniu, dlatego przed podaniem leku Spravato i po jego przyjęciu będzie mierzone ciśnienie krwi.

Jeśli przed zastosowaniem tego leku ciśnienie krwi jest wysokie, lekarz zdecyduje, czy podać lek, czy poczekać, aż ciśnienie krwi będzie niższe. Jeśli ciśnienie tętnicze zwiększa się po zastosowaniu tego leku i pozostaje wysokie przez więcej niż kilka godzin, może być konieczne wykonanie dodatkowych badań.

Ten lek może powodować czasowe zwiększenie ciśnienia krwi po podaniu dawki. Ciśnienie krwi będzie zmierzone przed i po podaniu tego leku. Należy natychmiast poinformować personel medyczny, jeśli po przyjęciu tego leku wystąpi ból w klatce piersiowej, duszność, nagły silny ból głowy, zmiana widzenia lub drgawki.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli wystąpi którykolwiek z poniższych objawów podczas stosowania leku Spravato

- trudności z koncentracją, oceną i myśleniem (patrz także „Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn” oraz „Możliwe działania niepożądane”). W trakcie i po każdym zastosowaniu tego leku lekarz zbada pacjenta i zdecyduje, jak długo pacjent będzie obserwowany;
- senność (uspokojenie), omdlenia, zawroty głowy, uczucie wirowania, lęk lub uczucie oderwania od siebie, swoich myśli, uczuć, przestrzeni i czasu (dysocjacja), trudności z oddychaniem (depresja oddechowa). Należy natychmiast powiedzieć personelowi medycznemu, jeśli pacjent czuje, że może utracić świadomość lub zemdleć;

- ból przy oddawaniu moczu lub widoczna krew w moczu - mogą to być objawy problemów z pęcherzem moczowym. Mogą one wystąpić podczas długotrwałego stosowania wysokich dawek podobnego leku (zwanego ketaminą).

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli wystąpi którykolwiek z powyższych objawów podczas przyjmowania leku Spravato.

Osoby w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Jeśli pacjent jest w podeszłym wieku (powyżej 65 lat), będzie dokładnie obserwowany, ponieważ może się zwiększyć ryzyko upadku, gdy pacjent zacznie się poruszać po podaniu leku.

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować tego leku u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie badano stosowania leku Spravato w terapii lekoopornej depresji u pacjentów w tej grupie wiekowej.

Lek Spravato a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Stosowanie leku Spravato z niektórymi lekami może powodować działania niepożądane.

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przyjmuje:

- leki stosowane w leczeniu zaburzeń nerwowych lub silnego bólu (na przykład benzodiazepiny, opioidy) lub leki czy napoje zawierające alkohol.
- środki pobudzające, np. stosowane w stanach takich jak narkolepsja, lub leki stosowane w ADHD (na przykład: amfetaminy, metylofenidat, modafinil, armodafinil).
- leki, które mogą zwiększać ciśnienie krwi, takie jak hormony tarczycy, leki na astmę, takie jak pochodne ksantyny, leki stosowane w krwawieniach podczas porodu (ergometryna) i leki na serce, takie jak wazopresyna.
- leki na depresję lub chorobę Parkinsona znane jako inhibitory monoaminoooksydazy (MAO) (na przykład: tranylcypromina, selegilina, fenelzyna).

Stosowanie leku Spravato z jedzeniem i piciem

U niektórych pacjentów stosujących lek Spravato mogą wystąpić nudności lub wymioty. Należy unikać jedzenia na 2 godziny i picia płynów na 30 minut przed zastosowaniem tego leku. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przyjmuje leki lub napoje zawierające alkohol.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Zapobieganie ciąży

Jeśli pacjentka może zajść w ciążę, musi stosować antykoncepcję w trakcie leczenia. Należy porozmawiać z lekarzem o metodach antykoncepcji.

Ciąża

Nie stosować leku Spravato w ciąży.

Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas terapii lekiem Spravato, powinna natychmiast porozmawiać z lekarzem, aby zdecydować czy nie przerwać leczenia, i dowiedzieć się o innych możliwościach leczenia.

Karmienie piersią

Nie stosować leku Spravato, jeśli pacjentka karmi piersią. Przed rozpoczęciem stosowania leku Spravato należy porozmawiać z lekarzem, jeśli pacjentka karmi piersią. Lekarz omówi z pacjentką, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać stosowanie tego leku. Lekarz weźmie pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla pacjentki i dziecka oraz korzyści z leczenia dla pacjentki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Spravato może powodować senność, zawroty głowy i inne działania niepożądane, które mogą czasowo wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn i wykonywania czynności wymagających pełnej koncentracji. Po podaniu tego leku nie należy wykonywać tych czynności do następnego dnia po spokojnie przespanej nocy.

3. Jak stosować lek Spravato

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Pacjent będzie samodzielnie stosował lek Spravato w postaci aerozolu do nosa pod nadzorem lekarza lub innego pracownika ochrony zdrowia w placówkach opieki zdrowotnej, takich jak gabinet lekarski lub klinika.

Lekarz prowadzący lub inny pracownik ochrony zdrowia pokaże pacjentowi, jak używać dozownik z aerozolem do nosa (**patrz także Instrukcja stosowania**).

Jaką dawkę leku stosować

Lekarz prowadzący zdecyduje, czy pacjent potrzebuje 1, 2 lub 3 dozowników z aerozolem do nosa i jak często powinien przychodzić do gabinetu lekarskiego lub kliniki po lek.

- Każdy dozownik z aerozolem do nosa dostarcza dwa rozpylenia (jedno na każdy otwór nosowy)
- Lek Spravato stosuje się dwa razy w tygodniu przez pierwsze 4 tygodnie

W razie kontynuowania leczenia:

- Lek Spravato stosuje się zwykle raz w tygodniu w następnych 4 tygodniach
- Następnie lek Spravato stosuje się zwykle raz w tygodniu lub raz na 2 tygodnie

W trakcie i po każdym zastosowaniu tego leku lekarz zbada pacjenta i zdecyduje, jak długo należy go obserwować.

Aerozole do nosa

Jeśli pacjent wymaga zastosowania leków steroidowych lub leków zmniejszających obrzęk błony śluzowej nosa w aerozolu do nosa, należy unikać ich stosowania w ciągu 1 godziny przed podaniem leku Spravato.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Spravato

Ten lek będzie stosowany pod nadzorem lekarza w gabinecie lekarskim lub klinice. Dlatego przedawkowanie jest mało prawdopodobne.

Jeśli pacjent otrzyma za dużą dawkę leku Spravato, może być bardziej prawdopodobne wystąpienie działań niepożądanych (patrz „Możliwe działania niepożądane”).

Przerwanie stosowania leku Spravato

Żeby ten lek był skuteczny, ważne, aby pacjent przychodził na zaplanowane spotkania.

W razie jakichkolwiek dalszych pytań dotyczących stosowania tego leku należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy poinformować lekarza, jeśli zauważy się którykolwiek z następujących działań niepożądanych.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- uczucie oderwania od siebie, swoich myśli, uczuć i rzeczy wokół siebie
- zawroty głowy
- ból głowy
- uczucie senności
- zmiana odczuwania smaku
- zmniejszone czucie lub wrażliwość, w tym w okolicy ust
- uczucie wirowania
- wymioty
- nudności
- zwiększenie ciśnienia krwi.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 osób)

- uczucie lęku
- uczucie ogromnej radości (euforia)
- uczucie splątania
- poczucie oderwania od rzeczywistości
- drażliwość
- widzenie, odczucie, słyszenie lub czucie zapachu rzeczy, których nie ma (omamy)
- uczucie pobudzenia
- zaburzone odbieranie bodźców wzrokowych, słuchowych, czuciowych
- ataki paniki
- zmiana postrzegania czasu
- nietypowe odczucia w jamie ustnej (takie jak mrowienie lub uczucie pełzania)
- drżenie mięśni
- problemy z myśleniem
- uczucie silnej senności i braku energii
- trudności z mówieniem
- trudności z koncentracją
- niewyraźne widzenie
- uporczywe dzwonienie w uszach (szum w uszach)
- zwiększona wrażliwość na hałas lub dźwięki
- szybkie bicie serca
- wysokie ciśnienie krwi
- dyskomfort w nosie
- podrażnienie gardła
- ból gardła
- suchość w nosie, w tym suche strupy w nosie
- swędzący nos
- zmniejszone czucie lub wrażliwość w jamie ustnej
- suchość w jamie ustnej
- nadmierne pocenie się
- częsta potrzeba oddawania moczu
- ból podczas oddawania moczu
- nagła potrzeba oddawania moczu
- zmienione samopoczucie
- uczucie upojenia alkoholowego
- uczucie osłabienia
- płacz
- uczucie zmiany temperatury ciała.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 100 osób)

- spowolnienie myśli, mowy i ruchliwości
- niepokój emocjonalny
- uczucie niepokoju lub napięcia
- szybkie ruchy oczu, których nie można kontrolować
- nadpobudliwość

- zwiększone wydzielanie śliny
- zimne poty
- problemy z chodzeniem
- niskie ciśnienie krwi
- wolny rytm serca.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 1000 osób)

- trudności w oddychaniu (depresja oddechowa)
- drgawki.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w Załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Spravato

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Ten lek nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Spravato

Substancją czynną jest esketamina.

Każdy dozownik z aerozolem do nosa zawiera esketaminy chlorowodorek, co odpowiada 28 mg esketaminy.

Pozostałe składniki to:

Kwas cytrynowy jednowodny

Wersenian disodowy

Sodu wodorotlenek (do dostosowania pH)

Woda do wstrzykiwań

Jak wygląda lek Spravato i co zawiera opakowanie

Lek Spravato jest roztworem w postaci aerozolu do nosa. Lek ten jest klarownym, bezbarwnym roztworem, dostarczany w jednorazowym dozowniku z aerozolem do nosa.

Lek Spravato jest dostępny w opakowaniach zawierających 1, 2, 3 lub 6 dozowników z aerozolem do nosa oraz w opakowaniach zbiorczych zawierających 12 dozowników (4 opakowania po 3) lub 24 dozowniki (8 opakowań po 3) z aerozolem do nosa.

Każdy dozownik z aerozolem do nosa jest indywidualnie pakowany w szczelny blister.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Wytwórca
Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

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

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
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

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

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

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

Portugal

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

România

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>.

Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla pracowników ochrony zdrowia:

**Instrukcja stosowania
SPRAVATO
(esketamina)
Dozownik z aerozolem do nosa**



28 mg w dozowniku

Każdy dozownik z aerozolem do nosa dostarcza
28 mg esketaminy w dwóch rozpyleniach.

Ważne

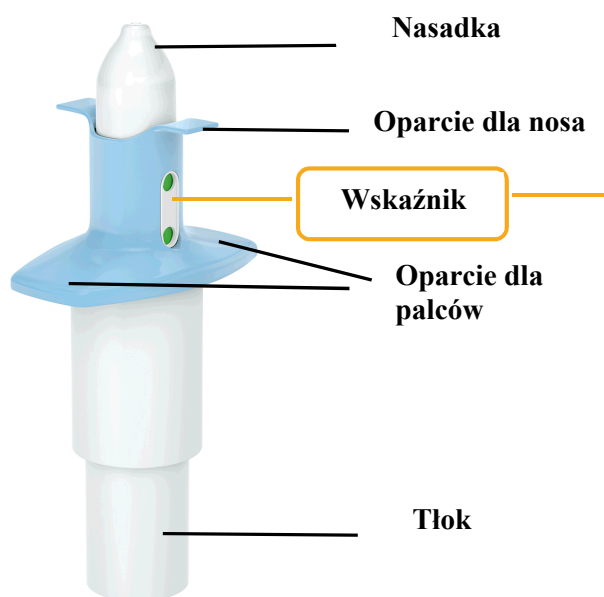
Ten dozownik jest przeznaczony do stosowania przez pacjenta **pod nadzorem pracownika ochrony zdrowia**. Należy przeczytać całą instrukcję obsługi przed szkoleniem i nadzorowaniem pacjenta.



Potrzebna pomoc?

Aby uzyskać dodatkową pomoc lub podzielić się swoją opinią, należy zapoznać się z ulotką dla pacjenta, aby uzyskać dane kontaktowe lokalnego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

Dozownik z aerozolem do nosa

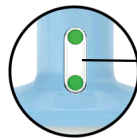


Każdy dozownik z aerozolem do nosa dostarcza 28 mg esketaminy w dwóch rozpyleniach.

Wskaźnik

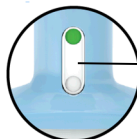
Jeden dozownik zawiera 2 rozpylenia (1 rozpylenie do każdego otworu nosowego)

2 zielone kropki (podano 0 mg)



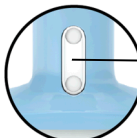
Dozownik jest pełny

1 zielona kropka



Podano jedno rozpylenie

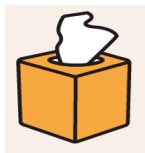
Brak zielonych kropek
Podano 2 rozpylenia (28 mg)



Dozownik jest pusty

Krok 1 Przygotowanie

Tylko przed pierwszym podaniem:



Poinstruj pacjenta, aby wydmuchał **nos tylko przed pierwszym podaniem**.



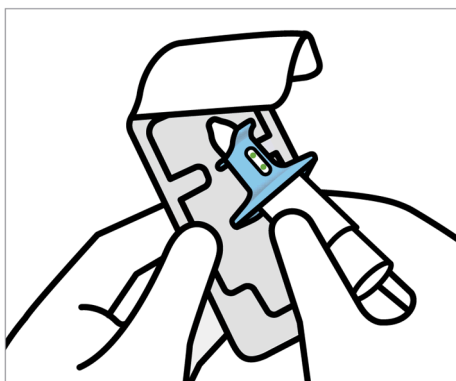
Potwierdź wymaganą liczbę dozowników.

28 mg = 1 dozownik

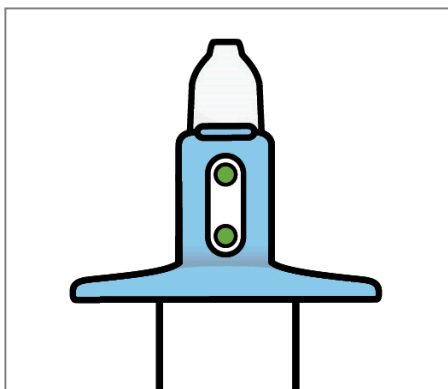
56 mg = 2 dozowniki

84 mg = 3 dozowniki

Krok 2 Przygotowanie dozownika

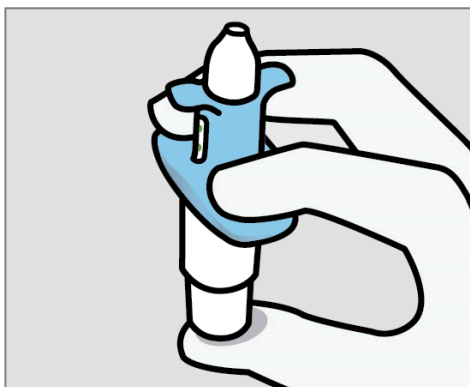


- Sprawdź datę ważności („EXP”). Jeśli upłynęła, weź nowy dozownik.
- Rozerwij blister i wyjmij dozownik.



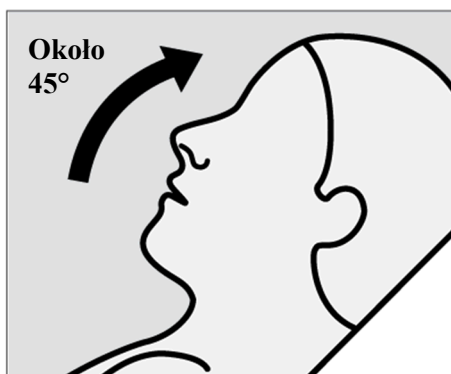
- **Nie testuj dozownika.** Spowoduje to utratę leku.
- Sprawdź, czy wskaźnik pokazuje **2 zielone kropki**. Jeśli nie, usuń dozownik i weź nowy.
- Podaj dozownik pacjentowi.

Krok 3 Przygotowanie pacjenta



Poinstruuuj pacjenta, aby:

- Trzymał dozownik, jak pokazano, delikatnie podpierając tłok kciukiem.
- Nie naciskał tłoka.

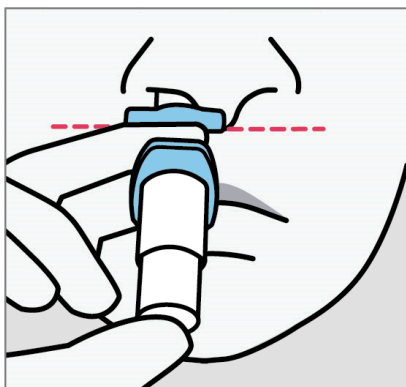


Poinstruuuj pacjenta, aby:

- Odchylił głowę o około 45 stopni podczas podawania, aby utrzymać lek w nosie.

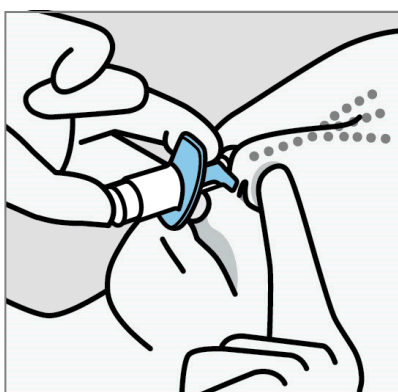
Krok 4

Pacjent rozpyła lek raz do każdego otworu nosowego



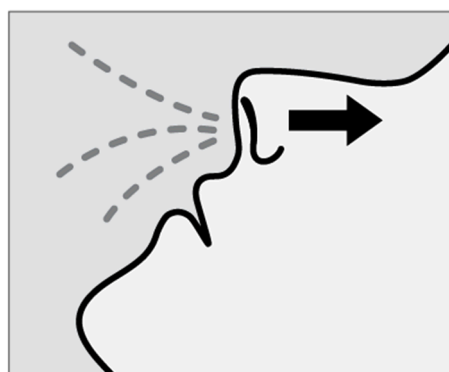
Poinstruuuj pacjenta, aby:

- Włożył końcówkę dozownika prosto do **pierwszego otworu nosowego**.
- Oparcia dla nosa powinny dotykać **skóry między otworami nosowymi**.



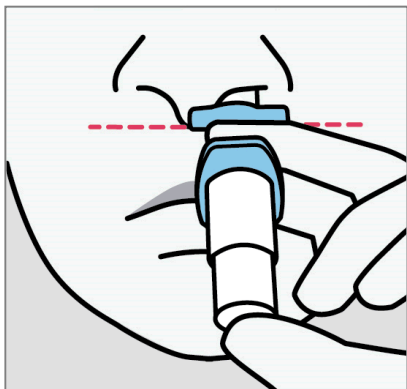
Poinstruuuj pacjenta, aby:

- Zatkał drugi otwór nosowy.
- **Wciągał powietrze przez nos** jednocześnie przyciskając tłok do końca.



Poinstruuuj pacjenta, aby:

- Po rozpyleniu **delikatnie** wdychał powietrze, aby utrzymać lek w nosie.

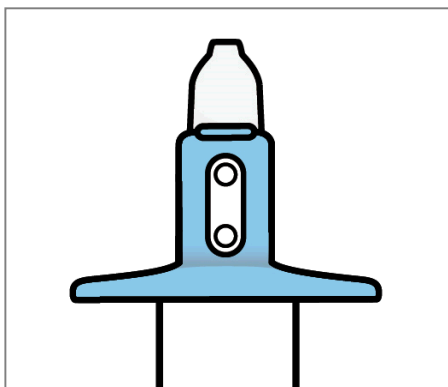


Poinstruuuj pacjenta, aby:

- Zamienił ręce, aby wprowadzić **końcówkę** dozownika do drugiego **otworu nosowego**.
- Powtórzył krok 4, aby podać drugie rozpylenie.

Krok 5

Potwierdzenie podania, odpoczynek



- Należy wziąć dozownik od pacjenta.
- Sprawdzić, czy wskaźnik **nie pokazuje zielonych kropek**. Jeśli zielona kropka będzie widoczna, należy zalecić pacjentowi ponowne rozpylenie leku do drugiego otworu nosowego.
- Sprawdzić ponownie wskaźnik, aby upewnić się, że dozownik jest pusty.



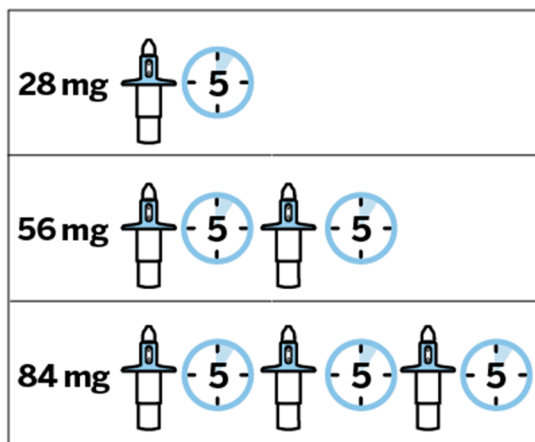
Poinstruuuj pacjenta, aby:

- Odpoczął w wygodnej pozycji (najlepiej półleżącej) przez **5 minut po użyciu każdego dozownika**.
- W razie wycieku płynu z nosa, przetrzeć nos chusteczką.



Nie wydmuchiwać nosa.

Następny dozownik (jeśli wymagane)



- Należy powtórzyć kroki 2-5, jeśli wymagane jest użycie więcej niż jednego dozownika.

WAŻNE: Należy upewnić się, że pacjent **odczeka 5 minut po użyciu każdego dozownika**, aby umożliwić wchłonięcie leku.

Usuwanie

Zużyty dozownik (dozowniki) należy usunąć zgodnie z lokalnymi wymaganiami.

Data aktualizacji: miesiąc RRRR

ANEKS IV

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający Komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR), dotyczących esketaminy, wnioski naukowe przyjęte przez PRAC są następujące:

W świetle dostępnych danych, dotyczących bradykardii i drgawek, pochodzących z badań klinicznych, zgłoszeń spontanicznych, w tym w niektórych przypadkach, połączonych ze ścisłym związkiem czasowym, z pozytywnym wynikiem próby odstawienia i próby ponownego włączenia oraz w świetle prawdopodobnego mechanizmu, PRAC uważa, że związek przyczynowy między podawaniem esketaminy (donosowo) a bradykardią i drgawkami jest co najmniej możliwy. PRAC stwierdził, że należy odpowiednio zaktualizować druki informacyjne produktów leczniczych zawierających esketaminę (podawaną donosowo).

Komitet CHMP, po zapoznaniu się z zaleceniem Komitetu PRAC, zgadza się z ogólnymi wnioskami PRAC i uzasadnieniem zalecenia.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących esketaminy CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego, zawierającego jako substancję czynną esketaminę, pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.