

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Spravato 28 mg ρινικό εκνέφωμα, διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε συσκευή ρινικού εκνεφώματος περιέχει υδροχλωρική εσκεταμίνη που αντιστοιχεί σε 28 mg εσκεταμίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ρινικό εκνέφωμα, διάλυμα.

Διαυγές, άχρωμο, υδατικό διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Spravato, σε συνδυασμό με ένα SSRI ή SNRI, ενδείκνυται για ενήλικες με ανθεκτική στη θεραπεία Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή, οι οποίοι δεν έχουν ανταποκριθεί σε τουλάχιστον δύο διαφορετικές θεραπείες με αντικαταθλιπτικά κατά το τρέχον μέτριο έως σοβαρό καταθλιπτικό επεισόδιο.

Το Spravato, συγχρηγούμενο με από στόματος χορηγούμενη αντικαταθλιπτική θεραπεία, ενδείκνυται σε ενήλικες με μέτριο έως σοβαρό επεισόδιο Μείζονος Καταθλιπτικής Διαταραχής, ως οξεία βραχυχρόνια θεραπεία, για την ταχεία μείωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων, τα οποία σύμφωνα με την κλινική κρίση συνιστούν ένα ψυχιατρικό επείγον περιστατικό.

Βλ. παράγραφο 5.1 για την περιγραφή του πληθυσμού που μελετήθηκε.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η απόφαση για συνταγογράφηση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να καθορίζεται από ψυχίατρο.

Προορίζεται για αυτό-χορήγηση από τον ίδιο τον ασθενή υπό την άμεση επίβλεψη ενός επαγγελματία υγείας.

Μια θεραπευτική συνεδρία περιλαμβάνει ρινική χορήγηση και μια περίοδο παρακολούθησης μετά τη χορήγηση. Τόσο η χορήγηση όσο και η παρακολούθηση μετά τη χορήγηση θα πρέπει να πραγματοποιούνται σε κατάλληλο κλινικό περιβάλλον.

Αξιολόγηση πριν τη θεραπεία

Πριν από τη χορήγηση της δόσης του Spravato θα πρέπει να αξιολογείται η αρτηριακή πίεση.

Εάν η αρχική αρτηριακή πίεση είναι αυξημένη θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι κίνδυνοι των βραχυχρόνιων αυξήσεων της αρτηριακής πίεσης και το όφελος από τη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4). Το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χορηγείται εάν η αύξηση της αρτηριακής πίεσης ή της ενδοκράνιας πίεσης ενέχει σοβαρό κίνδυνο (βλ. παράγραφο 4.3).

Για ασθενείς με κλινικά σημαντικές ή μη σταθεροποιημένες καρδιαγγειακές ή αναπνευστικές παθήσεις απαιτούνται επιπρόσθετες προφυλάξεις. Στους ασθενείς αυτούς, το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χορηγείται σε περιβάλλον όπου κατάλληλος εξοπλισμός ανάνηψης και επαγγελματίες υγείας εκπαιδευμένοι σε καρδιοαναπνευστική ανάνηψη είναι διαθέσιμοι (βλ. παράγραφο 4.4).

Παρακολούθηση μετά τη χορήγηση

Μετά τη χορήγηση της δόσης του Spravato, η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να αξιολογείται ξανά σε περίπου 40 λεπτά και στη συνέχεια όπως ενδείκνυται κλινικά (βλ. παράγραφο 4.4).

Λόγω της πιθανότητας καταστολής, διάσχισης και αυξημένης αρτηριακής πίεσης, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται από επαγγελματία υγείας έως ότου ο ασθενής θεωρηθεί κλινικά σταθερός και έτοιμος να αποχωρήσει από τη δομή υγειονομικής περίθαλψης (βλ. παράγραφο 4.4).

Δοσολογία

Ανθεκτική στη θεραπεία Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή

Οι δοσολογικές συστάσεις για την ανθεκτική στη θεραπεία Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή παρουσιάζονται στον Πίνακα 1 και τον Πίνακα 2 (ενήλικες ≥ 65 ετών). Κατά τη φάση συντήρησης, συνιστάται να διατηρείται η δόση που λαμβάνει ο ασθενής στο τέλος της φάσης επαγωγής. Οι προσαρμογές της δόσης θα πρέπει να γίνονται με βάση την αποτελεσματικότητα και την ανοχή της προηγούμενης δόσης. Κατά τη διάρκεια της φάσης συντήρησης, η χορήγηση της δόσης θα πρέπει να εξατομικεύεται στην κατώτατη συχνότητα που απαιτείται για τη διατήρηση της ύφεσης/ανταπόκρισης.

Πίνακας 1: Συνιστώμενη δοσολογία για το Spravato σε ενήλικες <65 ετών με ανθεκτική στη θεραπεία Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή

Φάση επαγωγής	Φάση συντήρησης
Εβδομάδες 1-4: Δόση έναρξης την ημέρα 1: 56 mg Επόμενες δόσεις: 56 mg ή 84 mg δύο φορές την εβδομάδα	Εβδομάδες 5-8: 56 mg ή 84 mg μία φορά την εβδομάδα Από την Εβδομάδα 9: 56 mg ή 84 mg κάθε 2 εβδομάδες ή μία φορά την εβδομάδα
Στο τέλος της φάσης επαγωγής, θα πρέπει να αξιολογούνται οι ενδείξεις θεραπευτικού οφέλους ώστε να καθοριστεί η ανάγκη για συνέχιση της θεραπείας.	Η ανάγκη για συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να επανεξετάζεται περιοδικά.

Πίνακας 2: Συνιστώμενη δοσολογία για το Spravato σε ενήλικες ≥ 65 ετών με ανθεκτική στη θεραπεία Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή

Φάση επαγωγής	Φάση συντήρησης
Εβδομάδες 1-4: Δόση έναρξης την ημέρα 1: 28 mg Επόμενες δόσεις: 28 mg, 56 mg ή 84 mg δύο φορές την εβδομάδα, όλες οι αλλαγές δόσης πρέπει να γίνονται με βήματα των 28 mg	Εβδομάδες 5-8: 28 mg, 56 mg ή 84 mg μία φορά την εβδομάδα, όλες οι αλλαγές δόσης πρέπει να γίνονται με βήματα των 28 mg Από την Εβδομάδα 9: 28 mg, 56 mg ή 84 mg κάθε 2 εβδομάδες ή μία φορά την εβδομάδα, όλες οι αλλαγές δόσης πρέπει να γίνονται με βήματα των 28 mg
Στο τέλος της φάσης επαγωγής, θα πρέπει να αξιολογούνται οι ενδείξεις θεραπευτικού οφέλους ώστε να καθοριστεί η ανάγκη για συνέχιση της θεραπείας.	Η ανάγκη για συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να επανεξετάζεται περιοδικά.

Μετά τη βελτίωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων, συνιστάται θεραπεία για τουλάχιστον 6 μήνες.

Οξεία βραχυχρόνια θεραπεία ψυχιατρικού επείγοντος περιστατικού λόγω Μείζονος Καταθλιπτικής Διαταραχής

Η συνιστώμενη δοσολογία για ενήλικες ασθενείς (ηλικίας <65 ετών) είναι 84 mg δύο φορές την εβδομάδα για 4 εβδομάδες. Η μείωση της δοσολογίας στα 56 mg θα πρέπει να πραγματοποιείται με βάση την ανοχή. Μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας με Spravato, η από στόματος χορηγούμενη αντικαταθλιπτική (AD) θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται, σύμφωνα με την κλινική κρίση.

Σε αυτούς τους ασθενείς, η θεραπεία με Spravato θα πρέπει να αποτελεί μέρος του ολοκληρωμένου προγράμματος κλινικής φροντίδας.

Συστάσεις για την κατανάλωση τροφής και υγρών πριν από τη χορήγηση

Καθώς ορισμένοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν ναυτία και έμετο μετά τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος, θα πρέπει να συμβουλευούνται οι ασθενείς να μην καταναλώνουν τροφή για τουλάχιστον 2 ώρες πριν από τη χορήγηση και να μην πίνουν υγρά για τουλάχιστον 30 λεπτά πριν από τη χορήγηση (βλ. παράγραφο 4.8).

Ρινικό κορτικοστεροειδές ή ρινικό αποσυμφορητικό

Οι ασθενείς που χρειάζονται ένα ρινικό κορτικοστεροειδές ή ένα ρινικό αποσυμφορητικό κατά την ημέρα της χορήγησης, θα πρέπει να συμβουλευούνται να μην χρησιμοποιούν αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα εντός 1 ώρας πριν από τη χορήγηση.

Παράλειψη θεραπευτικής(ών) συνεδρίας(ών)

Οι ασθενείς που έχουν παραλείψει τη(ις) θεραπευτική(ές) συνεδρία(ες) κατά τη διάρκεια των πρώτων 4 εβδομάδων της θεραπείας, θα πρέπει να συνεχίσουν το τρέχον δοσολογικό πρόγραμμα.

Για ασθενείς με ανθεκτική στη θεραπεία Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή που παραλείπουν θεραπευτική(ές) συνεδρία(ες) κατά τη διάρκεια της φάσης συντήρησης και εμφανίζουν επιδείνωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων, σύμφωνα με την κλινική κρίση, εξετάστε το ενδεχόμενο επιστροφής στο προηγούμενο δοσολογικό πρόγραμμα (βλ. Πίνακες 1 και 2).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)

Σε ηλικιωμένους ασθενείς, η αρχική δόση του Spravato για ανθεκτική στη θεραπεία Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή είναι 28 mg εσκεταμίνης (ημέρα 1, δόση έναρξης, βλ. Πίνακα 2 παραπάνω). Οι επόμενες δόσεις θα πρέπει να αυξάνονται σε βήματα των 28 mg έως τα 56 mg ή τα 84 mg, ανάλογα με την αποτελεσματικότητα και την ανοχή.

Το Spravato δεν έχει μελετηθεί σε ηλικιωμένους ασθενείς ως οξεία βραχυχρόνια θεραπεία ψυχιατρικού επείγοντος περιστατικού λόγω Μείζονος Καταθλιπτικής Διαταραχής.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια (κατηγορία A κατά Child-Pugh) ή μέτρια (κατηγορία B κατά Child-Pugh) ηπατική δυσλειτουργία. Ωστόσο, η μέγιστη δόση των 84 mg θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στους ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

Το Spravato δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία C κατά Child-Pugh). Η χρήση σε αυτόν τον πληθυσμό δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Δεν μελετήθηκαν ασθενείς που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Spravato σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 17 ετών και κάτω δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Spravato σε παιδιά ηλικίας κάτω των 7 ετών.

Τρόπος χορήγησης

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται αποκλειστικά για ρινική χρήση. Η συσκευή ρινικού εκνεφώματος είναι μία συσκευή μίας χρήσης που παρέχει συνολικά 28 mg εσκεταμίνης, σε δύο ψεκασμούς (ένας ψεκασμός σε κάθε ρουθούνι). Για την αποτροπή της απώλειας φαρμακευτικού προϊόντος, η συσκευή δεν θα πρέπει να ενεργοποιείται πριν από τη χρήση. Προορίζεται για χορήγηση από τον ίδιο τον ασθενή υπό την επίβλεψη ενός επαγγελματία υγείας, χρησιμοποιώντας 1 συσκευή (για δόση 28 mg), 2 συσκευές (για δόση 56 mg) ή 3 συσκευές (για δόση 84 mg), με πεντάλεπτη ανάπαυση μεταξύ των χρήσεων της κάθε συσκευής.

Παρμός μετά τη χορήγηση

Εάν αμέσως μετά τη χορήγηση ο ασθενής φτερνιστεί, δεν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί συσκευή υποκατάστασης.

Χρήση του ίδιου ρουθουνιού για 2 διαδοχικούς ψεκασμούς

Εάν πραγματοποιηθεί χορήγηση στο ίδιο ρουθούνι, δεν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί συσκευή υποκατάστασης.

Η διακοπή της θεραπείας δεν απαιτεί σταδιακή μείωση – βάσει των δεδομένων από κλινικές δοκιμές, ο κίνδυνος συμπτωμάτων απόσυρσης είναι χαμηλός.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία, την κεταμίνη, ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ασθενείς για τους οποίους η αύξηση της αρτηριακής πίεσης ή της ενδοκράνιας πίεσης ενέχει σοβαρό κίνδυνο (βλ. παράγραφο 4.8):
 - Ασθενείς με ανευρυσματική αγγειοπάθεια (συμπεριλαμβανομένων των ενδοκράνιων αγγείων, των θωρακικών αγγείων ή της κοιλιακής αορτής ή των περιφερικών αρτηριακών αγγείων).
 - Ασθενείς με ιστορικό ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας.
 - Πρόσφατο (εντός 6 εβδομάδων) καρδιαγγειακό συμβάν, συμπεριλαμβανομένου εμφράγματος του μυοκαρδίου (ΕΜ).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αυτοκτονία / αυτοκτονικές σκέψεις ή κλινική επιδείνωση

Η αποτελεσματικότητα της εσκεταμίνης στην πρόληψη της αυτοκτονίας ή τη μείωση του αυτοκτονικού ιδεασμού ή της αυτοκτονικής συμπεριφοράς δεν έχει αποδειχθεί (βλ. παράγραφο 5.1). Η χρήση της εσκεταμίνης δεν αποκλείει την ανάγκη για εισαγωγή στο νοσοκομείο εάν απαιτείται κλινικά, ακόμα και εάν οι ασθενείς παρουσιάζουν βελτίωση μετά την αρχική δόση της εσκεταμίνης.

Η στενή επίβλεψη των ασθενών και ιδίως εκείνων που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο, θα πρέπει να συνοδεύει τη θεραπεία ειδικά κατά την πρώιμη φάση της και μετά από αλλαγές της δόσης. Οι ασθενείς (και οι φροντιστές των ασθενών) θα πρέπει να βρίσκονται σε επαγρύπνηση όσον αφορά την εκδήλωση οποιασδήποτε κλινικής επιδείνωσης, αυτοκτονικής συμπεριφοράς ή σκέψεων και

οποιοδήποτε ασυνήθιστων αλλαγών στη συμπεριφορά και να αναζητούν άμεσα ιατρική συμβουλή εάν εμφανιστούν αυτά τα συμπτώματα.

Η κατάθλιψη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων, αυτοτραυματισμού και αυτοκτονίας (συμβάντα σχετιζόμενα με αυτοκτονία). Αυτός ο κίνδυνος παραμένει μέχρι να σημειωθεί σημαντική ύφεση. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Σύμφωνα με τη γενική κλινική εμπειρία, ο κίνδυνος αυτοκτονίας ενδέχεται να αυξηθεί κατά τα πρώτα στάδια της ανάρρωσης.

Είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με ιστορικό συμβάντων που σχετίζονται με αυτοκτονία, ή εκείνοι που παρουσιάζουν σημαντικό βαθμό αυτοκτονικό ιδεασμό πριν από την έναρξη της θεραπείας, διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων ή απόπειρας αυτοκτονίας και θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Νευροψυχιατρικές και κινητικές διαταραχές

Έχει αναφερθεί ότι η εσκεταμίνη προκάλεσε υπνηλία, καταστολή, συμπτώματα διάσχισης, διαταραχές της αντίληψης, ζάλη, ίλιγγο και άγχος κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτές οι επιδράσεις μπορεί να επηρεάσουν την προσοχή, την κρίση, τη σκέψη, την ταχύτητα αντίδρασης και τις κινητικές δεξιότητες. Σε κάθε θεραπευτική συνεδρία, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται υπό την επίβλεψη ενός επαγγελματία υγείας για να αξιολογηθεί τότε ο ασθενής θεωρείται σταθερός σύμφωνα με την κλινική κρίση (βλ. παράγραφο 4.7).

Αναπνευστική καταστολή

Ενδέχεται να σημειωθεί αναπνευστική καταστολή με υψηλές δόσεις μετά από ταχεία ενδοφλέβια έγχυση εσκεταμίνης ή κεταμίνης όταν αυτή χορηγείται για αναισθησία. Έχουν αναφερθεί σπάνια περιστατικά βαθιάς καταστολής. Η ταυτόχρονη χρήση της εσκεταμίνης με κατασταλτικά του ΚΝΣ ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο για καταστολή (βλ. παράγραφο 4.5). Κατά τη χρήση μετά την κυκλοφορία, έχουν παρατηρηθεί σπάνια περιστατικά αναπνευστικής καταστολής. Η πλειονότητα αυτών των περιστατικών έχει αναφερθεί με την ταυτόχρονη χρήση κατασταλτικών του ΚΝΣ και/ή σε ασθενείς με συννοσηρότητες όπως παχυσαρκία, άγχος, καρδιαγγειακές και αναπνευστικές παθήσεις. Αυτά τα συμβάντα ήταν παροδικά και επιλύθηκαν μετά από λεκτική/απτική διέγερση ή συμπληρωματικό οξυγόνο. Απαιτείται στενή παρακολούθηση για καταστολή και αναπνευστική καταστολή.

Επίδραση στην αρτηριακή πίεση

Η εσκεταμίνη μπορεί να προκαλέσει παροδικές αυξήσεις στη συστολική και/ή τη διαστολική αρτηριακή πίεση, οι οποίες μεγιστοποιούνται περίπου 40 λεπτά μετά τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος και διαρκούν περίπου 1-2 ώρες (βλ. παράγραφο 4.8). Σημαντική αύξηση στην αρτηριακή πίεση θα μπορούσε να προκύψει μετά από οποιαδήποτε συνεδρία θεραπείας. Η εσκεταμίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς για τους οποίους αύξηση στην αρτηριακή ή ενδοκράνια πίεση ενέχει σοβαρό κίνδυνο (βλ. παράγραφο 4.3). Πριν τη συνταγογράφηση της εσκεταμίνης, ασθενείς με άλλες καρδιαγγειακές και αγγειακές εγκεφαλικές παθήσεις θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά προκειμένου να καθορίζεται εάν τα πιθανά οφέλη της εσκεταμίνης υπερτερούν των κινδύνων.

Σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση πριν από τη χορήγηση δόσης κρίνεται ότι είναι αυξημένη (ως γενική καθοδήγηση: > 140/90 mmHg για ασθενείς ηλικίας < 65 ετών και > 150/90 mmHg για ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών), θα πρέπει να προσαρμόζεται ο τρόπος ζωής και/ή οι φαρμακολογικές θεραπείες προκειμένου να μειωθεί η αρτηριακή πίεση πριν από την έναρξη θεραπείας με εσκεταμίνη. Εάν η αρτηριακή πίεση είναι αυξημένη πριν από τη χορήγηση της εσκεταμίνης, η απόφαση για καθυστέρηση της θεραπείας με εσκεταμίνη θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη το ισοζύγιο οφέλους / κινδύνου για κάθε ασθενή.

Μετά τη χορήγηση της δόσης θα πρέπει να παρακολουθείται η αρτηριακή πίεση. Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να μετράται περίπου 40 λεπτά μετά τη δόση και στη συνέχεια όπως ενδείκνυται κλινικά,

μέχρι να μειωθούν οι τιμές. Εάν η αρτηριακή πίεση παραμένει αυξημένη για παρατεταμένο χρονικό διάστημα, θα πρέπει να αναζητείται άμεσα η βοήθεια ιατρών με εμπειρία στη διαχείριση της αρτηριακής πίεσης. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν συμπτώματα υπερτασικής κρίσης θα πρέπει να παραπέμπονται αμέσως για επείγουσα φροντίδα.

Ασθενείς με κλινικά σημαντικές ή μη σταθεροποιημένες καρδιαγγειακές ή αναπνευστικές παθήσεις

Ξεκινήστε τη θεραπεία με εσκεταμίνη σε ασθενείς με κλινικά σημαντικές ή μη σταθεροποιημένες καρδιαγγειακές ή αναπνευστικές παθήσεις μόνο εφόσον το όφελος υπερτερεί του κινδύνου. Σε αυτούς τους ασθενείς, η εσκεταμίνη θα πρέπει να χορηγείται σε περιβάλλον όπου κατάλληλος εξοπλισμός ανάνηψης και επαγγελματίες υγείας εκπαιδευμένοι σε καρδιοαναπνευστική ανάνηψη είναι διαθέσιμοι. Παραδείγματα καταστάσεων που θα πρέπει να εξετάζονται προσεκτικά περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται, στα ακόλουθα:

- Σημαντική πνευμονική ανεπάρκεια, συμπεριλαμβανομένης της ΧΑΠ,
- Υπνική άπνοια με νοσογόνο παχυσαρκία ($BMI \geq 35$),
- Ασθενείς με μη ελεγχόμενες βράδυ- ή ταχυαρρυθμίες, οι οποίες οδηγούν σε αιμοδυναμική αστάθεια,
- Ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου (ΕΜ). Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να είναι κλινικά σταθεροί και άνευ καρδιακών συμπτωμάτων πριν από τη χορήγηση,
- Αιμοδυναμικά σημαντική βαλβιδοπάθεια ή καρδιακή ανεπάρκεια (Κατηγορίας III-IV κατά NYHA).

Κατάχρηση ουσιών, εξάρτηση, απόσυρση

Τα άτομα με ιστορικό κατάχρησης ουσιών ή εξάρτησης ενδέχεται να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για κατάχρηση και εσφαλμένη χρήση της εσκεταμίνης. Πριν από τη συνταγογράφηση της εσκεταμίνης, θα πρέπει να αξιολογείται ο κίνδυνος κάθε ασθενούς για κατάχρηση ή εσφαλμένη χρήση και οι ασθενείς που λαμβάνουν εσκεταμίνη θα πρέπει να παρακολουθούνται για ανάπτυξη συμπεριφορών ή καταστάσεων κατάχρησης ή εσφαλμένης χρήσης, συμπεριλαμβανομένης της συμπεριφοράς αναζήτησης ουσιών, κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Έχουν αναφερθεί εξάρτηση και ανοχή με την παρατεταμένη χρήση κεταμίνης. Σε άτομα που ήταν εξαρτημένα από την κεταμίνη, έχουν αναφερθεί στερεοτικά συμπτώματα σφοδρής επιθυμίας, άγχους, τρόμου, εφίδρωσης και αισθήματος παλμών κατά τη διακοπή της κεταμίνης.

Η κεταμίνη, το ρακεμικό μείγμα αρκεταμίνης και εσκεταμίνης, είναι ένα φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο έχει αναφερθεί κατάχρηση. Η πιθανότητα για κατάχρηση, εσφαλμένη χρήση και παρέκκλιση από τη σωστή χρήση της εσκεταμίνης ελαχιστοποιείται διότι η χορήγηση λαμβάνει χώρα υπό την άμεση επίβλεψη επαγγελματία υγείας. Το Spravato περιέχει εσκεταμίνη και μπορεί να οδηγήσει σε κατάχρηση και παρέκκλιση από τη σωστή χρήση.

Άλλοι πληθυσμοί σε κίνδυνο

Το Spravato πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με τις ακόλουθες καταστάσεις. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά πριν από τη συνταγογράφηση του Spravato και η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά μόνο εάν το όφελος υπερτερεί του κινδύνου:

- Παρουσία ή ιστορικό ψύχωσης
- Παρουσία ή ιστορικό μανίας ή διπολικής διαταραχής
- Υπερθυρεοειδισμός που δεν έχει αντιμετωπιστεί επαρκώς
- Ιστορικό εγκεφαλικής κάκωσης, υπερτασικής εγκεφαλοπάθειας, ενδορραχιαίας θεραπείας με κοιλιακά συστήματα παροχέτευσης ή οποιαδήποτε άλλη κατάσταση που συσχετίζεται με αυξημένη ενδοκράνια πίεση.

Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Spravato ενδέχεται να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο πτώσης μετά την κινητοποίηση τους, και ως εκ τούτου θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία

Λόγω της αναμενόμενης αύξησης της έκθεσης και της έλλειψης κλινικής εμπειρίας, το Spravato δεν συνιστάται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία κατηγορίας C κατά Child-Pugh (σοβαρή).

Έχει αναφερθεί ηπατοτοξικότητα με τη χρόνια χρήση κεταμίνης και, επομένως, η πιθανότητα μιας τέτοιας επίδρασης από τη μακροχρόνια χρήση του Spravato δεν μπορεί να αποκλειστεί. Σε μια μακροχρόνια κλινική δοκιμή με ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για μέση συνολική διάρκεια έκθεσης 42,9 μηνών (έως 79 μήνες), δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις ηπατοτοξικότητας.

Συμπτώματα των ουροφόρων οδών

Συμπτώματα των ουροφόρων οδών και της κύστης έχουν αναφερθεί με τη χρήση του Spravato (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται η παρακολούθηση για συμπτώματα των ουροφόρων οδών και της κύστης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και η παραπομπή σε κατάλληλο επαγγελματία υγείας εάν τα συμπτώματα επιμένουν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η παράλληλη χρήση του Spravato με κατασταλτικά του ΚΝΣ (π.χ., βενζοδιαζεπίνες, οπιοειδή, αλκοόλ) μπορεί να αυξήσει την καταστολή και, επομένως, θα πρέπει να παρακολουθείται στενά.

Απαιτείται στενή παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης κατά την παράλληλη χρήση του Spravato με ψυχοδιεγερτικά (π.χ. αμφεταμίνες, μεθυλφαινιδάτη, μοδαφινίλη, αρμοδαφινίλη) ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που ενδέχεται να αυξήσουν την αρτηριακή πίεση (π.χ., παράγωγα ξανθίνης, εργομετρίνη, θυρεοειδικές ορμόνες, βασοπρεσίνη ή αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAOI), όπως τρανυλκυπρομίνη, σελεργιλίνη, φαινελζίνη).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα

Το Spravato δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της εσκεταμίνης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι η κεταμίνη, το ρακεμικό μείγμα αρκεταμίνης και εσκεταμίνης, προκαλεί νευροτοξικότητα στα αναπτυσσόμενα έμβρυα (βλ. παράγραφο 5.3). Ένας παρόμοιος κίνδυνος με την εσκεταμίνη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Εάν μία γυναίκα μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει θεραπεία με Spravato, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί και στην ασθενή θα πρέπει να δοθούν συμβουλές σχετικά με τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο και τις κλινικές/θεραπευτικές επιλογές το συντομότερο δυνατό.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η εσκεταμίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Δεδομένα σε ζώα έχουν αποδείξει ότι η εσκεταμίνη απεκκρίνεται στο γάλα. Ο κίνδυνος για το παιδί που θηλάζει δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η

θεραπεία με Spravato, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι η γονιμότητα και η αναπαραγωγική ικανότητα δεν επηρεάστηκαν δυσμενώς από την εσκεταμίνη.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Spravato έχει σημαντική επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Σε κλινικές μελέτες έχει αναφερθεί ότι το Spravato προκάλεσε υπνηλία, καταστολή, συμπτώματα διάσχισης, διαταραχές της αντίληψης, ζάλη, ίλιγγο και άγχος (βλ. παράγραφο 4.8). Πριν από τη χορήγηση του Spravato, στους ασθενείς θα πρέπει να δίνεται η οδηγία να μη συμμετέχουν σε δυνητικά επικίνδυνες δραστηριότητες που απαιτούν πλήρη διανοητική εγρήγορση και συντονισμό κινήσεων, όπως η οδήγηση οχημάτων ή ο χειρισμός μηχανημάτων, έως την επόμενη ημέρα μετά από έναν ξεκούραστο ύπνο (βλ. παράγραφο 4.4).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν συχνότερα σε ασθενείς που έλαβαν Spravato ήταν ζάλη (31%), διάσχιση (27%), ναυτία (27%), κεφαλαλγία (23%), υπνηλία (18%), δυσγευσία (18%), ίλιγγος (16%), υπαισθησία (11%), έμετος (11%) και αυξημένη αρτηριακή πίεση (10%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με την εσκεταμίνη παρατίθενται στον Πίνακα 3. Εντός των καθορισμένων κατηγοριών οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται σύμφωνα με επικεφαλίδες συχνότητας χρησιμοποιώντας την εξής συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 3: Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Ανεπιθύμητη Ενέργεια			
	Συχνότητα			
	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
Ψυχιατρικές διαταραχές	διάσχιση	άγχος, ευφορική συναισθηματική διάθεση, συγχυτική κατάσταση, αποπραγματοποίηση, ευερεθιστότητα, ψευδαισθηση συμπεριλαμβανομένης οπτικής ψευδαισθησης, διέγερση, παραισθηση, προσβολή πανικού, αλλαγή της αντίληψης του χρόνου	ψυχοκινητική επιβράδυνση, συναισθηματική ή δυσφορία, δυσφορία	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	ζάλη, κεφαλαλγία, υπνηλία, δυσγευσία, υπαισθησία	παραισθησία, καταστολή, τρόμος, επηρεασμένη διανοητική κατάσταση, λήθαργος, δυσαρθρία, διαταραχή στην προσοχή	νυσταγμός, ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα	επιληπτική κρίση
Διαταραχές του οφθαλμού		όραση θαμπή		
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	ίλιγγος	εμβοές, υπερακοΐα		
Καρδιακές διαταραχές		ταχυκαρδία	βραδυκαρδία	
Αγγειακές διαταραχές		υπέρταση	υπόταση	
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου		ρινική δυσφορία, ερεθισμός του λαιμού, στοματοφαρυγγικό άλγος, ξηρότητα ρινικού βλεννογόνου συμπεριλαμβανομένης ρινικής εφελκίδας, ρινικός κνησμός		αναπνευστική καταστολή
Γαστρεντερικές διαταραχές	ναυτία, έμετος	υπαισθησία στόματος, ξηροστομία	υπερέκκριση σιέλου	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		υπεριδρωσία	κρύος ιδρώτας	

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		πολλακιουρία, δυσουρία, επιτακτική ούρηση		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης		αίσθηση μη φυσιολογική, αίσθηση μέθης, εξασθένιση, κλάμα, αίσθηση μεταβολής της θερμοκρασίας του σώματος	διαταραχή του βαδίσματος	
Παρακλινικές εξετάσεις	αρτηριακή πίεση αυξημένη			

Μακροχρόνια ασφάλεια

Η μακροχρόνια ασφάλεια αξιολογήθηκε σε μια Φάσης 3, πολυκεντρική, ανοικτής επισήμανσης μελέτη επέκτασης (TRD3008) σε 1.148 ενήλικες ασθενείς με ανθεκτική στη θεραπεία Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή που αντιπροσωπεύει 3.777 έτη έκθεσης ασθενών. Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με εσκεταμίνη για μέση συνολική διάρκεια έκθεσης 42,9 μηνών (έως 79 μήνες) με το 63% και το 28% των ασθενών να λαμβάνουν θεραπεία τουλάχιστον 3 ετών και 5 ετών, αντίστοιχα. Το προφίλ ασφαλείας της εσκεταμίνης ήταν σε συμφωνία με το γνωστό προφίλ ασφαλείας που παρατηρήθηκε στις πιλοτικές κλινικές δοκιμές. Δεν εντοπίστηκαν νέα θέματα ασφαλείας.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Διάσχιση

Η διάσχιση (27%) ήταν μία από τις πιο συχνές ψυχολογικές επιδράσεις της εσκεταμίνης. Άλλοι σχετικοί όροι συμπεριελάμβαναν την αποπραγματοποίηση (2,2%), την αποπροσωποποίηση (2,2%), τις παραισθήσεις (1,3%) και τη στρέβλωση του χρόνου (1,2%). Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν ως παροδικές και αυτοπεριοριζόμενες και εμφανίστηκαν την ημέρα χορήγησης της δόσης. Η διάσχιση αναφέρθηκε ως σοβαρή στην ένταση, με επίπτωση κάτω από 4% σε όλες τις μελέτες. Τα συμπτώματα διάσχισης υποχώρησαν κατά κανόνα μέσα σε 1,5 ώρες μετά τη δόση και η σοβαρότητα έτεινε να μειώνεται με την πάροδο του χρόνου με τις επαναλαμβανόμενες θεραπείες.

Καταστολή/υπνηλία/αναπνευστική καταστολή

Σε κλινικές δοκιμές, οι ανεπιθύμητες ενέργειες της καταστολής (9,3%) και της υπνηλίας (18,2%) ήταν ως επί το πλείστον ήπιας ή μέτριας βαρύτητας, εμφανίστηκαν την ημέρα χορήγησης της δόσης και υποχώρησαν αυθόρμητα την ίδια ημέρα. Οι κατασταλτικές επιδράσεις υποχώρησαν κατά κανόνα μέσα σε 1,5 ώρες μετά τη δόση. Τα ποσοστά υπνηλίας ήταν σχετικά σταθερά με την πάροδο του χρόνου κατά τη μακροχρόνια θεραπεία. Στις περιπτώσεις καταστολής, δεν παρατηρήθηκαν συμπτώματα αναπνευστικής δυσχέρειας και οι αιμοδυναμικές παράμετροι (συμπεριλαμβανομένων των ζωτικών σημείων και του κορεσμού οξυγόνου) παρέμειναν εντός του φυσιολογικού εύρους τιμών. Κατά τη χρήση μετά την κυκλοφορία, έχουν παρατηρηθεί σπάνιες περιπτώσεις αναπνευστικής καταστολής (βλ. παράγραφο 4.4).

Μεταβολές της αρτηριακής πίεσης

Σε κλινικές δοκιμές για την ανθεκτική στη θεραπεία Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή, οι αυξήσεις στη συστολική και τη διαστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ και ΔΑΠ) σε συνάρτηση με το χρόνο ήταν περίπου 7 έως 9 mmHg στην ΣΑΠ και 4 έως 6 mmHg στην ΔΑΠ στα 40 λεπτά μετά τη δόση και 2 έως 5 mmHg στην ΣΑΠ και 1 έως 3 mmHg στην ΔΑΠ στη 1,5 ώρα μετά τη δόση σε ασθενείς που λάμβαναν Spravato και από στόματος χορηγούμενα αντικαταθλιπτικά (βλ. παράγραφο 4.4). Η συχνότητα σημαντικών μη φυσιολογικών αυξήσεων της αρτηριακής πίεσης για την ΣΑΠ (αύξηση ≥ 40 mmHg) κυμαινόταν από 8% (<65 ετών) έως 17% (≥ 65 ετών) και για την ΔΑΠ (αύξηση ≥ 25 mmHg) κυμαινόταν από 13% (<65 ετών) έως 14% (≥ 65 ετών) σε ασθενείς που λάμβαναν

εσκεταμίνη και από στόματος χορηγούμενο αντικαταθλιπτικό. Η επίπτωση αύξησης της ΣΑΠ (≥ 180 mmHg) ήταν 3% και της ΔΑΠ (≥ 110 mmHg) ήταν 4%.

Διαταραχή της γνωστικής λειτουργίας και της μνήμης

Έχει αναφερθεί διαταραχή της γνωστικής λειτουργίας και της μνήμης με τη μακροχρόνια χρήση κεταμίνης ή την κατάχρησή της. Αυτές οι επιδράσεις δεν αυξήθηκαν με την πάροδο του χρόνου και ήταν αναστρέψιμες μετά τη διακοπή της κεταμίνης. Σε μακροχρόνιες κλινικές δοκιμές, συμπεριλαμβανομένης μιας κλινικής δοκιμής με ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για μέση συνολική διάρκεια έκθεσης 42,9 μηνών (έως 79 μήνες), αξιολογήθηκε η επίδραση του ρινικού εκνεφώματος εσκεταμίνης στη γνωστική λειτουργία σε συνάρτηση με το χρόνο και η απόδοση παρέμεινε σταθερή.

Συμπτώματα των ουροφόρων οδών

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις διάμεσης κυστίτιδας με την καθημερινή και μακροχρόνια χρήση κεταμίνης σε υψηλές δόσεις. Σε κλινικές μελέτες με εσκεταμίνη, δεν υπήρξαν περιπτώσεις διάμεσης κυστίτιδας, ωστόσο παρατηρήθηκε υψηλότερο ποσοστό συμπτωμάτων από το κατώτερο ουροποιητικό σύστημα (πολλακιουρία, δυσουρία, επιτακτική ούρηση, νυκτουρία και κυστίτιδα) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εσκεταμίνη, σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σε μια μακροχρόνια κλινική δοκιμή με ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για μέση συνολική διάρκεια έκθεσης 42,9 μηνών (έως 79 μήνες), δεν παρατηρήθηκαν περιπτώσεις διάμεσης κυστίτιδας.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Η πιθανότητα υπερδοσολογίας του Spravato από τον ασθενή ελαχιστοποιείται λόγω της σχεδίασης του προϊόντος και του γεγονότος ότι η χορήγηση λαμβάνει χώρα υπό την επίβλεψη επαγγελματία υγείας (βλ. παράγραφο 4.2).

Συμπτώματα

Η μέγιστη εφάπαξ δόση ρινικού εκνεφώματος εσκεταμίνης που δοκιμάστηκε σε υγιείς εθελοντές ήταν 112 mg, με την οποία δεν παρατηρήθηκαν ευρήματα τοξικότητας και/ή δυσμενών κλινικών εκβάσεων. Ωστόσο, σε σύγκριση με το συνιστώμενο δοσολογικό εύρος, η δόση ρινικού εκνεφώματος εσκεταμίνης των 112 mg συσχετίστηκε με υψηλότερο ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένης ζάλης, υπεριδρωσίας, υπνηλίας, υπαισθησίας, μη φυσιολογικής αίσθησης, ναυτίας και εμέτου.

Αναμένονται απειλητικά για τη ζωή συμπτώματα βάσει της εμπειρίας με την κεταμίνη όταν χορηγείται σε δόση κατά 25 φορές υψηλότερη από τη συνήθη αναισθητική δόση. Τα κλινικά συμπτώματα που περιγράφονται είναι σπασμοί, καρδιακές αρρυθμίες και αναπνευστική ανακοπή. Η χορήγηση συγκρίσιμης υπερθεραπευτικής δόσης εσκεταμίνης μέσω της ενδορρινικής οδού είναι απίθανο να είναι εφικτή.

Αντιμετώπιση

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με εσκεταμίνη. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα εμπολοκής πολλαπλών φαρμακευτικών προϊόντων. Η διαχείριση της υπερδοσολογίας του Spravato θα πρέπει να περιλαμβάνει αντιμετώπιση των κλινικών συμπτωμάτων και σχετική παρακολούθηση. Η στενή επίβλεψη και παρακολούθηση θα πρέπει να συνεχίζονται έως ότου αναρρώσει ο ασθενής.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ψυχοαναληπτικά, Άλλα αντικαταθλιπτικά, κωδικός ATC: N06AX27.

Μηχανισμός δράσης

Η εσκεταμίνη είναι το S-εναντιομερές της ρακεμικής κεταμίνης. Είναι ένας μη εκλεκτικός, συναγωνιστικός ανταγωνιστής του *N*-μεθυλ-*D*-ασπαρτικού (NMDA) υποδοχέα, ενός ιοντοτροπικού υποδοχέα του γλουταμινικού. Μέσω του ανταγωνισμού για τον υποδοχέα NMDA, η εσκεταμίνη προκαλεί μία παροδική αύξηση στην έκλυση γλουταμινικού, οδηγώντας σε αυξήσεις της διέγερσης του υποδοχέα α-αμινο-3-υδροξυ-5-μεθυλ-4-ισοξαζολοπροπιονικού οξέος (AMPA) και ακολούθως σε αυξήσεις της νευροτροφικής σηματοδότησης που μπορεί να συμβάλλει στην αποκατάσταση της συναπτικής λειτουργίας στις περιοχές του εγκεφάλου που εμπλέκονται στη ρύθμιση της διάθεσης και τη συναισθηματική συμπεριφορά. Η αποκατάσταση της ντοπαμινεργικής νευροδιαβίβασης στις περιοχές του εγκεφάλου που εμπλέκονται στην ανταμοιβή και την κινητοποίηση και η μειωμένη διέγερση των περιοχών του εγκεφάλου που εμπλέκονται στην ανηδονία, ενδέχεται να συμβάλλουν στην ταχεία ανταπόκριση.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Πιθανότητα κατάχρησης

Σε μία μελέτη της πιθανότητας κατάχρησης που διεξήχθη σε χρήστες πολλαπλών ψυχαγωγικών ναρκωτικών ουσιών (n=41), εφάπαξ δόσεις του ρινικού εκνεφώματος εσκεταμίνης (84 mg και 112 mg) και του ενδοφλέβιου φαρμάκου θετικού ελέγχου κεταμίνη (0,5 mg/kg με έγχυση διάρκειας 40 λεπτών) παρείχαν σημαντικά μεγαλύτερες βαθμολογίες σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο όσον αφορά τις υποκειμενικές αξιολογήσεις της «προτίμησης στο φάρμακο» και σε άλλους δείκτες υποκειμενικών επιδράσεων των φαρμάκων.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του ρινικού εκνεφώματος εσκεταμίνης διερευνήθηκαν σε πέντε κλινικές μελέτες Φάσης 3 (TRD3001, TRD3002, TRD3003, TRD3004 και TRD3005) σε ενήλικες ασθενείς (18 έως 86 ετών) με ανθεκτική στη θεραπεία κατάθλιψη (TRD), οι οποίοι πληρούσαν τα κριτήρια DSM-5 για τη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή και δεν είχαν ανταποκριθεί σε τουλάχιστον δύο θεραπείες με από στόματος χορηγούμενα αντικαταθλιπτικά (AD), σε επαρκή δοσολογία και διάρκεια, κατά το τρέχον μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο. Στη μελέτη εντάχθηκαν 1.833 ενήλικοι ασθενείς, από τους οποίους 1.601 ασθενείς εκτέθηκαν στην εσκεταμίνη. Επιπλέον, 202 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (122 ασθενείς έλαβαν εσκεταμίνη) στη μελέτη Φάσης 2 TRD2005 στην Ιαπωνία, 252 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (126 ασθενείς έλαβαν εσκεταμίνη) στη μελέτη Φάσης 3 TRD3006 κατά κύριο λόγο στην Κίνα, ενώ 676 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (334 ασθενείς έλαβαν εσκεταμίνη) στη μελέτη Φάσης 3 TRD3013.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του ρινικού εκνεφώματος εσκεταμίνης διερευνήθηκαν σε δύο κλινικές μελέτες Φάσης 3 σε ενήλικες ασθενείς (ηλικίας 18 έως 64 ετών) με μέτρια έως σοβαρή ΜΚΔ (συνολική βαθμολογία MADRS >28) που είχαν καταφατικές απαντήσεις στις ερωτήσεις του ερωτηματολογίου της Σύνοτμης Διεθνούς Νευροψυχιατρικής Συνέντευξης (MINI) B3 («Σκέφτεστε [ακόμη και στιγμιαία] να βλάψετε ή να πληγώσετε ή να τραυματίσετε τον εαυτό σας; με τουλάχιστον μερική πρόθεση ή συνείδηση ότι μπορεί να πεθάνετε ως αποτέλεσμα, ή σκέφτεστε την αυτοκτονία [δηλ. να αυτοκτονήσετε];») και B10 («Έχετε την πρόθεση να δράσετε σε σκέψεις αυτοκτονίας τις τελευταίες 24 ώρες;»). Εντάχθηκαν 456 ενήλικες ασθενείς, εκ των οποίων οι 227 εκτέθηκαν στο Spravato.

Ανθεκτική στη θεραπεία κατάθλιψη – Μελέτες βραχείας διάρκειας

Η εσκεταμίνη αξιολογήθηκε σε τρεις Φάσης 3, βραχείας διάρκειας (4 εβδομάδες), τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με δραστικό φάρμακο μελέτες σε ασθενείς με TRD. Οι μελέτες TRANSFORM-1 (TRD3001) και TRANSFORM-2 (TRD3002) διεξήχθησαν σε ενήλικες (18 έως < 65 ετών) και η μελέτη TRANSFORM-3 (TRD3005) διεξήχθη σε ενήλικες ηλικίας ≥ 65 ετών. Οι ασθενείς στις μελέτες TRD3001 και TRD3002 ξεκίνησαν θεραπεία με εσκεταμίνη 56 mg και ένα νέο ημερήσιο από στόματος χορηγούμενο αντικαταθλιπτικό ή ένα νέο ημερήσιο από στόματος χορηγούμενο αντικαταθλιπτικό και ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου την ημέρα 1. Στη συνέχεια οι δόσεις της εσκεταμίνης διατηρήθηκαν στα 56 mg ή τιτλοποιήθηκαν στα 84 mg και ή το αντίστοιχο ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου χορηγήθηκε δύο φορές την εβδομάδα κατά τη διάρκεια μιας διπλά τυφλής φάσης επαγωγής 4 εβδομάδων. Οι δόσεις των 56 mg ή 84 mg της εσκεταμίνης ήταν σταθερές στη μελέτη TRD3001 και ευέλικτες στη μελέτη TRD3002. Στη μελέτη TRD3005, οι ασθενείς (≥ 65 ετών) ξεκίνησαν θεραπεία με εσκεταμίνη 28 mg και ένα νέο ημερήσιο από στόματος χορηγούμενο αντικαταθλιπτικό ή ένα νέο ημερήσιο από στόματος χορηγούμενο αντικαταθλιπτικό και ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου (ημέρα 1). Οι δόσεις της εσκεταμίνης τιτλοποιήθηκαν στα 56 mg ή 84 mg ή το αντίστοιχο ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου χορηγήθηκε δύο φορές την εβδομάδα κατά τη διάρκεια μιας διπλά τυφλής φάσης επαγωγής 4 εβδομάδων. Στις μελέτες ευέλικτης δόσης, TRD3002 και TRD3005, η αύξηση της δόσης της εσκεταμίνης βασίστηκε στην κλινική κρίση και η δόση μπορούσε να μειωθεί ανάλογα με την ανοχή. Την ημέρα 1 ξεκίνησε ανοικτή θεραπεία με ένα νέο από στόματος αντικαταθλιπτικό (SNRI: δουλοξετίνη, βενλαφαξίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης, SSRI: εσιταλοπράμη, σεφτραλίνη) σε όλες τις μελέτες. Η επιλογή του νέου από στόματος χορηγούμενου αντικαταθλιπτικού έγινε από τον ερευνητή με βάση το προηγούμενο ιστορικό θεραπείας του ασθενούς. Σε όλες τις μελέτες βραχείας διάρκειας, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η μεταβολή στη συνολική βαθμολογία MADRS από την έναρξη έως την ημέρα 28.

Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου στην έναρξη για τους ασθενείς στις μελέτες TRD3002, TRD3001 και TRD3005 παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4: Δημογραφικά χαρακτηριστικά κατά την έναρξη στις μελέτες TRD3002, TRD3001 και TRD3005 (δεδομένα πλήρους ανάλυσης)

	Μελέτη TRD3002 (N=223)	Μελέτη TRD3001 (N=342)	Μελέτη TRD3005 (N=137)
Ηλικία, έτη			
Διάμεση (εύρος)	47,0 (19, 64)	47,0 (18, 64)	69,0 (65, 86)
Φύλο, n (%)			
Άνδρες	85 (38,1%)	101 (29,5%)	52 (38,0%)
Γυναίκες	138 (61,9%)	241 (70,5%)	85 (62,0%)
Φυλή, n (%)			
Λευκοί	208 (93,3%)	262 (76,6%)	130 (94,9%)
Μαύροι ή Αφροαμερικανοί	11 (4,9%)	19 (5,6%)	--
Προηγούμενα από στόματος χορηγούμενα αντικαταθλιπτικά χωρίς ανταπόκριση (δηλ., αντικαταθλιπτικά που απέτυχαν)			
Αριθμός συγκεκριμένων αντικαταθλιπτικών, n (%)			
2	136 (61,0%)	167 (48,8%)	68 (49,6%)
3 ή περισσότερα	82 (36,8%)	167 (48,8%)	58 (42,3%)
Νέα θεραπεία με από στόματος χορηγούμενο αντικαταθλιπτικό που ξεκίνησε κατά την τυχαιοποίηση, n (%)			
SNRI	152 (68,2%)	196 (57,3%)	61 (44,5%)
SSRI	71 (31,8%)	146 (42,7%)	76 (55,5%)
Απόσυρση από τη μελέτη (για οποιονδήποτε λόγο), n/N (%)	30/227 (13,2%)	31/346 (9,0%)	16/138 (11,6%)

Στη μελέτη ευέλικτης δόσης TRD3002, την ημέρα 28, 67% των ασθενών που είχαν τυχαιοποιηθεί στην εσκεταμίνη λάμβαναν δόση 84 mg. Στη μελέτη TRD3002, η θεραπεία με εσκεταμίνη και ένα νέο από στόματος χορηγούμενο αντικαταθλιπτικό επέδειξε κλινικά σημαντική και στατιστική ανωτερότητα σε σύγκριση με τη θεραπεία με ένα νέο από στόματος χορηγούμενο αντικαταθλιπτικό (SNRI: δουλοξετίνη, βενλαφαξίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης, SSRI: εσιταλοπράμη, σεφτραλίνη) μαζί με ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου (Πίνακας 5) και παρατηρήθηκε μείωση των συμπτωμάτων ήδη στις 24 ώρες μετά τη δόση.

Στη μελέτη TRD3001, παρατηρήθηκε κλινικά σημαντικό αποτέλεσμα της θεραπείας όσον αφορά στη μεταβολή των συνολικών βαθμολογιών MADRS από την έναρξη έως το τέλος της φάσης επαγωγής των 4 εβδομάδων που ευνοούσε τη θεραπεία με εσκεταμίνη και ένα νέο από στόματος χορηγούμενο αντικαταθλιπτικό, σε σύγκριση με τη θεραπεία με ένα νέο από στόματος χορηγούμενο αντικαταθλιπτικό (SNRI: δουλοξετίνη, βενλαφαξίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης, SSRI: εσιταλοπράμη, σεφτραλίνη) μαζί με ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου (Πίνακας 5). Στη Μελέτη TRD3001, το θεραπευτικό αποτέλεσμα για την ομάδα της εσκεταμίνης 84 mg μαζί με από στόματος χορηγούμενο αντικαταθλιπτικό, σε σύγκριση με το από στόματος χορηγούμενο αντικαταθλιπτικό μαζί με εικονικό φάρμακο, δεν ήταν στατιστικά σημαντικό.

Στη μελέτη TRD3005, την ημέρα 28, 64% των ασθενών που είχαν τυχαιοποιηθεί σε εσκεταμίνη λάμβαναν δόση 84 mg, 25% λάμβαναν δόση 56 mg και 10% λάμβαναν δόση 28 mg. Στη μελέτη TRD3005, παρατηρήθηκε κλινικά σημαντικό αλλά όχι στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα της θεραπείας όσον αφορά τη μεταβολή των συνολικών βαθμολογιών MADRS από την έναρξη έως το τέλος της φάσης επαγωγής των 4 εβδομάδων που ευνοούσε τη θεραπεία με εσκεταμίνη και ένα νέο από στόματος χορηγούμενο αντικαταθλιπτικό, σε σύγκριση με τη θεραπεία με ένα νέο από στόματος χορηγούμενο αντικαταθλιπτικό (SNRI: δουλοξετίνη, βενλαφαξίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης, SSRI: εσιταλοπράμη, σεφτραλίνη) μαζί με ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου (Πίνακας 5). Οι αναλύσεις υποομάδας δείχνουν περιορισμένη αποτελεσματικότητα στον πληθυσμό ηλικίας άνω των 75 ετών.

Πίνακας 5: Πρωτεύοντα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για τη μεταβολή της συνολικής βαθμολογίας MADRS στις κλινικές δοκιμές διάρκειας 4 εβδομάδων (ANCOVA BOCF*)

Αρ. μελέτης	Ομάδα θεραπείας [§]	Αριθμός ασθενών	Μέση αρχική βαθμολογία (SD)	Μέση μεταβολή LS από την έναρξη έως το τέλος της εβδομάδας 4 (SE)	Διαφορά μέσων όρων LS (95% CI) [†]
TRD3001	Spravato 56 mg + από στόματος AD	115	37,4 (4,8)	-18,9 (1,3)	-4,3 (-7,8, -0,8) [#]
	Spravato 84 mg + από στόματος AD	114	37,8 (5,6)	-16,2 (1,3)	-1,2 (-4,7, 2,3) [#]
	Από στόματος AD + ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου	113	37,5 (6,2)	-14,7 (1,3)	

TRD3002	Spravato (56 mg ή 84 mg) + από στόματος AD	114	37,0 (5,7)	-17,7 (1,3)	-3,5 (-6,7, -0,3) [‡]
	Από στόματος AD + ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου	109	37,3 (5,7)	-14,3 (1,3)	
TRD3005 (≥ 65 ετών)	Spravato (28 mg, 56 mg ή 84 mg) + από στόματος AD	72	35,5 (5,9)	-10,1 (1,7)	-2,9 (-6,5, 0,6) [#]
	Από στόματος AD + ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου	65	34,8 (6,4)	-6,8 (1,7)	

SD = τυπική απόκλιση, SE = τυπικό σφάλμα, Μέσος όρος LS = μέσος όρος ελαχίστων τετραγώνων, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, AD = αντικαταθλιπτικό

* Ανάλυση ANCOVA χρησιμοποιώντας προώθηση της τιμής της αρχικής παρατήρησης, που σημαίνει ότι για έναν ασθενή που διακόπτει τη θεραπεία, το επίπεδο της κατάθλιψης θεωρείται ότι επιστρέφει στο αρχικό επίπεδο (δηλ., το επίπεδο της κατάθλιψης είναι το ίδιο με το επίπεδο πριν από την έναρξη της θεραπείας)

§ Ρινικά χορηγούμενη εσκεταμίνη ή εικονικό φάρμακο, από στόματος αντικαταθλιπτικό = ένα νέο αντικαταθλιπτικό (SNRI: δουλοξετίνη, βενλαφαζίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης, SSRI: εσιταλοπράμη, σεφτραλίνη)

† Διαφορά (Spravato + από στόματος χορηγούμενο αντικαταθλιπτικό μείον από στόματος χορηγούμενο αντικαταθλιπτικό + ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου) στη μεταβολή του μέσου όρου των ελαχίστων τετραγώνων από την έναρξη

‡ Η ομάδα θεραπείας που ήταν στατιστικά σημαντικά ανώτερη από την ομάδα θεραπείας με από στόματος χορηγούμενο αντικαταθλιπτικό + ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου

Διάμεση αμερόληπτη εκτίμηση (δηλ., σταθμισμένος συνδυασμός των μέσων όρων των LS της διαφοράς από τη θεραπεία με από στόματος χορηγούμενο αντικαταθλιπτικό + ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου) και 95% ευέλικτο διάστημα εμπιστοσύνης

Ποσοστά ανταπόκρισης και ύφεσης

Η ανταπόκριση ορίστηκε ως μείωση $\geq 50\%$ στη συνολική βαθμολογία MADRS από την έναρξη της φάσης επαγωγής. Με βάση τη μείωση της συνολικής βαθμολογίας MADRS από την έναρξη, το ποσοστό ασθενών στις μελέτες TRD3001, TRD3002 και TRD3005 οι οποίοι εμφάνισαν ανταπόκριση στη θεραπεία με εσκεταμίνη μαζί με από στόματος χορηγούμενο αντικαταθλιπτικό ήταν μεγαλύτερο έναντι της θεραπείας με από στόματος χορηγούμενο αντικαταθλιπτικό και ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου καθ' όλη τη διάρκεια της διπλά τυφλής φάσης επαγωγής 4 εβδομάδων (Πίνακας 6).

Η ύφεση ορίστηκε ως συνολική βαθμολογία MADRS ≤ 12 . Και στις τρεις μελέτες, μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εσκεταμίνη και από στόματος χορηγούμενο αντικαταθλιπτικό ήταν σε ύφεση στο τέλος της διπλά τυφλής φάσης επαγωγής 4 εβδομάδων σε σύγκριση με τη θεραπεία με από στόματος χορηγούμενο αντικαταθλιπτικό και ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου (Πίνακας 6).

Πίνακας 6: Ποσοστά ανταπόκρισης και ύφεσης στις κλινικές μελέτες διάρκειας 4 εβδομάδων με βάση τα δεδομένα BOCF*

Αρ. μελέτης	Ομάδα θεραπείας [§]	Αριθμός ασθενών (%)					
		Ποσοστό ανταπόκρισης [†]					Ποσοστό ύφεσης [‡]
		24 ώρες	Εβδομάδα 1	Εβδομάδα 2	Εβδομάδα 3	Εβδομάδα 4	Εβδομάδα 4
TRD3001	Spravato 56 mg + από στόματος AD	20 (17,4%)	21 (18,3%)	29 (25,2%)	52 (45,2%)	61 (53,0%)	40 (34,8%)
	Spravato 84 mg + από στόματος AD	17 (14,9%) [#]	16 (14,0%)	25 (21,9%)	33 (28,9%)	52 (45,6%)	38 (33,3%)
	Από στόματος AD + ρινικό	8 (7,1%)	5 (4,4%)	15 (13,3%)	25 (22,1%)	42 (37,2%)	33 (29,2%)

	εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου						
TRD3002	Spravato (56 mg ή 84 mg) + από στόματος AD	18 (15,8%)	15 (13,2%)	29 (25,4%)	54 (47,4%)	70 (61,4%)	53 (46,5%)
	Από στόματος AD + ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου	11 (10,1%)	13 (11,9%)	23 (21,1%)	35 (32,1%)	52 (47,7%)	31 (28,4%)
TRD3005 (≥ 65 ετών)	Spravato 28 mg, 56 mg ή 84 mg + από στόματος AD	NA	4 (5,6%)	4 (5,6%)	9 (12,5%)	17 (23,6%)	11 (15,3%)
	Από στόματος AD + ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου	NA	3 (4,6%)	8 (12,3%)	8 (12,3%)	8 (12,3%)	4 (6,2%)

AD = αντικαταθλιπτικό, NA = μη διαθέσιμο

* Προώθηση της τιμής της αρχικής παρατήρησης, που σημαίνει ότι για έναν ασθενή που διακόπτει τη θεραπεία, το επίπεδο της κατάθλιψης θεωρείται ότι επιστρέφει στο αρχικό επίπεδο (δηλ., το επίπεδο της κατάθλιψης είναι το ίδιο με το επίπεδο πριν από την έναρξη της θεραπείας).

§ Ρινικά χορηγούμενο Spravato ή εικονικό φάρμακο, από στόματος χορηγούμενο AD = ένα νέο AD (SNRI: δουλοξετίνη, βενλαφαξίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης, SSRI: εσιταλοπράμη, σετραλίνη)

† Η ανταπόκριση ορίστηκε ως μείωση ≥ 50% στη συνολική βαθμολογία MADRS από την έναρξη

‡ Η ύφεση ορίστηκε ως συνολική βαθμολογία MADRS ≤ 12

Η πρώτη δόση ήταν Spravato 56 mg + από στόματος χορηγούμενο αντικαταθλιπτικό

Κατάθλιψη ανθεκτική στη θεραπεία – Μακροχρόνιες μελέτες

Μελέτη αποτροπής των υποτροπών

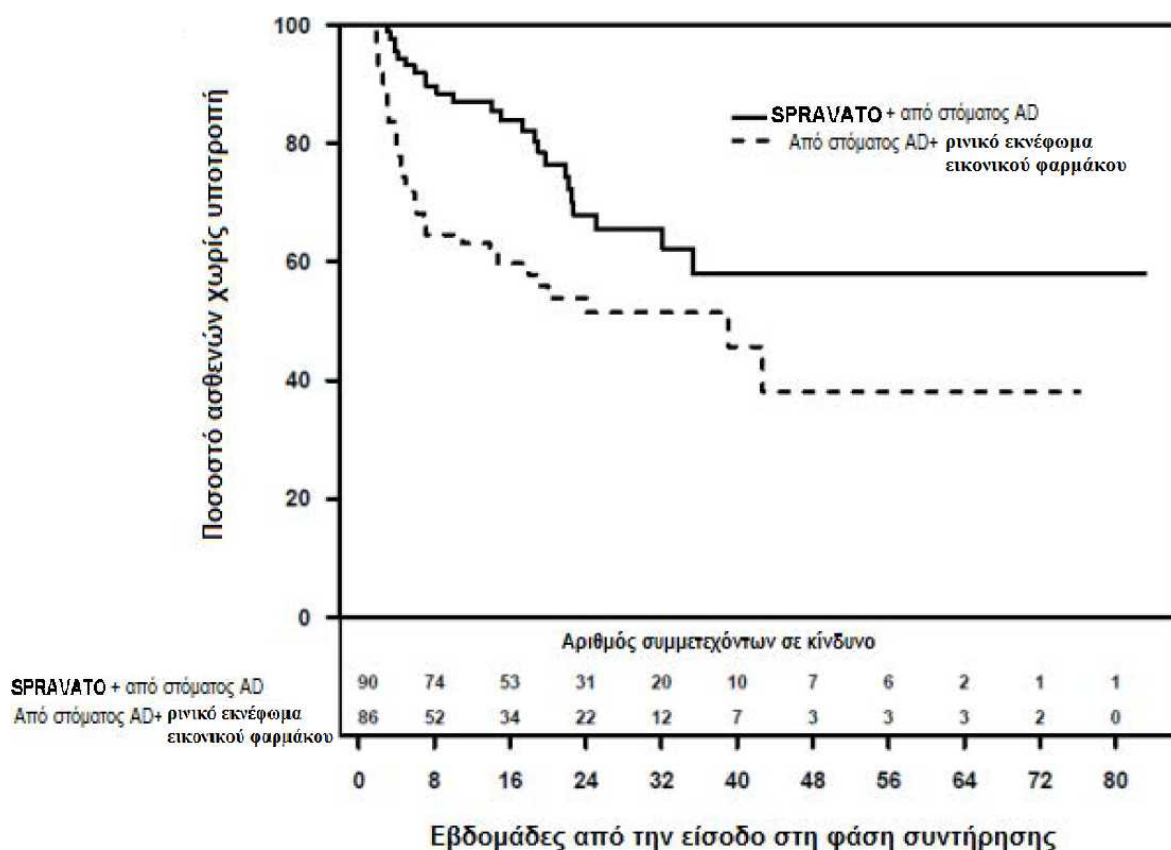
Η διατήρηση της αντικαταθλιπτικής αποτελεσματικότητας καταδείχθηκε σε μία μελέτη αποτροπής των υποτροπών. Η Μελέτη SUSTAIN-1 (TRD3003) ήταν μία μακροχρόνια, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, παράλληλων ομάδων, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, πολυκεντρική μελέτη αποτροπής των υποτροπών. Το πρωτεύον μέτρο έκβασης για την αξιολόγηση της αποτροπής των υποτροπών της κατάθλιψης ήταν ο χρόνος έως την υποτροπή. Στη μελέτη εντάχθηκαν συνολικά 705 ασθενείς, από τους οποίους 437 εντάχθηκαν απευθείας, 150 μετατέθηκαν από τη μελέτη TRD3001 και 118 μετατέθηκαν από τη μελέτη TRD3002. Στους ασθενείς που εντάχθηκαν απευθείας χορηγήθηκε εσκεταμίνη (56 mg ή 84 mg δύο φορές την εβδομάδα) και από στόματος χορηγούμενο αντικαταθλιπτικό σε μία ανοικτή φάση επαγωγής 4 εβδομάδων. Στο τέλος της ανοικτής φάσης επαγωγής, 52% των ασθενών ήταν σε ύφεση (συνολική βαθμολογία MADRS ≤ 12) και 66% των ασθενών είχαν ανταπόκριση (≥ 50% βελτίωση στη συνολική βαθμολογία MADRS). Οι ασθενείς που είχαν ανταπόκριση (455), συνέχισαν τη θεραπεία με εσκεταμίνη και από στόματος χορηγούμενο αντικαταθλιπτικό σε μία φάση βελτιστοποίησης διάρκειας 12 εβδομάδων. Μετά τη φάση επαγωγής, οι ασθενείς έλαβαν εσκεταμίνη μία φορά την εβδομάδα για 4 εβδομάδες και ξεκινώντας από την εβδομάδα 8, χρησιμοποιήθηκε ένας αλγόριθμος (με βάση την MADRS) για να καθοριστεί η συχνότητα χορήγησης δόσεων. Οι ασθενείς σε ύφεση (δηλ., με συνολική βαθμολογία MADRS ≤ 12) έλαβαν δόση κάθε δεύτερη εβδομάδα, ωστόσο εάν η συνολική βαθμολογία MADRS αυξανόταν σε τιμή >12, η συχνότητα αυξανόταν σε χορήγηση κάθε εβδομάδα για τις επόμενες 4 εβδομάδες, με στόχο να παραμείνει ο ασθενής στην κατώτατη συχνότητα χορήγησης δόσεων για τη διατήρηση της ανταπόκρισης/ύφεσης. Στο τέλος της περιόδου θεραπείας των 16 εβδομάδων, οι ασθενείς που ήταν σε σταθερή ύφεση (n=176) ή σταθερή ανταπόκριση (n=121) τυχαιοποιήθηκαν σε συνέχιση της εσκεταμίνης ή σε διακοπή της εσκεταμίνης και μετάβαση σε ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου. Η σταθερή ύφεση ορίστηκε ως συνολική βαθμολογία MADRS ≤ 12 για τουλάχιστον 3 από τις

τελευταίες 4 εβδομάδες της φάσης βελτιστοποίησης και η σταθερή ανταπόκριση ορίστηκε ως μείωση της συνολικής βαθμολογίας MADRS $\geq 50\%$ από την έναρξη κατά τις τελευταίες 2 εβδομάδες της φάσης βελτιστοποίησης, αλλά χωρίς σταθερή ύφεση.

Σταθερή ύφεση

Οι ασθενείς που βρίσκονταν σε σταθερή ύφεση και συνέχισαν τη θεραπεία με εσκεταμίνη μαζί με από στόματος χορηγούμενο αντικαταθλιπτικό είχαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο χρόνο έως την εμφάνιση υποτροπής των καταθλιπτικών συμπτωμάτων, σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με ένα νέο από στόματος αντικαταθλιπτικό (SNRI: δουλοξετίνη, βενλαφαξίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης, SSRI: εσιταλοπράμη, σερτραλίνη) μαζί με ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου (Εικόνα 1). Η υποτροπή ορίστηκε ως συνολική βαθμολογία MADRS ≥ 22 για 2 συνεχόμενες εβδομάδες ή νοσηλεία λόγω επιδείνωσης της κατάθλιψης ή οποιοδήποτε άλλο κλινικά σημαντικό συμβάν που υποδηλώνει υποτροπή. Ο διάμεσος χρόνος έως την υποτροπή για την ομάδα θεραπείας με νέο από στόματος αντικαταθλιπτικό (SNRI: δουλοξετίνη, βενλαφαξίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης, SSRI: εσιταλοπράμη, σερτραλίνη) μαζί με ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου ήταν 273 ημέρες, ενώ ο διάμεσος χρόνος δεν ήταν δυνατό να εκτιμηθεί για τη θεραπεία με εσκεταμίνη μαζί με από στόματος χορηγούμενο αντικαταθλιπτικό, καθώς αυτή η ομάδα δεν έφθασε ποτέ σε ποσοστό υποτροπής 50%.

Εικόνα 1: Χρόνος έως την υποτροπή σε ασθενείς με σταθερή ύφεση στη μελέτη TRD3003 (δεδομένα πλήρους ανάλυσης)

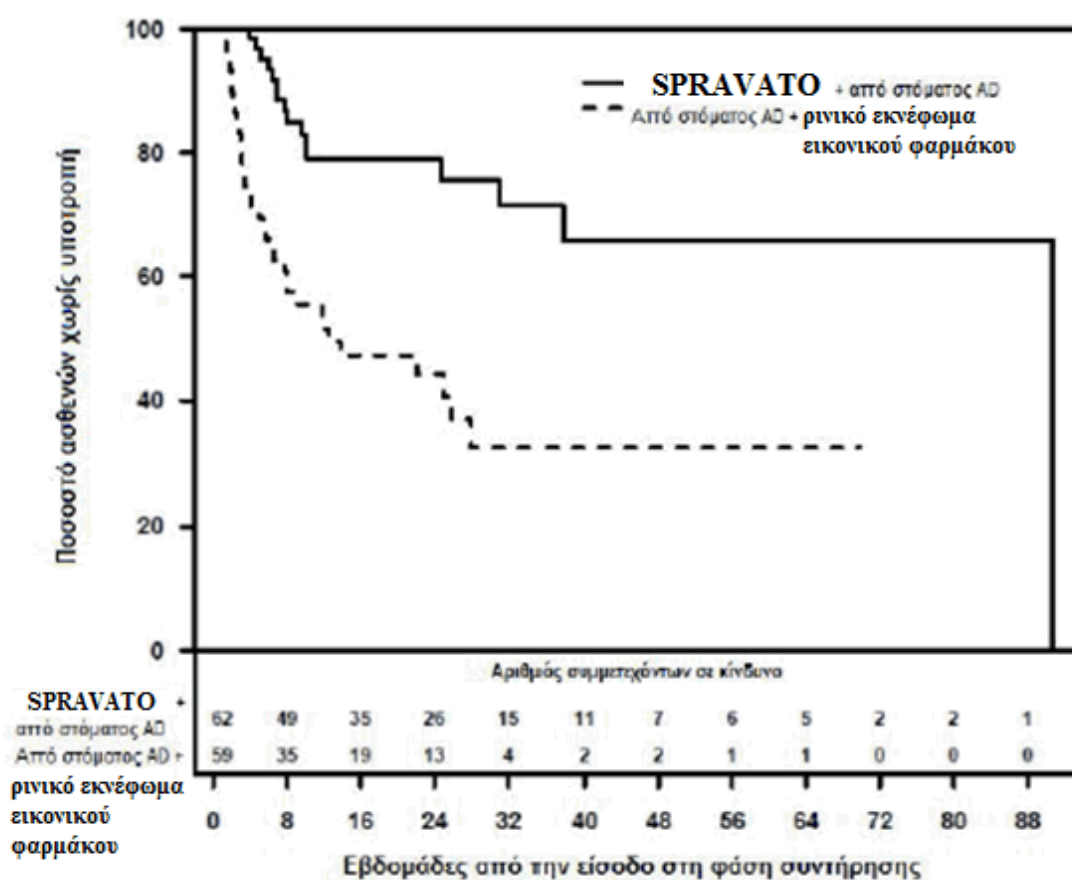


Για τους ασθενείς σε σταθερή ύφεση, τα ποσοστά υποτροπής βάσει εκτιμήσεων Kaplan-Meier κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής περιόδου παρακολούθησης διάρκειας 12 και 24 εβδομάδων ήταν 13% και 32% για την εσκεταμίνη και 37% και 46% για το ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα.

Σταθερή ανταπόκριση

Τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα ήταν επίσης σταθερά για τους ασθενείς με σταθερή ανταπόκριση που συνέχισαν τη θεραπεία με εσκεταμίνη και από στόματος χορηγούμενο αντικαταθλιπτικό. Οι ασθενείς είχαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο χρόνο έως την εμφάνιση υποτροπής των καταθλιπτικών συμπτωμάτων σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με ένα νέο από στόματος χορηγούμενο αντικαταθλιπτικό (SNRI: δουλοξετίνη, βενλαφαξίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης, SSRI: εσιταλοπράμη, σερτραλίνη) μαζί με ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου (Εικόνα 2). Ο διάμεσος χρόνος έως την υποτροπή για την ομάδα θεραπείας με νέο από στόματος αντικαταθλιπτικό (SNRI: δουλοξετίνη, βενλαφαξίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης, SSRI: εσιταλοπράμη, σερτραλίνη) μαζί με ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου ήταν μικρότερος (88 ημέρες) σε σύγκριση με την ομάδα θεραπείας με εσκεταμίνη και από στόματος χορηγούμενο αντικαταθλιπτικό (635 ημέρες).

Εικόνα 2: Χρόνος έως την υποτροπή σε ασθενείς με σταθερή ανταπόκριση στη μελέτη TRD3003 (ομάδα πλήρους ανάλυσης)



Για τους ασθενείς με σταθερή ανταπόκριση, τα ποσοστά υποτροπής βάσει εκτιμήσεων Kaplan-Meier κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής περιόδου παρακολούθησης διάρκειας 12 και 24 εβδομάδων ήταν 21% και 21% για την εσκεταμίνη και 47% και 56% για το ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα.

Η ένταξη στη μελέτη TRD3003 ολοκληρώθηκε σε διάστημα 2 ετών περίπου. Η φάση συντήρησης ήταν μεταβλητής διάρκειας και συνεχίστηκε έως την υποτροπή των καταθλιπτικών συμπτωμάτων ή τη διακοπή της θεραπείας για οποιονδήποτε λόγο στον μεμονωμένο ασθενή, ή έως την ολοκλήρωση της μελέτης λόγω συμπλήρωσης του απαιτούμενου αριθμού συμβάντων υποτροπής. Οι αριθμοί των εκθέσεων επηρεάστηκαν από τη διακοπή της μελέτης σε έναν προκαθορισμένο αριθμό υποτροπών με βάση την ενδιάμεση ανάλυση. Έπειτα από τις πρώτες 16 εβδομάδες θεραπείας με εσκεταμίνη και από στόματος χορηγούμενο αντικαταθλιπτικό, η διάμεση διάρκεια της έκθεσης στην εσκεταμίνη στη φάση συντήρησης ήταν 4,2 μήνες (εύρος: 1 ημέρα έως 21,2 μήνες) για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία

με Spravato (σταθερή ύφεση και σταθερή ανταπόκριση). Σε αυτή τη μελέτη, 31,6% των ασθενών έλαβαν εσκεταμίνη για διάστημα μεγαλύτερο από 6 μήνες και 7,9% των ασθενών έλαβαν εσκεταμίνη για διάστημα μεγαλύτερο από 1 έτος στη φάση συντήρησης.

Συχνότητα χορήγησης δόσεων

Στον Πίνακα 7 παρουσιάζεται η συχνότητα χορήγησης δόσεων που χρησιμοποιήθηκε κατά το μεγαλύτερο χρονικό διάστημα στη φάση συντήρησης. Από τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο Spravato, 60% έλαβαν δόση 84 mg και 40% έλαβαν δόση 56 mg.

Πίνακας 7: Συχνότητα χορήγησης δόσεων που χρησιμοποιήθηκε κατά το μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, φάση συντήρησης (Μελέτη TRD3003)

	Σταθερή Ύφεση		Ασθενείς με Σταθερή Ανταπόκριση	
	Spravato + από στόματος αντικαταθλιπτικό (N=90)	Από στόματος αντικαταθλιπτικό + ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου (N=86)	Spravato + από στόματος αντικαταθλιπτικό (N=62)	Από στόματος αντικαταθλιπτικό + ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου (N=59)
Συχνότητα χορήγησης δόσεων που χρησιμοποιήθηκε κατά το μεγαλύτερο χρονικό διάστημα				
Κάθε εβδομάδα	21 (23,3%)	27 (31,4%)	34 (54,8%)	36 (61,0%)
Κάθε δεύτερη εβδομάδα	62 (68,9%)	48 (55,8%)	21 (33,9%)	19 (32,2%)
Κάθε εβδομάδα ή κάθε δεύτερη εβδομάδα	7 (7,8%)	11 (12,8%)	7 (11,3%)	4 (6,8%)

Μελέτη TRD3013 (ESCAPE-TRD)

Η αποτελεσματικότητα του Spravato αξιολογήθηκε σε μία μακροχρόνια, τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισήμανσης, τυφλοποιημένη ως προς τον αξιολογητή, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη (TRD3013) στην οποία η εσκεταμίνη συγκρίθηκε με κουετιαπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης (XR) σε 676 ενήλικες ασθενείς (18-74 ετών) με TRD οι οποίοι συνέχισαν να λαμβάνουν το τρέχον από στόματος AD τους (ένα SSRI ή SNRI). Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με ευέλικτη δοσολογία εσκεταμίνης (28, 56 ή 84 mg) ή με κουετιαπίνη XR, σύμφωνα με τις δοσολογικές συστάσεις στις ΠΧΠ. που ήταν σε χρήση κατά τον χρόνο έναρξης της μελέτης.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η ύφεση (συνολική βαθμολογία MADRS ≤ 10) την Εβδομάδα 8 και το βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν η απουσία υποτροπών έως την Εβδομάδα 32 έπειτα από ύφεση την Εβδομάδα 8. Η υποτροπή ορίστηκε ως συνολική βαθμολογία MADRS ≥ 22 για 2 συνεχόμενες εβδομάδες ή νοσηλεία λόγω επιδείνωσης της κατάθλιψης ή οποιοδήποτε άλλο κλινικά σημαντικό συμβάν που υποδηλώνει υποτροπή.

Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου των ασθενών στην έναρξη ήταν παρόμοια μεταξύ της ομάδας που έλαβε εσκεταμίνη συν από στόματος AD και εκείνης που έλαβε κουετιαπίνη XR συν από στόματος AD. Οι μέσες (SD) συνολικές βαθμολογίες MADRS στην έναρξη ήταν 31,4 (6,06) για την ομάδα που έλαβε εσκεταμίνη συν από στόματος AD και 31,0 (5,83) για την ομάδα που έλαβε κουετιαπίνη XR συν από στόματος AD.

Ο συνδυασμός εσκεταμίνης συν από στόματος AD επέδειξε κλινικά σημαντική και στατιστική ανωτερότητα σε σύγκριση με την κουετιαπίνη XR συν από στόματος AD, τόσο ως προς το κύριο (Πίνακας 8) όσο και ως προς το βασικό δευτερεύον (Πίνακας 9) μέτρο αποτελεσματικότητας.

Πίνακας 8: Πρωτεύοντα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για τη Μελέτη TRD3013^α

Ομάδα θεραπείας	Spravato + από στόματος AD	Κουετιαπίνη XR + από στόματος AD
Αριθμός ασθενών σε ύφεση την Εβδομάδα 8	91/336 (27,1)	60/340 (17,6%)
Προσαρμοσμένη διαφορά κινδύνου σε ποσοστό (95% CI) ^β	9,5 (3,3, 15,8)	—
P-τιμή ^γ	P = 0,003	—

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, AD = αντικαταθλιπτικό, XR = παρατεταμένης αποδέσμευσης

^α Ένας ασθενής που διέκοψε την παρέμβαση της μελέτης πριν από την Εβδομάδα 8 θεωρήθηκε ότι είχε αρνητική έκβαση (δηλ. μη ύφεση). Για τους ασθενείς για τους οποίους δεν υπήρχε διαθέσιμο αποτέλεσμα MADRS στην επίσκεψη της Εβδομάδας 8 αλλά οι οποίοι δεν διέκοψαν την παρέμβαση της μελέτης ούτε αποσύρθηκαν από τη μελέτη πριν από την Εβδομάδα 8, εφαρμόστηκε η LOCF της MADRS.

^β Χρησιμοποιείται η εκτίμηση Mantel-Haenszel για τη διαφορά κινδύνου, στρωματοποιημένη με βάση τις ηλικιακές ομάδες (18-64, ≥65) και ο συνολικός αριθμός των θεραπευτικών αποτυχιών. Αυτή η εκτιμώμενη διαφορά υποδεικνύει πλεονέκτημα για την εσκεταμίνη.

^γ Έλεγχος Cochran–Mantel–Haenszel (CMH), με προσαρμογή ως προς τις ηλικιακές ομάδες (18-64, ≥65) και τον συνολικό αριθμό θεραπευτικών αποτυχιών.

Πίνακας 9: Βασικά δευτερεύοντα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για τη Μελέτη TRD3013^α

Ομάδα θεραπείας	Spravato + από στόματος AD	Κουετιαπίνη XR + από στόματος AD
Αριθμός των ασθενών που βρίσκονταν σε ύφεση την Εβδομάδα 8 και ήταν χωρίς υποτροπή την Εβδομάδα 32	73/336 (21,7%)	48/340 (14,1%)
Προσαρμοσμένη διαφορά κινδύνου σε ποσοστό (95% CI) ^β	7,7 (2,0, 13,5)	—
P-τιμή ^γ	P = 0,008	—

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, AD = αντικαταθλιπτικό, XR = παρατεταμένης αποδέσμευσης

^α Ένας ασθενής που διέκοψε την παρέμβαση της μελέτης θεωρήθηκε ότι είχε αρνητική έκβαση. Για τους ασθενείς για τους οποίους δεν υπήρχε διαθέσιμο αποτέλεσμα MADRS στην επίσκεψη της Εβδομάδας 8 αλλά οι οποίοι δεν διέκοψαν την παρέμβαση της μελέτης ούτε αποσύρθηκαν από τη μελέτη πριν από την Εβδομάδα 8, εφαρμόστηκε η LOCF της MADRS.

^β Χρησιμοποιείται η εκτίμηση Mantel-Haenszel για τη διαφορά κινδύνου, στρωματοποιημένη με βάση τις ηλικιακές ομάδες (18-64, ≥65) και ο συνολικός αριθμός των θεραπευτικών αποτυχιών. Αυτή η εκτιμώμενη διαφορά υποδεικνύει πλεονέκτημα για την εσκεταμίνη.

^γ Έλεγχος Cochran–Mantel–Haenszel (CMH), με προσαρμογή ως προς τις ηλικιακές ομάδες (18-64, ≥65) και τον συνολικό αριθμό θεραπευτικών αποτυχιών.

Τα ποσοστά διακοπής της θεραπείας εντός της περιόδου θεραπείας διάρκειας 32 εβδομάδων λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, έλλειψης αποτελεσματικότητας και συνολικά ήταν 4,2%, 8,3% και 23,2% αντίστοιχα για τους ασθενείς στην ομάδα που έλαβε εσκεταμίνη συν από στόματος AD και 11,5%, 15,0% και 40,3% αντίστοιχα για τους ασθενείς στην ομάδα που έλαβε κουετιαπίνη XR συν από στόματος AD.

Ανθεκτική στη θεραπεία κατάθλιψη – Μελέτη βραχείας διάρκειας σε Ιάπωνες ασθενείς

Η αποτελεσματικότητα του Spravato αξιολογήθηκε επίσης σε μία βραχείας διάρκειας (4 εβδομάδων), τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη (TRD2005) σε 202 ενήλικες Ιάπωνες ασθενείς με TRD. Οι ασθενείς έλαβαν 4 εβδομάδες θεραπεία επαγωγής με σταθερή δόση εσκεταμίνης 28 mg, 56 mg, 84 mg ή ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου επιπρόσθετα της συνεχιζόμενης τρέχουσας με από στόματος αντικαταθλιπτικό. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η μεταβολή στη συνολική βαθμολογία MADRS από την έναρξη έως την ημέρα 28. Τα βασικά δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου των ασθενών

ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων εσκεταμίνη μαζί με αντικαταθλιπτικό και ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου μαζί με αντικαταθλιπτικό.

Στη μελέτη TRD2005, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη μεταβολή των συνολικών βαθμολογιών MADRS στο τέλος της φάσης επαγωγής των 4 εβδομάδων, σε σχέση με την έναρξη, για οποιαδήποτε από τις δόσεις εσκεταμίνης μαζί με από στόματος αντικαταθλιπτικό σε σύγκριση με το από στόματος αντικαταθλιπτικό μαζί με ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου (Πίνακας 10).

Πίνακας 10: Πρωτεύοντα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για τη μεταβολή της συνολικής βαθμολογίας MADRS στη Μελέτη TRD2005 σε Ιάπωνες ασθενείς διάρκειας 4 εβδομάδων (MMRM)

Ομάδα θεραπείας	Αριθμός ασθενών	Μέση αρχική βαθμολογία (SD)	Μέση μεταβολή LS από την έναρξη έως το τέλος της εβδομάδας 4 (SE)	Διαφορά μέσων όρων LS (90% CI) ^{†, #}
Spravato 28 mg + από στόματος AD	41	38,4 (6,1)	-15,6 (1,8)	-1,0 -5,77, 3,70
Spravato 56 mg + από στόματος AD	40	37,9 (5,4)	-14,0 (1,9)	0,6 -4,32, 5,47
Spravato 84 mg + από στόματος AD	41	35,9 (5,3)	-15,5 (1,8)	-0,9 -5,66, 3,83
Από στόματος AD + ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου	80	37,7 (5,7)	-14,6 (1,3)	

SD = τυπική απόκλιση, SE = τυπικό σφάλμα, Μέσος όρος LS = μέσος όρος ελαχίστων τετραγώνων, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, AD = αντικαταθλιπτικό.

[†] Διαφορά (Spravato + από στόματος χορηγούμενο αντικαταθλιπτικό μείον από στόματος χορηγούμενο αντικαταθλιπτικό + ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου) στη μεταβολή του μέσου όρου των ελαχίστων τετραγώνων από την έναρξη.

[#] Το διάστημα εμπιστοσύνης βασίζεται στην προσαρμογή Dunnett.

Ανθεκτική στη θεραπεία κατάθλιψη – Μελέτη βραχείας διάρκειας σε Κινέζους ασθενείς

Η αποτελεσματικότητα του Spravato αξιολογήθηκε επίσης σε μία βραχείας διάρκειας (4 εβδομάδων), τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη (TRD3006) σε 252 ενήλικες ασθενείς (224 Κινέζοι ασθενείς, 28 μη-Κινέζοι ασθενείς) με TRD.

Οι ασθενείς έλαβαν 4 εβδομάδες θεραπεία επαγωγής με ευέλικτη δόση εσκεταμίνης (56 mg ή 84 mg) ή ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου επιπρόσθετα μίας πρόσφατα εκκινηθείσας θεραπείας με από στόματος αντικαταθλιπτικό. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η μεταβολή στη συνολική βαθμολογία MADRS από την έναρξη έως την ημέρα 28. Τα βασικά δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου των ασθενών ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων εσκεταμίνη μαζί με αντικαταθλιπτικό και ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου μαζί με αντικαταθλιπτικό.

Στη μελέτη TRD3006, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη μεταβολή των συνολικών βαθμολογιών MADRS στο τέλος της φάσης επαγωγής των 4 εβδομάδων, σε σχέση με την έναρξη, για την εσκεταμίνη μαζί με από στόματος αντικαταθλιπτικό σε σύγκριση με το από στόματος αντικαταθλιπτικό μαζί με ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου (Πίνακας 11).

Πίνακας 11: Πρωτεύοντα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για τη μεταβολή της συνολικής βαθμολογίας MADRS στη Μελέτη TRD3006 διάρκειας 4 εβδομάδων (MMRM)

Ομάδα θεραπείας	Αριθμός ασθενών [#]	Μέση αρχική βαθμολογία (SD)	Μέση μεταβολή LS από την έναρξη έως το τέλος της εβδομάδας 4 (SE)	Διαφορά μέσων όρων LS (95% CI) [†]
Όλοι οι ασθενείς				
Spravato (56 mg ή 84 mg) + από στόματος AD	124	36,5 (5,21)	-11,7 (1,09)	-2,0 -4,64, 0,55
Από στόματος AD + ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου	126	35,9 (4,50)	-9,7 (1,09)	
Κινέζικος πληθυσμός				
Spravato (56 mg ή 84 mg) + από στόματος AD	110	36,2 (5,02)	-8,8 (0,95)	-0,7 -3,35, 1,94
Από στόματος AD + ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου	112	35,9 (4,49)	-8,1 (0,95)	

SD = τυπική απόκλιση, SE = τυπικό σφάλμα, Μέσος όρος LS = μέσος όρος ελαχίστων τετραγώνων, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, AD = αντικαταθλιπτικό.

[#] Δύο ασθενείς δεν έλαβαν από στόματος χορηγούμενο αντικαταθλιπτικό και δεν συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση της αποτελεσματικότητας.

[†] Διαφορά (Spravato + από στόματος χορηγούμενο αντικαταθλιπτικό μείον από στόματος χορηγούμενο αντικαταθλιπτικό + ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου) στη μεταβολή του μέσου όρου των ελαχίστων τετραγώνων από την έναρξη.

Οξεία βραχυρόνια θεραπεία ψυχιατρικού επείγοντος περιστατικού λόγω Μείζονος Καταθλιπτικής Διαταραχής

Το Spravato διερευνήθηκε σε δύο πανομοιότυπες, Φάσης 3, βραχυρόνιες (4 εβδομάδων), τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, πολυκεντρικές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, τις Aspire I (SUI3001) και Aspire II (SUI3002), σε ενήλικες ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή MKΔ (συνολική βαθμολογία MADRS >28) που είχαν καταφατικές απαντήσεις στις ερωτήσεις του ερωτηματολογίου MINI B3 («Σκέφτεστε [ακόμη και στιγμιαία] να βλάψετε ή να πληγώσετε ή να τραυματίσετε τον εαυτό σας: με τουλάχιστον μερική πρόθεση ή συνείδηση ότι μπορεί να πεθάνετε ως αποτέλεσμα, ή σκέφτεστε την αυτοκτονία [δηλ. να αυτοκτονήσετε];») και B10 («Έχετε την πρόθεση να δράσετε σε σκέψεις αυτοκτονίας τις τελευταίες 24 ώρες;»). Σε αυτές τις μελέτες, οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με ρινικό εκνέφωμα εσκεταμίνης 84 mg ή εικονικό φάρμακο δύο φορές την εβδομάδα για 4 εβδομάδες. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν ολοκληρωμένη καθιερωμένη φροντίδα (SOC), συμπεριλαμβανομένης της αρχικής εισαγωγής σε νοσοκομείο και νέα έναρξη ή βελτιστοποιημένη από στόματος χορηγούμενη αντικαταθλιπτική (AD) θεραπεία (μονοθεραπεία AD ή AD μαζί με ενισχυτική θεραπεία), όπως καθορίστηκε από τον ερευνητή. Κατά τη γνώμη του ιατρού, η οξεία ψυχιατρική νοσηλεία ήταν δικαιολογημένη κλινικά λόγω του άμεσου κινδύνου αυτοκτονίας του ατόμου. Μετά την πρώτη δόση, επετράπη μία εφάπαξ μείωση της δόσης σε εσκεταμίνη 56 mg για τους ασθενείς που αδυνατούσαν να ανεχθούν τη δόση των 84 mg.

Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου των ασθενών κατά την έναρξη στις μελέτες SUI3001 και SUI3002 ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων της εσκεταμίνης μαζί με SOC ή του ρινικού εκνέφωματος εικονικού φαρμάκου μαζί με SOC. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν τα 40 έτη (εύρος 18 έως 64 έτη), το 61% ήταν γυναίκες, το 73% Καυκάσιοι, το 6% Μαύροι και το 63% είχαν τουλάχιστον μία προηγούμενη απόπειρα αυτοκτονίας. Πριν από την ένταξη στη μελέτη, το 92% των ασθενών λάμβαναν αντικαταθλιπτική θεραπεία. Κατά τη διάρκεια της μελέτης, ως μέρος της καθιερωμένης φροντίδας, το 40% των ασθενών έλαβαν μονοθεραπεία με AD, το 54% των ασθενών έλαβαν AD μαζί με σχήμα ενίσχυσης και το 6% έλαβαν μονοθεραπεία με AD/AD μαζί με σχήμα ενίσχυσης.

Το κύριο μέτρο αποτελεσματικότητας ήταν η μείωση των συμπτωμάτων της ΜΚΔ με βάση τη μεταβολή της συνολικής βαθμολογίας MADRS από την έναρξη της μελέτης έως τις 24 ώρες μετά την πρώτη δόση (Ημέρα 2).

Στις μελέτες SUI3001 και SUI3002, ο συνδυασμός Spravato με SOC επέδειξε στατιστική ανωτερότητα ως προς το κύριο μέτρο αποτελεσματικότητας σε σύγκριση με το ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου μαζί με SOC (βλ. Πίνακας 12).

Πίνακας 12: Κύρια αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα για τη μεταβολή στη συνολική βαθμολογία MADRS από την έναρξη της μελέτης έως τις 24 ώρες μετά την πρώτη δόση (Μελέτες SUI3001 και SUI3002) (ANCOVA BOCF*)

Αρ. Μελέτης	Ομάδα θεραπείας [‡]	Αριθμός ασθενών	Μέση αρχική βαθμολογία (SD)	Μέση μεταβολή LS από την έναρξη της μελέτης έως τις 24 ώρες μετά την πρώτη δόση (SE)	Διαφορά μέσων όρων LS (95% CI) [§]
Μελέτη 1 (SUI3001)	Spravato 84 mg + SOC	112	41,2 (5,87)	-15,7 (1,05)	-3,7 (-6,41, -0,92) [#] P=0,006
	Ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου + SOC	112	41,0 (6,29)	-12,1 (1,03)	—
Μελέτη 2 (SUI3002)	Spravato 84 mg + SOC	114	39,5 (5,19)	-15,9 (1,02)	-3,9 (-6,65, -1,12) [#] P=0,006
	Ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου + SOC	113	39,9 (5,76)	-12,0 (1,06)	—
Συγκεντρωτικές μελέτες 1 και 2	Spravato 84 mg+ SOC	226	40,3 (5,60)	-15,8 (0,73)	-3,8 (-5,69, -1,82)
	Ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου + SOC	225	40,4 (6,04)	-12,1 (0,73)	—

SD=τυπική απόκλιση, SE=τυπικό σφάλμα, Μέσος όρος LS =μέσος όρος ελαχίστων τετραγώνων, CI=διάστημα εμπιστοσύνης, SOC=καθιερωμένη φροντίδα

* Ανάλυση ANCOVA χρησιμοποιώντας προώθησης της τιμής της αρχικής παρατήρησης: Στη μελέτη SUI3001, 2 συμμετέχοντες (1 συμμετέχων σε κάθε ομάδα) δεν είχαν τη συνολική βαθμολογία MADRS της Ημέρας 2 (24 ώρες μετά την πρώτη δόση) και στη μελέτη SUI3002, 6 συμμετέχοντες (4 συμμετέχοντες που έλαβαν εσκεταμίνη και 2 συμμετέχοντες που έλαβαν εικονικό φάρμακο) δεν είχαν τη συνολική βαθμολογία MADRS της Ημέρας 2 (24 ώρες μετά την πρώτη δόση). Για αυτούς τους συμμετέχοντες, θεωρείται ότι το επίπεδο της κατάθλιψης επιστρέφει στο αρχικό επίπεδο (δηλ., το επίπεδο κατάθλιψης είναι το ίδιο με το επίπεδο κατά την έναρξη της θεραπείας) και στην ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν οι συνολικές αρχικές βαθμολογίες MADRS

[‡] Ρινική χορήγηση εσκεταμίνης ή εικονικού φαρμάκου

[§] Διαφορά (Spravato + SOC μείον ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου + SOC) στη μεταβολή των μέσων των ελαχίστων τετραγώνων από την έναρξη της μελέτης

[#] Ομάδες θεραπείας που ήταν στατιστικά σημαντικά ανώτερες του ρινικού εκνεφώματος εικονικού φαρμάκου + SOC

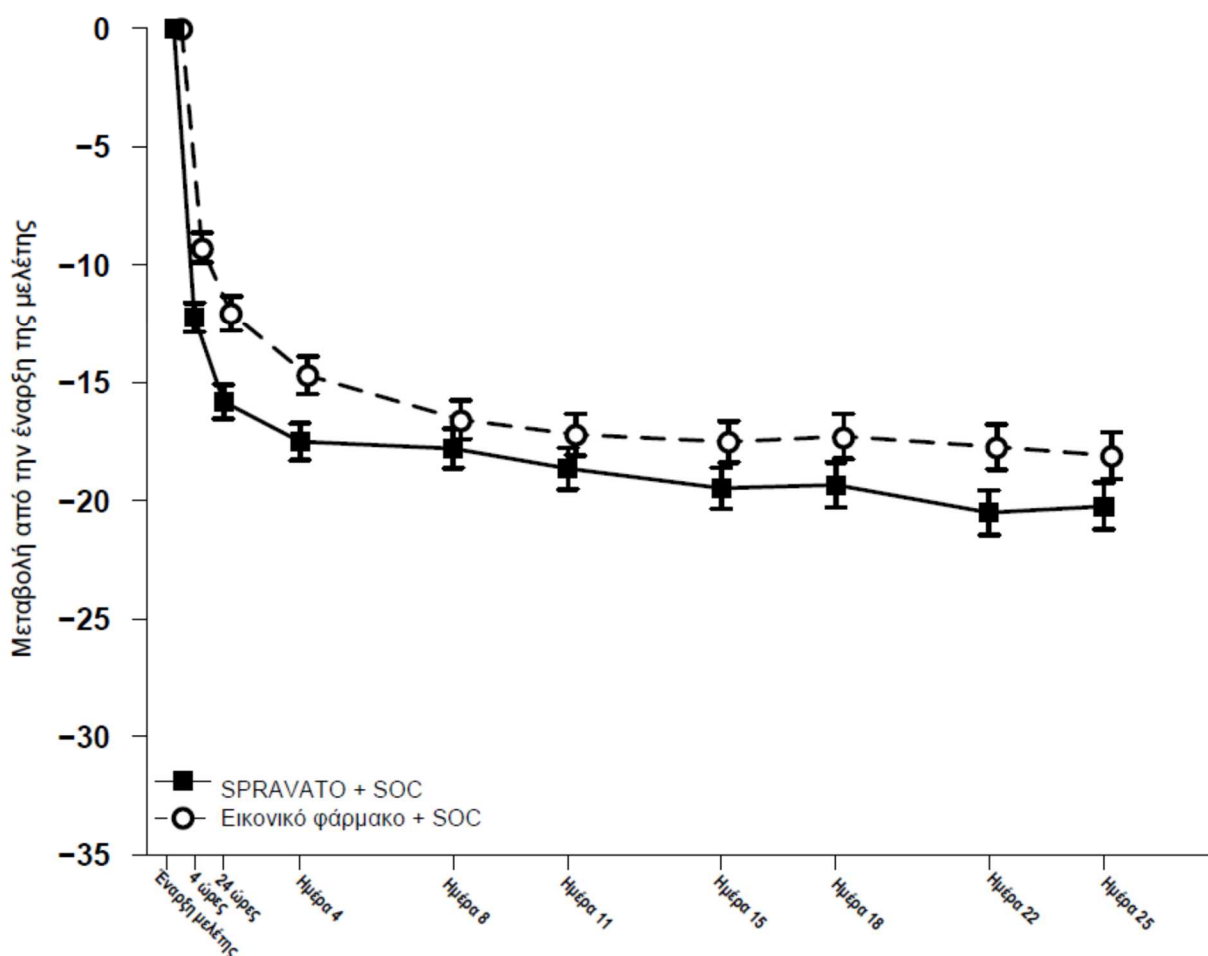
Οι διαφορές της θεραπείας (95% CI) στη μεταβολή στη συνολική βαθμολογία MADRS από την έναρξη της μελέτης έως την Ημέρα 2 (24 ώρες μετά την πρώτη δόση) μεταξύ της εσκεταμίνης + SOC και του εικονικού φαρμάκου + SOC ήταν -4,70 (-7,16, -2,24) για τον υποπληθυσμό που ανέφερε

προηγούμενη απόπειρα αυτοκτονίας (N=284) και -2,34 (-5,59, 0,91) για τον υποπληθυσμό που δεν ανέφερε προηγούμενη απόπειρα αυτοκτονίας (N=166).

Χρονική πορεία της ανταπόκρισης στη θεραπεία

Σε αμφότερες τις μελέτες SUI3001 και SUI3002, η διαφορά θεραπείας με εσκεταμίνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο παρατηρήθηκε ξεκινώντας από τις 4 ώρες. Μεταξύ των 4 ωρών και της Ημέρας 25, το τέλος της φάσης θεραπείας, αμφότερες οι ομάδες της εσκεταμίνης και του εικονικού φαρμάκου συνέχισαν να βελτιώνονται. Σε γενικές γραμμές, η διαφορά μεταξύ των ομάδων διατηρήθηκε αλλά δεν φάνηκε να αυξάνεται συναρτήσει του χρόνου έως την Ημέρα 25. Στην Εικόνα 3 απεικονίζεται η χρονική πορεία του κύριου μέτρου αποτελεσματικότητας που ήταν η μεταβολή στη συνολική βαθμολογία MADRS χρησιμοποιώντας συγκεντρωτικά δεδομένα από τις μελέτες SUI3001 και SUI3002.

Εικόνα 3: Μεταβολή μέσου όρου των ελάχιστων τετραγώνων από την έναρξη της μελέτης στη συνολική βαθμολογία MADRS συναρτήσει του χρόνου στις μελέτες SUI3001 και SUI3002* (συγκεντρωτικά δεδομένα, σύνολο ανάλυση της ασφάλειας) – ANCOVA BOCF



* Σημείωση: Σε αυτές τις μελέτες, μετά την πρώτη δόση, επιτράπη μία εφάπαξ μείωση της δόσης του Spravato στα 56 mg για ασθενείς με αδυναμία ανοχής της δόσης των 84 mg. Περίπου στο 16% των ασθενών πραγματοποιήθηκε μείωση της δοσολογίας του Spravato από 84 mg σε 56 mg δύο φορές την εβδομάδα.

Ποσοστά ύφεσης

Στις μελέτες Φάσης 3, το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ύφεση (συνολική βαθμολογία MADRS ≤ 12 σε οποιαδήποτε δεδομένη χρονική στιγμή κατά τη διάρκεια της μελέτης) ήταν υψηλότερο στην ομάδα της εσκεταμίνης + SOC σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου + SOC σε όλα τα χρονικά σημεία κατά τη φάση της διπλά τυφλής θεραπείας των 4 εβδομάδων (Πίνακας 13).

Πίνακας 13: Ασθενείς που πέτυχαν ύφεση της ΜΚΔ. Φάση διπλά τυφλή θεραπείας, ομάδα πλήρους ανάλυσης της αποτελεσματικότητας

	SUI3001		SUI3002		Συγκεντρωτικές μελέτες (SUI3001 και SUI3002)	
	Εικονικό φάρμακο + SOC 112	Spravato + SOC 112	Εικονικό φάρμακο + SOC 113	Spravato + SOC 114	Εικονικό φάρμακο + SOC 225	Spravato + SOC 226
Ημέρα 1, 4 ώρες μετά την πρώτη δόση Ασθενείς με ύφεση της ΜΚΔ	9 (8,0%)	12 (10,7%)	4 (3,5%)	12 (10,5%)	13 (5,8%)	24 (10,6%)
Ημέρα 2, 24 ώρες μετά την πρώτη δόση Ασθενείς με ύφεση της ΜΚΔ	10 (8,9%)	21 (18,8%)	12 (10,6%)	25 (21,9%)	22 (9,8%)	46 (20,4%)
Ημέρα 25 (προ της δόσης) Ασθενείς με ύφεση της ΜΚΔ	38 (33,9%)	46 (41,1%)	31 (27,4%)	49 (43,0%)	69 (30,7%)	95 (42,0%)
Ημέρα 25 (4 ώρες μετά τη δόση) Ασθενείς με ύφεση της ΜΚΔ	42 (37,5%)	60 (53,6%)	42 (37,2%)	54 (47,4%)	84 (37,3%)	114 (50,4%)

SOC = καθιερωμένη φροντίδα

Σημείωση: Η ύφεση βασίζεται σε συνολική βαθμολογία MADRS ≤ 12 . Οι συμμετέχοντες που δεν πληρούσαν αυτό το κριτήριο ή διέκοψαν τη θεραπεία πριν από το χρονικό σημείο για οποιονδήποτε λόγο δεν θεωρούνται ότι βρίσκονται σε ύφεση.

Επιδράσεις στην αυτοκτονικότητα

Συνολικά, οι ασθενείς και στις δύο ομάδες θεραπείας εμφάνισαν βελτίωση στη βαρύτητα της αυτοκτονικότητας, σύμφωνα με την αναθεωρημένη κλίμακα Κλινικής Σφαιρικής Εντύπωσης – Βαρύτητας της Αυτοκτονικότητας (CGI-SS-r) στο χρονικό σημείο των 24 ωρών, αν και δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας.

Η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα της εσκεταμίνης για την πρόληψη της αυτοκτονίας δεν έχει τεκμηριωθεί.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με Spravato σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της δόσης εσκεταμίνης των 84 mg χορηγούμενης ως ρινικό εκνέφωμα είναι περίπου 48%.

Η εσκεταμίνη απορροφάται ταχέως από τον ρινικό βλεννογόνο μετά από ρινική χορήγηση και μπορεί να μετρηθεί στο πλάσμα εντός 7 λεπτών μετά από δόση 28 mg. Ο χρόνος έως την επίτευξη της

μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα (t_{max}) είναι τυπικά 20 έως 40 λεπτά μετά το τελευταίο ρινικό ψεκασμό της θεραπευτικής συνεδρίας (βλ. παράγραφο 4.2).

Δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις της μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα (C_{max}) και της περιοχής κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης πλάσματος-χρόνου (AUC_{∞}) του ρινικού εκνεφώματος εσκεταμίνης προκλήθηκαν με δόσεις των 28 mg, 56 mg και 84 mg.

Το προφίλ φαρμακοκινητικής της εσκεταμίνης είναι παρόμοιο μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης και επαναλαμβανόμενων δόσεων, χωρίς να παρατηρείται συσσώρευση στο πλάσμα όταν η εσκεταμίνη χορηγείται δύο φορές την εβδομάδα.

Κατανομή

Ο μέσος όγκος κατανομής της εσκεταμίνης σε σταθεροποιημένη κατάσταση μετά από ενδοφλέβια χορήγηση είναι 709 L.

Το ποσοστό της συνολικής συγκέντρωσης εσκεταμίνης που δεσμεύεται σε πρωτεΐνες στο ανθρώπινο πλάσμα είναι κατά μέσο όρο 43 έως 45%. Ο βαθμός στον οποίο η εσκεταμίνη δεσμεύεται σε πρωτεΐνες του πλάσματος δεν εξαρτάται από την ηπατική ή νεφρική λειτουργία.

Η εσκεταμίνη δεν είναι υπόστρωμα των μεταφορέων της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp, πρωτεΐνη αντίστασης σε πολλαπλά φάρμακα 1), της πρωτεΐνης αντίστασης στον καρκίνο του μαστού (BCRP) ή του μεταφορέα οργανικών ανιόντων (OATP) 1B1 ή του OATP1B3. Η εσκεταμίνη δεν αναστέλλει αυτούς τους μεταφορείς ή τους μεταφορείς εξώθησης πολλαπλών φαρμάκων και τοξινών 1 (MATE1) και MATE2-K ή τους μεταφορείς οργανικών κατιόντων 2 (OCT2), OAT1 ή OAT3.

Βιομετασχηματισμός

Η εσκεταμίνη μεταβολίζεται εκτενώς στο ήπαρ. Η κύρια οδός μεταβολισμού της εσκεταμίνης στα μικροσωμάτια του ανθρώπινου ήπατος είναι η N-απομεθυλίωση προς σχηματισμό νορεσκεταμίνης. Τα κύρια ένζυμα του κυτοχρώματος P450 (CYP) που ευθύνονται για τη N-απομεθυλίωση της εσκεταμίνης είναι τα CYP2B6 και CYP3A4. Άλλα ένζυμα του CYP, συμπεριλαμβανομένων των CYP2C19 και CYP2C9, συμβάλλουν σε πολύ μικρότερο βαθμό. Στη συνέχεια η νορεσκεταμίνη μεταβολίζεται μέσω οδών που εξαρτώνται από το CYP σε άλλους μεταβολίτες, μερικοί από τους οποίους υφίστανται γλυκουρονιδίωση.

Αποβολή

Η μέση κάθαρση της εσκεταμίνης χορηγούμενης δια της ενδοφλέβιας οδού ήταν περίπου 89 l/ώρα. Μετά την επίτευξη της C_{max} κατόπιν ρινικής χορήγησης, οι συγκεντρώσεις της εσκεταμίνης στο πλάσμα μειώθηκαν ταχέως κατά τις πρώτες ώρες και στη συνέχεια πιο σταδιακά. Η μέση τελική ημίσεια ζωή μετά τη χορήγηση ως ρινικό εκνέφωμα κυμαινόταν γενικά από 7 έως 12 ώρες.

Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση ραδιοσημασμένης εσκεταμίνης, περίπου 78% και 2% της χορηγηθείσας ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα ούρα και στα κόπρανα, αντίστοιχα. Μετά τη χορήγηση ραδιοσημασμένης εσκεταμίνης από στόματος, περίπου 86% και 2% της χορηγηθείσας ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα ούρα και στα κόπρανα, αντίστοιχα. Η ανακτηθείσα ραδιενέργεια αποτελείτο κυρίως από μεταβολίτες της εσκεταμίνης. Για την ενδοφλέβια και την από στόματος χορήγηση, < 1% της δόσης αποβλήθηκε στα ούρα ως αμετάβλητο φάρμακο.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η έκθεση στην εσκεταμίνη αυξάνεται με τη δόση από τα 28 mg έως τα 84 mg. Η αύξηση των τιμών C_{max} και AUC ήταν λιγότερο από ανάλογη της δόσης μεταξύ των 28 mg και 56 mg ή 84 mg, αλλά ήταν σχεδόν ανάλογη προς τη δόση μεταξύ των 56 mg και 84 mg.

Αλληλεπιδράσεις

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην εσκεταμίνη

Αναστολείς ηπατικών ενζύμων

Η προκαταρκτική θεραπεία υγιών ατόμων με από στόματος χορηγούμενη τικλοπιδίνη, έναν αναστολέα της δραστηριότητας του ηπατικού ενζύμου CYP2B6, (250 mg δύο φορές την ημέρα για 9 ημέρες πριν και κατά την ημέρα χορήγησης της εσκεταμίνης) δεν είχε καμία επίδραση στη C_{max} της εσκεταμίνης όταν χορηγήθηκε ως ρινικό εκνέφωμα. Η AUC_{∞} της εσκεταμίνης αυξήθηκε περίπου κατά 29%. Η τελική ημίσεια ζωής της εσκεταμίνης δεν επηρεάστηκε από την προκαταρκτική θεραπεία με τικλοπιδίνη.

Η προκαταρκτική θεραπεία με από στόματος χορηγούμενη κλαριθρομυκίνη, έναν αναστολέα της δραστηριότητας του ηπατικού ενζύμου CYP3A4 (500 mg δύο φορές την ημέρα για 3 ημέρες πριν και κατά την ημέρα χορήγησης της εσκεταμίνης), αύξησε τις μέσες τιμές C_{max} και AUC_{∞} της ρινικά χορηγούμενης εσκεταμίνης κατά περίπου 11% και 4%, αντιστοίχως. Η τελική ημίσεια ζωής της εσκεταμίνης δεν επηρεάστηκε από την προκαταρκτική θεραπεία με κλαριθρομυκίνη.

Επαγωγείς ηπατικών ενζύμων

Η προκαταρκτική θεραπεία με από στόματος χορηγούμενη ριφαμπικίνη, έναν ισχυρό επαγωγέα της δραστηριότητας πολλών ηπατικών ενζύμων του CYP, όπως είναι τα CYP3A4 και CYP2B6, (600 mg ημερησίως για 5 ημέρες πριν από τη χορήγηση εσκεταμίνης) μείωσε τις μέσες τιμές C_{max} και AUC_{∞} της εσκεταμίνης όταν χορηγήθηκε ως ρινικό εκνέφωμα, κατά περίπου 17% και 28%, αντιστοίχως.

Άλλα ρινικά εκνεφώματα

Η προκαταρκτική θεραπεία ατόμων με ιστορικό αλλεργικής ρινίτιδας που είχαν προηγουμένως εκτεθεί σε γύρη από αγρωστώδη με οξυμεταζολίνη χορηγούμενη ως ρινικό εκνέφωμα (2 ψεκασμοί διαλύματος 0,05% που χορηγήθηκαν 1 ώρα πριν από τη ρινική χορήγηση εσκεταμίνης) είχε μικρή επίδραση στη φαρμακοκινητική της εσκεταμίνης.

Η προκαταρκτική θεραπεία υγιών ατόμων με ρινική χορήγηση φουροϊκής μομεταζόνης (200 mcg ημερησίως για 2 εβδομάδες, με χορήγηση της τελευταίας δόσης φουροϊκής μομεταζόνης 1 ώρα πριν από τη ρινική χορήγηση εσκεταμίνης) είχε μικρή επίδραση στη φαρμακοκινητική της εσκεταμίνης.

Επίδραση της εσκεταμίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η ρινική χορήγηση 84 mg εσκεταμίνης δύο φορές την εβδομάδα για 2 εβδομάδες μείωσε τη μέση AUC_{∞} στο πλάσμα της από στόματος χορηγούμενης μιδαζολάμης (εφάπαξ δόση 6 mg), ενός υποστρώματος του ηπατικού ενζύμου CYP3A4, κατά περίπου 16%.

Η ρινική χορήγηση 84 mg εσκεταμίνης δύο φορές την εβδομάδα για 2 εβδομάδες δεν επηρέασε τη μέση AUC στο πλάσμα της από στόματος χορηγούμενης βουπροπιόνης (εφάπαξ δόση 150 mg), ενός υποστρώματος του ηπατικού CYP2B6.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)

Συγκρίθηκε η φαρμακοκινητική της εσκεταμίνης όταν χορηγείται ως ρινικό εκνέφωμα ανάμεσα σε ηλικιωμένα, αλλά κατά τα άλλα υγιή άτομα, και νεότερους υγιείς ενήλικες. Οι μέσες τιμές C_{max} και AUC_{∞} της εσκεταμίνης που επιτεύχθηκαν με δόση 28 mg ήταν υψηλότερες κατά 21% και 18%, αντίστοιχα, στα ηλικιωμένα άτομα (εύρος ηλικίας 65 έως 81 έτη) έναντι των νεότερων ενήλικων ατόμων (εύρος ηλικίας 22 έως 50 έτη). Οι μέσες τιμές C_{max} και AUC_{∞} της εσκεταμίνης που επιτεύχθηκαν με δόση 84 mg ήταν υψηλότερες κατά 67% και 38% στα ηλικιωμένα άτομα (εύρος ηλικίας 75 έως 85 έτη) έναντι των νεότερων ενήλικων ατόμων (εύρος ηλικίας 24 έως 54 έτη). Η τελική ημίσεια ζωής της εσκεταμίνης ήταν παρόμοια στα ηλικιωμένα και στα νεότερα ενήλικα άτομα (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε σχέση με τα άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης [CL_{CR}], 88 έως 140 ml/min), η C_{max} της εσκεταμίνης ήταν κατά μέσο όρο 20 έως 26% υψηλότερη σε άτομα με ήπια (CL_{CR} , 58 έως 77 ml/min), μέτρια (CL_{CR} , 30 έως 47 ml/min) ή σοβαρή (CL_{CR} , 5 έως 28 ml/min, όχι υπό αιμοκάθαρση) νεφρική δυσλειτουργία μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης 28 mg ρινικού εκνεφώματος εσκεταμίνης. Η AUC_{∞} ήταν κατά 13 έως 36% υψηλότερη στα άτομα με ήπια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με τη χορήγηση εσκεταμίνης ως ρινικό εκνέφωμα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η C_{max} και η AUC_{∞} της εσκεταμίνης που επιτεύχθηκαν με δόσεις 28 mg ήταν παρόμοιες ανάμεσα σε άτομα με ηπατική δυσλειτουργία κατηγορίας A κατά Child-Pugh (ήπια) και υγιή άτομα. Η C_{max} και η AUC_{∞} της εσκεταμίνης ήταν υψηλότερες κατά 8% και 103%, αντίστοιχα, σε άτομα με ηπατική δυσλειτουργία κατηγορίας B κατά Child-Pugh (μέτρια) σε σχέση με υγιή άτομα.

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με την εσκεταμίνη χορηγούμενη ως ρινικό εκνέφωμα σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία κατηγορίας C κατά Child-Pugh (σοβαρή) (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Φυλή

Η φαρμακοκινητική του ρινικού εκνεφώματος εσκεταμίνης συγκρίθηκε ανάμεσα σε υγιείς Ασιάτες και Καυκάσιους. Οι μέσες τιμές C_{max} και AUC_{∞} της εσκεταμίνης στο πλάσμα που επιτεύχθηκαν με εφάπαξ δόση εσκεταμίνης 56 mg ήταν υψηλότερες περίπου κατά 14% και 33%, αντίστοιχα, σε Κινέζους σε σχέση με τους Καυκάσιους. Κατά μέσο όρο, η C_{max} της εσκεταμίνης ήταν κατά 10% χαμηλότερη και η AUC_{∞} ήταν κατά 17% υψηλότερη σε Κορεάτες σε σχέση με τους Καυκάσιους. Διεξήχθη μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού που περιελάμβανε Ιάπωνες ασθενείς με ανθεκτική στη θεραπεία κατάθλιψη, επιπρόσθετα με υγιείς Ιάπωνες. Με βάση αυτήν την ανάλυση, για μια χορηγούμενη δόση, οι C_{max} και AUC_{24h} της εσκεταμίνης στο πλάσμα σε Ιάπωνες ήταν περίπου 20% υψηλότερες σε σχέση με τους μη Ασιάτες. Η μέση τελική ημίσεια ζωής της εσκεταμίνης στο πλάσμα Ασιατών κυμαινόταν από 7,1 έως 8,9 ώρες, ενώ ήταν 6,8 ώρες σε Καυκάσιους.

Φύλο και σωματικό βάρος

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική του ρινικού εκνεφώματος εσκεταμίνης ως προς το φύλο και το συνολικό σωματικό βάρος (> 39 έως 170 kg) βάσει ανάλυσης PK πληθυσμού.

Αλλεργική ρινίτιδα

Η φαρμακοκινητική μίας εφάπαξ δόσης ρινικού εκνεφώματος εσκεταμίνης 56 mg ήταν παρόμοια σε άτομα με αλλεργική ρινίτιδα που είχαν εκτεθεί σε γύρη από αγρωστώδη έναντι υγιών ατόμων.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, νευροτοξικότητας, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης. Μελέτες σε ζώα με εσκεταμίνη κατέδειξαν ευρήματα αναπτυξιακής νευροτοξικότητας. Η πιθανότητα να έχει η εσκεταμίνη νευροτοξικές επιδράσεις στα αναπτυσσόμενα έμβρυα δεν μπορεί να αποκλειστεί (βλ. παράγραφο 4.6).

Γονοτοξικότητα

Η εσκεταμίνη δεν είχε μεταλλαξιογόνο δράση με ή χωρίς μεταβολική ενεργοποίηση στη δοκιμασία Ames. Γονοτοξικές επιδράσεις με εσκεταμίνη παρατηρήθηκαν σε μία *in vitro* μικροπυρηνική δοκιμασία ελέγχου επί παρουσίας μεταβολικής ενεργοποίησης. Ωστόσο, η ενδοφλεβίως χορηγούμενη εσκεταμίνη δεν είχε γονοτοξικές ιδιότητες σε μία *in vivo* μικροπυρηνική δοκιμασία μυελού των οστών σε αρουραίους και σε μία *in vivo* δοκιμασία Comet σε ηπατικά κύτταρα αρουραίου.

Τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα

Σε μια μελέτη τοξικότητας στην ανάπτυξη του εμβρύου-κυήματος με ρινική χορήγηση κεταμίνης σε αρουραίους, οι απόγονοι δεν επηρεάστηκαν δυσμενώς επί παρουσίας μητρικής τοξικότητας με δόσεις που οδήγησαν σε έκθεση έως και 6 φορές υψηλότερη από την έκθεση στον άνθρωπο, βάσει των τιμών της AUC. Σε μια μελέτη τοξικότητας στην ανάπτυξη του εμβρύου-κυήματος με ρινική χορήγηση κεταμίνης σε κουνέλια, παρατηρήθηκαν σκελετικές δυσμορφίες και το σωματικό βάρος του κυήματος μειώθηκε με δόσεις τοξικές για τη μητέρα. Η έκθεση στα κουνέλια ήταν της τάξης της έκθεσης στον άνθρωπο βάσει των τιμών της AUC.

Δημοσιευμένες μελέτες σε ζώα (που περιλάμβαναν πρωτεύοντα) με δόσεις που οδηγούν σε ελαφριά έως μέτρια αναισθησία δείχνουν ότι η χρήση αναισθητικών παραγόντων στη διάρκεια της περιόδου ταχείας ανάπτυξης του εγκεφάλου ή συναπτογένεσης οδηγεί σε απώλεια κυττάρων στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο, η οποία μπορεί να σχετιστεί με παρατεταμένες γνωστικές ανεπάρκειες. Η κλινική σημασία αυτών των μη κλινικών ευρημάτων δεν είναι γνωστή.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κιτρικό οξύ μονοϋδρικό
Αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας
Νατρίου υδροξείδιο (για ρύθμιση του pH)
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιαλίδιο από γυαλί τύπου I με πώμα από ελαστικό χλωροβουτύλιο. Το προγεμισμένο και σφραγισμένο φιαλίδιο είναι προσαρτημένο σε μια συσκευή ρινικού εκνεφώματος που ενεργοποιείται χειροκίνητα. Η συσκευή παρέχει δύο ψεκασμούς.

Σε κάθε συσκευασία, κάθε συσκευή ρινικού εκνεφώματος είναι συσκευασμένη ξεχωριστά σε σφραγισμένη κυψέλη.

Συσκευασίες 1, 2, 3 ή 6 συσκευών ρινικού εκνεφώματος και σε πολυσυσκευασίες που περιέχουν 12 (4 συσκευασίες των 3) ή 24 (8 συσκευασίες των 3) συσκευές ρινικού εκνεφώματος.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε χρησιμοποιήσιμο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1410/001 (1 περιέκτης εκνεφώματος)
EU/1/19/1410/002 (2 περιέκτες εκνεφώματος)
EU/1/19/1410/003 (3 περιέκτες εκνεφώματος)
EU/1/19/1410/004 (6 περιέκτες εκνεφώματος)
EU/1/19/1410/005 (24 περιέκτες εκνεφώματος)
EU/1/19/1410/006 (12 περιέκτες εκνεφώματος)

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 18 Δεκεμβρίου 2019
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 22 Αυγούστου 2024

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Βέλγιο

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ειδική και περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ο Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ο Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ο Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου

Πριν από την κυκλοφορία του Spravato σε κάθε Κράτος Μέλος (ΚΜ), ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα πρέπει να συμφωνήσει με την Εθνική Αρμόδια Αρχή (ΕΑΑ) σχετικά με το περιεχόμενο και τη μορφή **των εκπαιδευτικών υλικών (ΕΥ) και του προγράμματος ελεγχόμενης πρόσβασης (ΠΕΠ)**, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των τρόπων διανομής και οποιωνδήποτε άλλων πτυχών του προγράμματος.

Ο ΚΑΚ θα πρέπει να διασφαλίσει ότι σε κάθε Κράτος Μέλος στο οποίο κυκλοφορεί το Spravato εφαρμόζεται ένα πρόγραμμα ελεγχόμενης πρόσβασης προκειμένου να αποφευχθεί / ελαχιστοποιηθεί ο σημαντικός αναγνωρισμένος κίνδυνος της κατάχρησης του φαρμάκου.

Το Spravato προορίζεται για αυτό-χορήγηση από τον ασθενή υπό την άμεση επίβλεψη Επαγγελματία Υγείας και θα πρέπει να διανέμεται στις δομές παροχής υπηρεσιών υγείας όπου θα πραγματοποιείται

η χορήγηση, ως αυτές έχουν συμφωνηθεί σε επίπεδο Κράτους Μέλους, βάσει των τοπικών νομικών απαιτήσεων και/ή των τοπικών συστημάτων παροχής υπηρεσιών υγείας. Όταν η χορήγηση προορίζεται για εξωτερικούς ασθενείς, θα πρέπει να περιορίζεται σε περιβάλλον όπου ο ασθενής παρακολουθείται κατάλληλα.

Το Spravato μπορεί να προκαλέσει παροδική καταστολή, διάσχιση και διαταραχές της αντίληψης και /ή αυξημένη αρτηριακή πίεση. Συνεπώς, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται από έναν Επαγγελματία Υγείας κατά τη διάρκεια και μετά από κάθε συνεδρία θεραπείας, συμπεριλαμβανομένης μίας αξιολόγησης προκειμένου να προσδιοριστεί πότε ο ασθενής θεωρείται κλινικά σταθερός και έτοιμος να αποχωρήσει από τη δομή υγειονομικής περίθαλψης. Σε ασθενείς με κλινικά σημαντικές ή μη σταθεροποιημένες καρδιαγγειακές ή αναπνευστικές παθήσεις, το Spravato θα πρέπει να χορηγείται σε περιβάλλον όπου κατάλληλος εξοπλισμός ανάνηψης και επαγγελματίες υγείας εκπαιδευμένοι σε καρδιοαναπνευστική ανάνηψη είναι διαθέσιμοι.

Τα ακόλουθα Εκπαιδευτικά Υλικά θα πρέπει να παρέχονται στους Επαγγελματίες Υγείας (και η παραλαβή τους να καταγράφεται)

- **Ο Οδηγός για Επαγγελματίες Υγείας**, ο οποίος έχει στόχο την ενημέρωση για τους κινδύνους των παροδικών καταστάσεων διάσχισης και διαταραχών της αντίληψης, της κατάχρησης του φαρμάκου, των διαταραχών της συνείδησης και της αυξημένης αρτηριακής πίεσης, θα πρέπει να εμπεριέχει επαρκή αναφορά στην ασφάλεια του ασθενή και να επισημαίνει ότι:
 - Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κατάλληλα μετά τη χορήγηση του Spravato έως ότου θεωρηθούν κλινικά σταθεροί προκειμένου να αποχωρήσουν από τη δομή υγειονομικής περίθαλψης
 - Σε ασθενείς με κλινικά σημαντικές ή μη σταθεροποιημένες καρδιαγγειακές ή αναπνευστικές παθήσεις, το Spravato θα πρέπει να χορηγείται σε κλινικό περιβάλλον όπου είναι διαθέσιμα εξοπλισμός καρδιοαναπνευστικής ανάνηψης και προσωπικό εκπαιδευμένο σε καρδιοαναπνευστική ανάνηψη
 - Λόγω του πιθανού κινδύνου καρδιακών ανεπιθύμητων ενεργειών, η αρτηριακή πίεση του ασθενή θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά πριν και μετά τη λήψη του Spravato
- Η «Λίστα ελέγχου για Επαγγελματίες Υγείας» (αποτελεί τμήμα του Οδηγού για Επαγγελματίες Υγείας): ο στόχος αυτού του εκπαιδευτικού υλικού είναι να βοηθήσει τους Επαγγελματίες Υγείας να αξιολογήσουν πότε μετά τη χορήγηση του Spravato, ένας ασθενής κρίνεται σταθερός και μπορεί με ασφάλεια να του επιτραπεί να αποχωρήσει από την κλινική / δομή όπου χορηγήθηκε το Spravato.

Τα ακόλουθα Εκπαιδευτικά Υλικά θα πρέπει να παρέχονται στους ασθενείς:

- **Ο οδηγός για ασθενείς**, ο οποίος έχει στόχο την ενημέρωση για τους κινδύνους των παροδικών καταστάσεων διάσχισης και διαταραχών της αντίληψης, της κατάχρησης του φαρμάκου, των διαταραχών της συνείδησης και της αυξημένης αρτηριακής πίεσης. Ο σκοπός αυτού του εκπαιδευτικού υλικού είναι να παρέχει πληροφορίες σχετικά με:
 - Ποιες ανεπιθύμητες ενέργειες αναμένονται μετά τη χορήγηση του Spravato και πώς να ελαχιστοποιηθούν αυτές οι επιδράσεις
 - Παράγοντες/ομάδες κινδύνου / σημεία κατάχρησης και εξάρτησης, τα οποία θα πρέπει τακτικά να αξιολογούνται και να παρακολουθούνται
 - Τη διαδικασία για την ενδορινική χορήγηση του Spravato, συμπεριλαμβανομένης της προετοιμασίας (νηστεία για 2 ώρες, όχι κατανάλωση υγρών για 30 λεπτά) και της παρακολούθησης του ασθενή

Ο οδηγός για τους ασθενείς έχει επίσης ως στόχο να αυξήσει την ενημέρωση σχετικά με:

- Τα βήματα για την αυτό-χορήγηση του Spravato υπό την άμεση επίβλεψη Επαγγελματία Υγείας
- Την παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης πριν και μετά τη χορήγηση της δόσης του Spravato
- Την απαίτηση για επίβλεψη από επαγγελματία υγείας, και την ανάγκη για παρακολούθηση μετά τη χορήγηση της δόσης έως ότου ο επαγγελματίας υγείας να επιβεβαιώσει ότι ο ασθενής είναι κλινικά σταθερός και του επιτρέπεται να αποχωρήσει από την κλινική / δομή όπου χορηγήθηκε το Spravato
- Την επίδραση του Spravato στην ικανότητα του ασθενούς για οδήγηση ή χειρισμό μηχανημάτων

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΚΟΥΤΙ (για 1 και 6 συσκευές ρινικού εκνεφώματος)****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Spravato 28 mg ρινικό εκνέφωμα, διάλυμα
εσκεταμίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε συσκευή ρινικού εκνεφώματος περιέχει υδροχλωρική εσκεταμίνη που αντιστοιχεί σε 28 mg εσκεταμίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: Κιτρικό οξύ μονοϋδρικό, αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας, νατρίου υδροξειδίου, ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ρινικό εκνέφωμα, διάλυμα

1 συσκευή ρινικού εκνεφώματος
6 συσκευές ρινικού εκνεφώματος

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Ρινική χρήση
Μην ενεργοποιείτε ή δοκιμάζετε τη συσκευή πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1410/001 (1 περιέκτης εκνεφώματος)
EU/1/19/1410/004 (6 περιέκτες εκνεφώματος)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

spravato

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΚΟΥΤΙ (για 2 και 3 συσκευές ρινικού εκνεφώματος)****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Spravato 28 mg ρινικό εκνέφωμα, διάλυμα
εσκεταμίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε συσκευή ρινικού εκνεφώματος περιέχει υδροχλωρική εσκεταμίνη που αντιστοιχεί σε 28 mg εσκεταμίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: Κιτρικό οξύ μονοϋδρικό, αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας, νατρίου υδροξείδιο, ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ρινικό εκνέφωμα, διάλυμα

2 συσκευές ρινικού εκνεφώματος

3 συσκευές ρινικού εκνεφώματος

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Ρινική χρήση

Μην ενεργοποιείτε ή δοκιμάζετε τη συσκευή πριν από τη χρήση.

Συσκευασία 56 mg = 2 συσκευές ρινικού εκνεφώματος

Συσκευασία 84 mg = 3 συσκευές ρινικού εκνεφώματος

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1410/002 (2 περιέκτες εκνεφώματος)
EU/1/19/1410/003 (3 περιέκτες εκνεφώματος)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

spravato

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN

NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΕΣ (BLISTER)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Spravato 28 mg ρινικό εκνέφωμα, διάλυμα
εσκεταμίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Janssen-Cilag International NV

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΟΝΑΔΕΣ ΤΗΣ ΜΙΚΡΗΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΟΥΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ

ΕΤΙΚΕΤΑ ΡΙΝΙΚΟΥ ΕΚΝΕΦΩΜΑΤΟΣ/ΣΥΣΚΕΥΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Spravato 28 mg ρινικό εκνέφωμα, διάλυμα
εσκεταμίνη
ρινική χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

28 mg

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ (για 3 συσκευές ρινικού εκνεφώματος) ΩΣ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ / ΜΕΡΟΣ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ (ΧΩΡΙΣ BLUE BOX)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

Spravato 28 mg ρινικό εκνέφωμα, διάλυμα
εσκεταμίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε συσκευή ρινικού εκνεφώματος περιέχει υδροχλωρική εσκεταμίνη που αντιστοιχεί σε 28 mg εσκεταμίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: Κιτρικό οξύ μονοϋδρικό, αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας, νατρίου υδροξειδίο, ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Ρινικό εκνέφωμα, διάλυμα

3 συσκευές ρινικού εκνεφώματος
Μέρος πολυσυσκευασίας, δεν μπορεί να πωληθεί ξεχωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
ρινική χρήση
Μην ενεργοποιείτε ή δοκιμάζετε τη συσκευή πριν από τη χρήση.

Συσκευασία 84 mg = 3 συσκευές ρινικού εκνεφώματος

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

spravato

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

**ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΠΟΥ ΑΠΟΤΕΛΟΥΝΤΑΙ ΑΠΟ 12 ΣΥΣΚΕΥΕΣ ΡΙΝΙΚΟΥ ΕΚΝΕΦΩΜΑΤΟΣ (4 συσκευασίες 3 συσκευών ρινικού εκνεφώματος) ή 24 ΣΥΣΚΕΥΕΣ ΡΙΝΙΚΟΥ ΕΚΝΕΦΩΜΑΤΟΣ (8 συσκευασίες 3 συσκευών ρινικού εκνεφώματος)
ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ BLUE BOX**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

Spravato 28 mg ρινικό εκνέφωμα, διάλυμα
εσκεταμίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε συσκευή ρινικού εκνεφώματος περιέχει υδροχλωρική εσκεταμίνη που αντιστοιχεί σε 28 mg εσκεταμίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: Κιτρικό οξύ μονοϋδρικό, αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας, νατρίου υδροξείδιο, ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Ρινικό εκνέφωμα, διάλυμα

Πολυσυσκευασία: 24 (8 συσκευασίες των 3) συσκευές ρινικού εκνεφώματος
Πολυσυσκευασία: 12 (4 συσκευασίες των 3) συσκευές ρινικού εκνεφώματος

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
ρινική χρήση

Μην ενεργοποιείτε ή δοκιμάζετε τη συσκευή πριν από τη χρήση.

Συσκευασία 84 mg = 3 συσκευές ρινικού εκνεφώματος

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1410/005 (8 συσκευασίες, η κάθε μία περιέχει 3 περιέκτες εκνεφώματος)
EU/1/19/1410/006 (4 συσκευασίες, η κάθε μία περιέχει 3 περιέκτες εκνεφώματος)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE****17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Spravato 28 mg ρινικό εκνέφωμα, διάλυμα εσκεταμίνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Spravato και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Spravato
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Spravato
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Spravato
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Spravato και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Spravato

Το Spravato περιέχει τη δραστική ουσία εσκεταμίνη. Η ουσία αυτή ανήκει σε μία κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται αντικαταθλιπτικά και αυτό το φάρμακο σας χορηγήθηκε για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης.

Ποια είναι η χρήση του Spravato

Το Spravato χρησιμοποιείται σε ενήλικες για τη μείωση των συμπτωμάτων κατάθλιψης, όπως, το αίσθημα θλίψης, άγχους ή αναξιοσύνης, οι δυσκολίες στον ύπνο, η αλλαγή της όρεξης, η απώλεια του ενδιαφέροντος για αγαπημένες δραστηριότητες και το αίσθημα επιβράδυνσης. Χορηγείται, μαζί με άλλο ένα αντικαταθλιπτικό, εάν έχετε δοκιμάσει τουλάχιστον 2 άλλα αντικαταθλιπτικά φάρμακα αλλά δεν βοήθησαν.

Το Spravato χρησιμοποιείται επίσης σε ενήλικες για την ταχεία μείωση των συμπτωμάτων της κατάθλιψης σε περίπτωση που απαιτείται άμεση θεραπεία (επίσης γνωστή ως ψυχιατρικό επείγον περιστατικό).

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Spravato

Μην χρησιμοποιήσετε το Spravato

- σε περίπτωση αλλεργίας στην εσκεταμίνη, σε ένα παρόμοιο φάρμακο που ονομάζεται κεταμίνη το οποίο χρησιμοποιείται ως αναισθητικό, ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν είχατε ποτέ ορισμένες παθήσεις, όπως:
 - ανεύρυσμα (ένα αδύνατο σημείο στο τοίχωμα ενός αιμοφόρου αγγείου όπου το αγγείο παρουσιάζει διεύρυνση ή εξόγκωμα)
 - αιμορραγία στον εγκέφαλο
- εάν υποστήκατε πρόσφατα καρδιακή προσβολή (εντός 6 εβδομάδων)
Αυτό συμβαίνει επειδή το Spravato μπορεί να προκαλέσει προσωρινή αύξηση της αρτηριακής πίεσης, η οποία ενδέχεται να οδηγήσει σε σοβαρές επιπλοκές σε αυτές τις καταστάσεις

Μην χρησιμοποιήσετε το Spravato εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για εσάς. Εάν δεν είστε βέβαιοι, απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Spravato – ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν μπορείτε να χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο ή όχι.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Spravato εάν έχετε:

- πρόβλημα με την καρδιά σας το οποίο δεν ελέγχεται επαρκώς όπως: ανεπαρκής ροή αίματος στα αιμοφόρα αγγεία της καρδιάς, συχνά μαζί με πόνο στο θώρακα (όπως στηθάγχη), υψηλή αρτηριακή πίεση, βαλβιδοπάθεια ή καρδιακή ανεπάρκεια
- είχατε ποτέ προβλήματα με την αιμάτωση του εγκεφάλου (όπως αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο)
- είχατε ποτέ προβλήματα με κατάχρηση φαρμάκων – συνταγογραφούμενα φάρμακα ή παράνομες ουσίες
- είχατε ποτέ μία κατάσταση που ονομάζεται ψύχωση - όπου πιστεύετε σε πράγματα που δεν είναι αληθινά (παραληρητικές ιδέες) ή βλέπετε, αισθάνεστε ή ακούτε πράγματα που δεν υπάρχουν (ψευδαισθήσεις)
- είχατε ποτέ μία κατάσταση που ονομάζεται διπολική διαταραχή, ή συμπτώματα μανίας (κατά την οποία γίνεστε υπερδραστήριοι ή υπερδιεγερμένοι)
- είχατε ποτέ υπερλειτουργικό θυρεοειδή αδένα που δεν αντιμετωπίζεται επαρκώς (υπερθυρεοειδισμός)
- είχατε ποτέ προβλήματα με τους πνεύμονες που προκαλούν δυσχέρεια αναπνοής (πνευμονική ανεπάρκεια), συμπεριλαμβανομένης Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ)
- υπνική άπνοια και είστε εξαιρετικά υπέρβαροι
- είχατε ποτέ αργούς ή γρήγορους καρδιακούς κτύπους που προκαλούν δύσπνοια, αίσθημα παλμών ή δυσφορία στον θώρακα, τάση για λιποθυμία ή λιποθυμία
- είχατε σοβαρό τραύμα στο κεφάλι ή σοβαρά προβλήματα που επηρεάζουν τον εγκέφαλο, κυρίως όταν υπάρχει αυξημένη πίεση στον εγκέφαλο
- σοβαρά ηπατικά προβλήματα.

Αν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς (ή αν δεν είστε σίγουροι), απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Spravato. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει αν πρέπει να χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο.

Επιδείνωση της κατάθλιψης

Ενημερώστε τον γιατρό σας ή μεταβείτε αμέσως στο πλησιέστερο νοσοκομείο εάν οποιαδήποτε στιγμή σκεφτήκατε να βλάψετε τον εαυτό σας ή να αυτοκτονήσετε.

Μπορεί να σας φανεί χρήσιμο να μιλήσετε σε ένα συγγενή ή έναν στενό φίλο εάν έχετε κατάθλιψη και να τους ρωτήσετε εάν πιστεύουν ότι η κατάθλιψή σας χειροτερεύει ή εάν ανησυχούν για τη συμπεριφορά σας. Μπορείτε να τους ζητήσετε να διαβάσουν αυτό το φύλλο οδηγιών.

Αρτηριακή πίεση

Το Spravato μπορεί να αυξήσει την αρτηριακή σας πίεση για περίπου 1 έως 2 ώρες μετά τη χρήση του και για το λόγο αυτό η αρτηριακή σας πίεση θα μετράται πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε το Spravato και αφότου το χρησιμοποιήσετε.

Εάν η αρτηριακή σας πίεση είναι υψηλή πριν από τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν θα ξεκινήσετε τη λήψη του φαρμάκου ή θα περιμένετε έως ότου η αρτηριακή σας πίεση είναι χαμηλότερη. Εάν η αρτηριακή σας πίεση αυξηθεί μετά τη χρήση αυτού του φαρμάκου και παραμένει υψηλή για περισσότερο από λίγες ώρες, μπορεί να χρειαστεί να κάνετε περισσότερες εξετάσεις.

Αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει προσωρινή αύξηση της αρτηριακής πίεσης μετά τη λήψη μιας δόσης. Η αρτηριακή σας πίεση θα ελέγχεται πριν και μετά από τη χρήση αυτού του φαρμάκου. Ενημερώστε αμέσως το ιατρικό προσωπικό εάν εμφανίσετε πόνο στο στήθος, δύσπνοια, ξαφνικό σοβαρό πονοκέφαλο, μεταβολή στην όραση ή επιληπτικές κρίσεις μετά τη χρήση αυτού του φαρμάκου.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω ενώ χρησιμοποιείτε το Spravato

- δυσκολία με την προσοχή, την κρίση και τη σκέψη (βλέπε επίσης «Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων» και «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»). Κατά τη διάρκεια κάθε χρήσης αυτού του φαρμάκου και μετά από αυτή, ο γιατρός σας θα ελέγχει την κατάστασή σας και θα αποφασίσει για πόσο χρονικό διάστημα θα σας παρακολουθεί.
- υπνηλία (καταστολή), λιποθυμία, ζάλη, αίσθηση στροβιλισμού, άγχος ή αίσθημα αποσύνδεσης από τον εαυτό σας, τις σκέψεις, το χώρο και το χρόνο (διάσχιση), δυσκολία στην αναπνοή (αναπνευστική καταστολή). Ενημερώστε αμέσως το ιατρικό προσωπικό εάν νιώθετε ότι δεν μπορείτε να μείνετε ξύπνιοι ή εάν νιώθετε ότι θα λιποθυμήσετε.
- πόνος κατά την ούρηση ή παρουσία αίματος στα ούρα σας – αυτά μπορεί να είναι ενδείξεις προβλημάτων με την ουροδόχο κύστη. Αυτά μπορούν να εμφανιστούν με τις υψηλές δόσεις ενός παρόμοιου φαρμάκου (ονομάζεται κεταμίνη) όταν χρησιμοποιούνται για μεγάλο διάστημα.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα παραπάνω ενώ χρησιμοποιείτε το Spravato.

Ηλικιωμένοι (>65 ετών)

Εάν είστε ηλικιωμένος (>65 ετών), θα παρακολουθείστε προσεκτικά καθώς ενδέχεται να διατρέχετε υψηλότερο κίνδυνο να πέσετε όταν θα αρχίσετε να κινείστε στο χώρο μετά τη θεραπεία.

Παιδιά και έφηβοι

Μη δώσετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών. Αυτό συμβαίνει επειδή το Spravato δεν έχει μελετηθεί για την ανθεκτική στη θεραπεία κατάθλιψη στη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Spravato

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Η χρήση του Spravato μαζί με ορισμένα φάρμακα μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες. Ενημερώστε ειδικά τον γιατρό σας εάν παίρνετε:

- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση νευρολογικών διαταραχών ή σοβαρού πόνου (για παράδειγμα, βενζοδιαζεπίνες, οπιοειδή).
- Διεγερτικά όπως αυτά που χρησιμοποιούνται για καταστάσεις όπως η ναρκοληψία ή φάρμακα για τη διαταραχή ελλειμματικής προσοχής/υπερδραστηριότητας (ΔΕΠ-Υ) (για παράδειγμα, αμφεταμίνες, μεθυλφαινιδάτη, μοδαφινίλη, αρμοδαφινίλη)
- Φάρμακα που μπορούν να αυξήσουν την αρτηριακή πίεση, όπως θυρεοειδικές ορμόνες, φάρμακα για το άσθμα όπως τα παράγωγα ξανθίνης, φάρμακα για την αιμορραγία μετά τον τοκετό (εργομετρίνη) και φάρμακα για την καρδιά όπως η βαζοπρεσίνη.
- Φάρμακα για την κατάθλιψη ή τη νόσο του Πάρκινσον που είναι γνωστά ως αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (ΜΑΟΙ) (για παράδειγμα, τρανυλκυπρομίνη, σελεγιλίνη, φαινελζίνη).

Το Spravato με τροφή, ποτό και οινόπνευματόδη

Μερικοί ασθενείς που χρησιμοποιούν το Spravato μπορεί να παρουσιάσουν ναυτία ή έμετο. Θα πρέπει να αποφεύγετε την κατανάλωση τροφής για 2 ώρες πριν τη θεραπεία και να μην καταναλώνετε υγρά για 30 λεπτά πριν από τη χρήση αυτού του φαρμάκου. Ενημερώστε τον γιατρό σας αν λαμβάνετε φάρμακα ή ροφήματα που περιέχουν αλκοόλ.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο.

Αντισύλληψη

Αν μπορείτε να μείνετε έγκυος, πρέπει να χρησιμοποιείτε αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Μιλήστε με τον γιατρό σας σχετικά με τις κατάλληλες μεθόδους αντισύλληψης.

Κύηση

Μη χρησιμοποιείτε το Spravato αν είστε έγκυος.

Αν μείνετε έγκυος ενώ λαμβάνετε θεραπεία με το Spravato, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας – για να αποφασίσετε εάν θα διακόψετε τη θεραπεία και για να ενημερωθείτε για εναλλακτικές επιλογές θεραπείας.

Θηλασμός

Μη χρησιμοποιείτε το Spravato εάν θηλάζετε. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Spravato εάν θηλάζετε. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας για το εάν θα σταματήσετε το θηλασμό ή εάν θα σταματήσετε τη χρήση αυτού του φαρμάκου. Ο γιατρός σας θα λάβει υπόψη το όφελος του θηλασμού για εσάς και το παιδί σας και το όφελος της θεραπείας για εσάς.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Spravato μπορεί να σας κάνει να αισθανθείτε υπνηλία, ζάλη και μπορεί να έχει άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες μπορούν να επηρεάσουν προσωρινά την ικανότητά σας να οδηγείτε οχήματα ή να χειρίζεστε μηχανήματα και να κάνετε δραστηριότητες οι οποίες απαιτούν να είστε σε πλήρη εγρήγορση. Μετά τη θεραπεία με αυτό το φάρμακο, μην πάρετε μέρος σε αυτές τις δραστηριότητες έως την επόμενη ημέρα μετά από έναν ξεκούραστο ύπνο.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Spravato

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Θα χρησιμοποιείτε μόνοι σας το ρινικό εκνεφώμα Spravato – υπό την επίβλεψη του γιατρού σας ή ενός άλλου επαγγελματία υγείας σε ένα χώρο υγειονομικής περίθαλψης, π.χ., στο ιατρείο του γιατρού ή στην κλινική.

Ο γιατρός σας ή άλλος επαγγελματίας υγείας θα σας δείξει πώς να χρησιμοποιείτε τη συσκευή του ρινικού εκνεφώματος (βλέπε επίσης Οδηγίες χρήσης).

Πόσο πρέπει να χρησιμοποιήσετε

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν χρειάζεστε 1, 2 ή 3 συσκευές ρινικού εκνεφώματος και πόσο συχνά πρέπει να πηγαίνετε στο ιατρείο του γιατρού ή την κλινική για το φάρμακο.

- Μία συσκευή ρινικού εκνεφώματος παρέχει δύο ψεκασμούς (ένας ψεκασμός σε κάθε ρουθούνι)
- Το Spravato χρησιμοποιείται δύο φορές την εβδομάδα για τις πρώτες 4 εβδομάδες

Αν η θεραπεία σας συνεχίζεται:

- Το Spravato χρησιμοποιείται συνήθως μία φορά την εβδομάδα για τις επόμενες 4 εβδομάδες
- Έπειτα, το Spravato χρησιμοποιείται συνήθως μία φορά την εβδομάδα ή μία φορά κάθε 2 εβδομάδες.

Κατά τη διάρκεια κάθε χρήσης αυτού του φαρμάκου και μετά από αυτήν, ο γιατρός σας θα σας ελέγχει και θα αποφασίσει για πόσο χρονικό διάστημα θα σας παρακολουθεί.

Ρινικά εκνεφώματα

Εάν χρειάζεστε στεροειδή ή αποσυμφορητικά φάρμακα σε μορφή ρινικού εκνεφώματος, αποφύγετε τη χρήση τους την τελευταία 1 ώρα πριν από τη θεραπεία σας με το Spravato.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Spravato από την κανονική

Θα χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο υπό την επίβλεψη του γιατρού σας στο ιατρείο του γιατρού ή την κλινική. Επομένως, δεν είναι πιθανό να χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση από την κανονική.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Spravato, είναι πιθανότερο να παρουσιάσετε ανεπιθύμητες ενέργειες (βλέπε «Ανεπιθύμητες ενέργειες»).

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Spravato

Είναι σημαντικό να φροντίσετε να έρχεστε στα προγραμματισμένα ραντεβού σας έτσι ώστε αυτό το φάρμακο να είναι αποτελεσματικό για εσάς.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- αίσθημα αποσύνδεσης από τον εαυτό σας, τις σκέψεις, τα συναισθήματα και τα πράγματα γύρω σας
- αίσθημα ζάλης
- πονοκέφαλος
- αίσθημα υπνηλίας
- αλλαγή στην αίσθηση της γεύσης
- μειωμένη αίσθηση ή ευαισθησία, συμπεριλαμβανομένης της περιοχής γύρω από το στόμα
- αίσθηση στροβιλισμού («ίλιγγος»)
- έμετος
- ναυτία
- αυξημένη αρτηριακή πίεση

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα)

- αίσθημα άγχους
- αίσθημα υπερβολικής χαράς («ευφορία»)
- αίσθημα σύγχυσης
- αίσθημα αποκοπής από την πραγματικότητα
- αίσθημα ευερεθιστότητας
- βλέπετε, αισθάνεστε, ακούτε ή μυρίζετε πράγματα που δεν υπάρχουν (ψευδαισθήσεις)
- αίσθημα διέγερσης
- τα μάτια, τα αυτιά ή η αίσθηση της αφής παραπλανώνται ή ξεγελιούνται με κάποιον τρόπο (κάτι δεν είναι αυτό που φαίνεται ότι είναι)
- κρίσεις πανικού
- αλλαγή της αντίληψης του χρόνου
- ασυνήθιστη αίσθηση στο στόμα (όπως μυρμήγκιασμα ή αίσθηση συρσίματος)
- μυϊκός τρόμος
- προβλήματα με τη σκέψη
- αίσθημα υπερβολικής νύστας με χαμηλή ενέργεια
- δυσκολία στην ομιλία
- δυσκολία στη συγκέντρωση
- θαμπή όραση
- επίμονο κουδούνισμα στα αυτιά (εμβοές)
- αυξημένη ευαισθησία στους θορύβους ή τους ήχους
- ταχυπαλμία
- υψηλή αρτηριακή πίεση
- ρινική δυσφορία
- ερεθισμένος λαιμός
- πονόλαιμος
- ρινική ξηρότητα, συμπεριλαμβανομένης ξηρής κρούστας στη μύτη
- φαγούρα στη μύτη
- μειωμένη αίσθηση ή ευαισθησία στο στόμα
- ξηροστομία
- υπερβολική εφίδρωση
- συχνή ανάγκη για ούρηση

- πόνος κατά την ούρηση
- επιτακτική ανάγκη για ούρηση
- μη φυσιολογική αίσθηση
- αίσθημα μέθης
- αίσθημα αδυναμίας
- κλάμα
- αίσθηση μεταβολής της θερμοκρασίας του σώματος

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα):

- επιβράδυνση της σκέψης, της ομιλίας και των σωματικών κινήσεων
- συναισθηματική δυσφορία
- αίσθηση ανησυχίας ή έντασης
- γρήγορες κινήσεις των ματιών που δεν μπορείτε να ελέγξετε
- υπερκινητικότητα
- αυξημένη σιελόρροια
- κρύος ιδρώτας
- προβλήματα με το βάδισμα
- χαμηλή αρτηριακή πίεση
- αργός καρδιακός ρυθμός

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 1.000 άτομα):

- δυσκολία στην αναπνοή (αναπνευστική καταστολή)
- επιληπτική κρίση

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Spravato

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην επισήμανση. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Αυτό το φάρμακο δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Spravato

Η δραστική ουσία είναι η εσκεταμίνη.

Κάθε συσκευή ρινικού εκνεφώματος περιέχει υδροχλωρική εσκεταμίνη που αντιστοιχεί σε 28 mg εσκεταμίνης.

Τα άλλα συστατικά είναι:

Κιτρικό οξύ μονοϋδρικό

Αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας
Νατρίου υδροξείδιο (για ρύθμιση του pH)
Υδωρ για ενέσιμα

Εμφάνιση του Spravato και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Spravato είναι ένα διάλυμα ρινικού εκνεφώματος. Αυτό το φάρμακο είναι ένα διαυγές, άχρωμο διάλυμα, που παρέχεται σε συσκευή ρινικού εκνεφώματος μίας χρήσεως.

Το Spravato διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 1, 2, 3 ή 6 συσκευές ρινικού εκνεφώματος και ως πολυσυσκευασίες που περιέχουν 12 (4 συσκευασίες των 3) ή 24 (8 συσκευασίες των 3) συσκευές ρινικού εκνεφώματος.

Κάθε συσκευή ρινικού εκνεφώματος είναι συσκευασμένη ξεχωριστά σε σφραγισμένη κυψέλη.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Nederland

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

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 Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

**Οδηγίες Χρήσης
SPRAVATO
(εσκεταμίνη)
Συσκευή Ρινικού Εκνεφώματος**



28 mg ανά συσκευή

Κάθε συσκευή ρινικού εκνεφώματος παρέχει
28 mg εσκεταμίνης ως δύο ψεκασμούς.

Σημαντικό

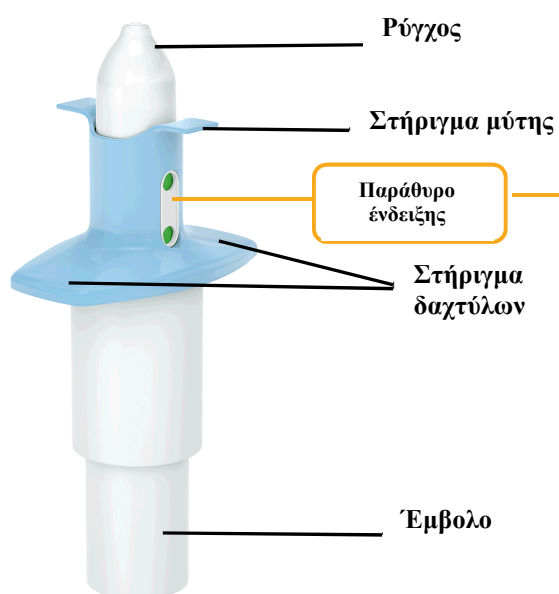
Αυτή η συσκευή προορίζεται για χορήγηση από τον ασθενή, **υπό την επίβλεψη ενός επαγγελματία υγείας**. Διαβάστε όλες αυτές τις Οδηγίες Χρήσης πριν από την εκπαίδευση και την επίβλεψη του ασθενούς.



Χρειάζεστε βοήθεια;

Για πρόσθετη βοήθεια ή για να μοιραστείτε τα σχόλιά σας, ανατρέξτε στο Φύλλο Οδηγιών Χρήσης για τα στοιχεία επικοινωνίας του τοπικού αντιπροσώπου του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

Συσκευή Ρινικού Εκνεφώματος

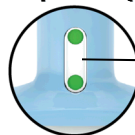


Κάθε συσκευή ρινικού εκνεφώματος παρέχει 28 mg εσκεταμίνης ως δύο ψεκασμούς.

Παράθυρο ένδειξης

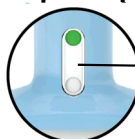
Μία συσκευή παρέχει 2 ψεκασμούς (1 ψεκασμός σε κάθε ρουθούνι)

2 πράσινες κουκκίδες (έχουν χορηγηθεί 0 mg)



Γεμάτη συσκευή

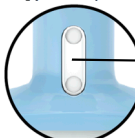
1 πράσινη κουκκίδα



Έχει γίνει 1 ψεκασμός

Καμία πράσινη κουκκίδα

Έχουν γίνει 2 ψεκασμοί (28 mg)



Άδεια συσκευή

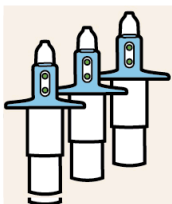
Βήμα 1

Προετοιμασία

Πριν από τη χρήση της πρώτης συσκευής μόνο:



Ζητήστε από τον ασθενή να φυσήξει τη μύτη του **πριν από τη χρήση της πρώτης συσκευής μόνο**.



Επιβεβαιώστε τον απαιτούμενο αριθμό συσκευών.

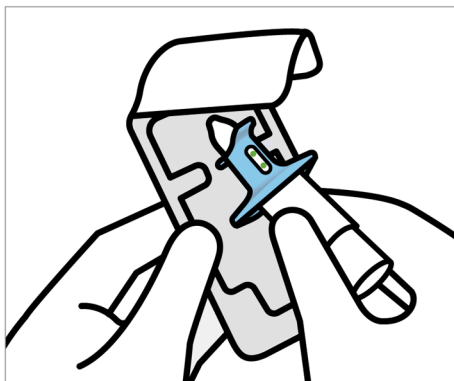
28 mg = 1 συσκευή

56 mg = 2 συσκευές

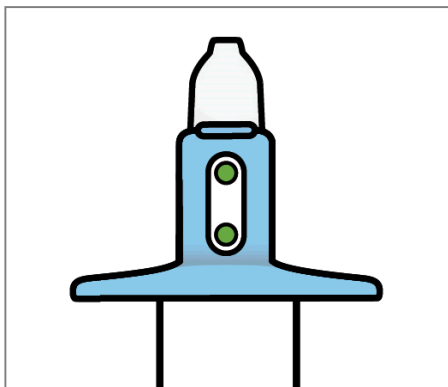
84 mg = 3 συσκευές

Βήμα 2

Προετοιμασία της συσκευής



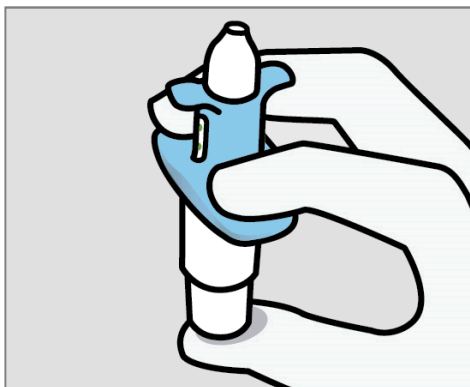
- Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης («ΛΗΞΗ»). Εάν έχει λήξει, πάρτε μία νέα συσκευή.
- Αφαιρέστε τη μεμβράνη από την κυψέλη και βγάλτε τη συσκευή.



- **Μην ενεργοποιείτε τη συσκευή.** Αυτό θα οδηγήσει σε απώλεια φαρμάκου.
- Ελέγξτε ότι στο παράθυρο ένδειξης φαίνονται **2 πράσινες κουκκίδες**. Εάν όχι, πετάξτε τη συσκευή και πάρτε μία καινούρια.
- Δώστε τη συσκευή στον ασθενή.

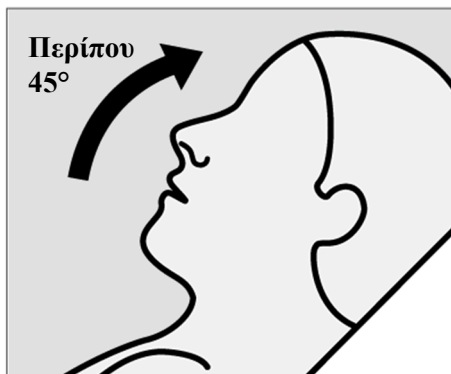
Βήμα 3

Προετοιμασία του ασθενούς



Ζητήστε από τον ασθενή:

- Να κρατήσει τη συσκευή όπως φαίνεται, με τον αντίχειρα να στηρίζει απαλά το έμβολο.
- Να μην πιέσει το έμβολο.

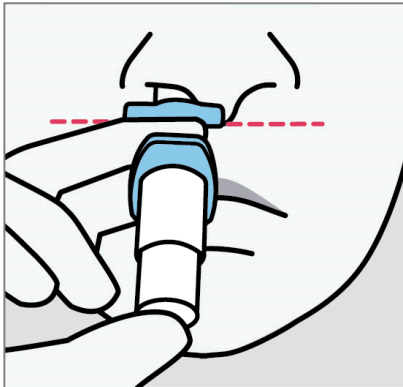


Ζητήστε από τον ασθενή:

- Να γείρει προς τα πίσω το κεφάλι περίπου κατά **45 μοίρες** κατά τη διάρκεια της χορήγησης, έτσι ώστε το φάρμακο να μείνει μέσα στη μύτη.

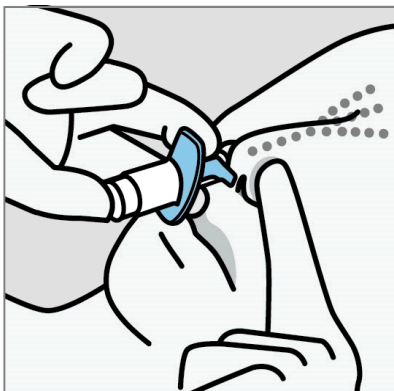
Βήμα 4

Ο ασθενής κάνει έναν ψεκασμό σε κάθε ρουθούνι



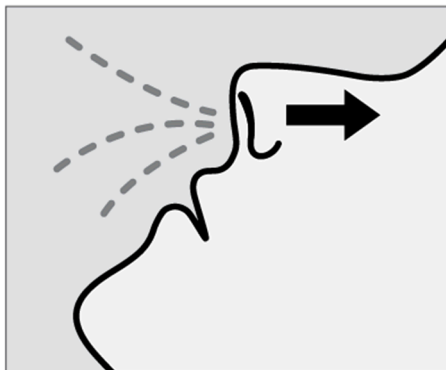
Ζητήστε από τον ασθενή:

- Να εισαγάγει το ρύγχος κατευθείαν μέσα στο πρώτο ρουθούνι.
- Το στήριγμα μύτης πρέπει να αγγίζει το δέρμα ανάμεσα στα ρουθούνια.



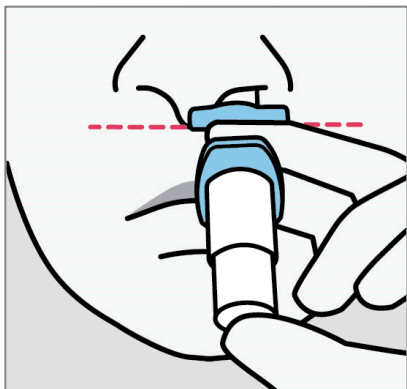
Ζητήστε από τον ασθενή:

- Να κλείσει το άλλο ρουθούνι.
- Να εισπνεύσει από τη μύτη πιέζοντας ταυτόχρονα το έμβολο μέχρι τέλους έως ότου σταματήσει.



Ζητήστε από τον ασθενή:

- Να ρουφήξει απαλά τη μύτη του μετά τον ψεκασμό έτσι ώστε το φάρμακο να μείνει μέσα στη μύτη.

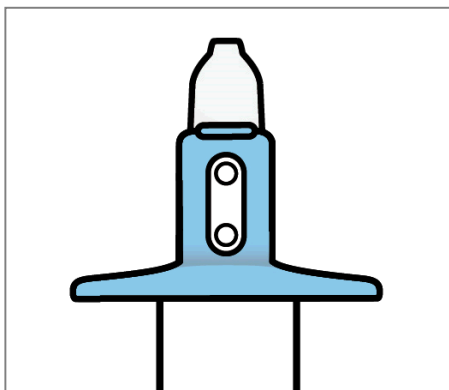


Ζητήστε από τον ασθενή:

- Να αλλάξει χέρι για να εισαγάγει το **ρύγχος** στο **δεύτερο ρουθούνι**.
- Να επαναλάβει το Βήμα 4 για την πραγματοποίηση του δεύτερου ψεκασμού.

Βήμα 5

Επιβεβαίωση της χορήγησης και ανάπαυση



- Πάρτε τη συσκευή από τον ασθενή.
- Ελέγξτε ότι στο παράθυρο ένδειξης **δεν φαίνονται πράσινες κουκκίδες**. Αν δείτε μία πράσινη κουκκίδα, ζητήστε από τον ασθενή να ψεκάσει ξανά στο δεύτερο ρουθούνι.
- Ελέγξτε πάλι το παράθυρο ένδειξης για να επιβεβαιώσετε ότι η συσκευή είναι άδεια.



Ζητήστε από τον ασθενή:

- Να αναπαυτεί σε μία άνετη θέση (κατά προτίμηση, σε ημι-ανάκλιση) για **5 λεπτά μετά τη χρήση κάθε συσκευής**.
- Εάν στάξει υγρό, ο ασθενής μπορεί να σκουπίσει απαλά τη μύτη του με ένα χαρτομάντηλο.
Να **μην** φυσήξει τη μύτη του.



Επόμενη συσκευή (εάν απαιτείται)

28 mg						
56 mg						
84 mg						

- Επαναλάβετε τα Βήματα 2-5 εάν απαιτούνται περισσότερες από μία συσκευές.

ΣΗΜΑΝΤΙΚΟ: Βεβαιωθείτε ότι ο ασθενής περιμένει 5 λεπτά μετά τη χρήση κάθε συσκευής προκειμένου να δοθεί η δυνατότητα να απορροφηθεί το φάρμακο.

Απόρριψη

Απορρίψτε τη(τις) χρησιμοποιημένη(ες) συσκευή(ές) σύμφωνα με τις τοπικές απαιτήσεις.

Αναθεώρηση: {μήνας ΕΕΕΕ}

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΩΝ ΑΔΕΙΑΣ(-ΩΝ) ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την Έκθεση Αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την (τις) PSUR(s) για την εσκεταμίνη, τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC είναι τα εξής:

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την βραδυκαρδία και την επιληπτική κρίση από κλινική(ές) δοκιμή(ές), αυθόρμητες αναφορές, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων με μια στενή χρονική σχέση, με θετική απόκριση σε διακοπή χορήγησης φαρμάκου και θετική απόκριση σε επαναχορήγηση φαρμάκου και εν όψει ενός εύλογου μηχανισμού δράσης, η PRAC θεωρεί ότι μια αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ της εσκεταμίνης (ρινικής) και της βραδυκαρδίας και της επιληπτικής κρίσης είναι τουλάχιστον μια λογική πιθανότητα. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος των προϊόντων που περιέχουν εσκεταμίνη (ρινική) θα πρέπει να επικαιροποιηθούν αναλόγως.

Η CHMP, αφού εξέτασε τη σύσταση της PRAC, συμφώνησε με τα γενικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους διατύπωσης της σύστασης.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων Άδειας(-ών) Κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την εσκεταμίνη, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) εσκεταμίνη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας.