

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Spravato 28 mg sprej za nos, otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan sprej za nos sadrži 28 mg esketamina u obliku esketaminklorida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Sprej za nos, otopina.

Bistra, bezbojna, vodena otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Spravato je u kombinaciji sa selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina (SSRI) ili inhibitorima ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) indiciran za odrasle osobe s velikim depresivnim poremećajem rezistentnim na liječenje koje nisu odgovorile na najmanje dvije različite terapije antidepresivima tijekom trenutne umjerene do teške depresivne epizode.

Spravato, primijenjen u kombinaciji s oralnim antidepresivima, indiciran je za akutno kratkoročno liječenje odraslih bolesnika s umjerenom do teškom epizodom velikog depresivnog poremećaja s ciljem brzog ublažavanja simptoma depresije koji, na temelju kliničke prosudbe, predstavljaju hitno psihijatrijsko stanje.

Vidjeti dio 5.1 za opis ispitivane populacije.

4.2 Doziranje i način primjene

Odluku o propisivanju ovog lijeka treba donijeti psihijatar.

Namijenjen je za bolesnikovu samostalnu primjenu pod izravnim nadzorom zdravstvenog radnika.

Terapijski tretman sastoji se od primjene u nos i razdoblja promatranja nakon primjene. I primjena i promatranje nakon primjene trebaju se provoditi u odgovarajućem kliničkom okruženju.

Ocjena prije liječenja

Prije primjene lijeka Spravato potrebno je ocijeniti krvni tlak.

Ako je početni krvni tlak povišen, treba razmotriti rizike kratkotrajnog povišenja krvnog tlaka i korist liječenja (vidjeti dio 4.4). Lijek se ne smije primijeniti ako povišenje krvnog ili intrakranijalnog tlaka predstavlja ozbiljan rizik (vidjeti dio 4.3).

U bolesnika s klinički značajnim ili nestabilnim kardiovaskularnim ili respiratornim stanjima potrebno je poduzeti dodatne mjere opreza. U tih bolesnika lijek treba primjenjivati u uvjetima u kojima su na raspolaganju odgovarajuća oprema za oživljavanje i zdravstveni radnici obučeni za kardiopulmonalnu reanimaciju (vidjeti dio 4.4).

Promatranje nakon primjene

Krvni tlak treba ponovno ocijeniti približno 40 minuta nakon primjene lijeka Spravato, a zatim sukladno kliničkoj potrebi (vidjeti dio 4.4).

Zdravstveni radnik treba nadzirati bolesnike zbog moguće sedacije, disocijacije i povišenja krvnog tlaka sve dok ne ocijeni da je bolesnik klinički stabilan i spreman za odlazak iz zdravstvene ustanove (vidjeti dio 4.4).

Doziranje

Veliki depresivni poremećaj rezistentan na liječenje

Preporučene doze za veliki depresivni poremećaj rezistentan na liječenje navedene su u Tablici 1 i Tablici 2 (odrasli u dobi od ≥ 65 godina). Preporučuje se tijekom faze održavanja primjenjivati istu dozu koju je bolesnik primao na kraju faze uvodnog liječenja. Dozu treba prilagođavati na temelju djelotvornosti i podnošljivosti prethodne doze. Tijekom faze održavanja doziranje treba individualno prilagoditi do najmanje učestalosti primjene koja je potrebna za održavanje remisije/odgovora.

Tablica 1: Preporučeno doziranje lijeka Spravato u odraslih u dobi od < 65 godina s velikim depresivnim poremećajem rezistentnim na liječenje

Faza uvodnog liječenja	Faza održavanja
1. - 4. tjedan: Početna doza (1. dan): 56 mg Sljedeće doze: 56 mg ili 84 mg dvaput tjedno	5. - 8. tjedan: 56 mg ili 84 mg jedanput tjedno Od 9. tjedna nadalje: 56 mg ili 84 mg svaka 2 tjedna ili jedanput tjedno
Na kraju faze uvodnog liječenja treba ocijeniti dokaze terapijske koristi kako bi se utvrdilo postoji li potreba za nastavkom liječenja.	Potrebno je periodički preispitivati potrebu za nastavkom liječenja.

Tablica 2: Preporučeno doziranje lijeka Spravato u odraslih u dobi od ≥ 65 godina s velikim depresivnim poremećajem rezistentnim na liječenje

Faza uvodnog liječenja	Faza održavanja
1. - 4. tjedan: Početna doza (1. dan): 28 mg Sljedeće doze: 28 mg, 56 mg ili 84 mg dvaput tjedno; svaku promjenu doze treba provoditi u koracima od 28 mg	5. - 8. tjedan: 28 mg, 56 mg ili 84 mg jedanput tjedno; svaku promjenu doze treba provoditi u koracima od 28 mg Od 9. tjedna nadalje: 28 mg, 56 mg ili 84 mg svaka 2 tjedna ili jedanput tjedno; svaku promjenu doze treba provoditi u koracima od 28 mg
Na kraju faze uvodnog liječenja treba ocijeniti dokaze terapijske koristi kako bi se utvrdilo postoji li potreba za nastavkom liječenja.	Potrebno je periodički preispitivati potrebu za nastavkom liječenja.

Preporučuje se liječenje nastaviti još najmanje 6 mjeseci nakon poboljšanja simptoma depresije.

Akutno kratkotrajno liječenje hitnog psihijatrijskog stanja radi velikog depresivnog poremećaja

Preporučeno doziranje u odraslih bolesnika (u dobi od < 65 godina) iznosi 84 mg dvaput tjedno tijekom 4 tjedna. Dozu treba smanjiti na 56 mg na temelju podnošljivosti. Nakon 4 tjedna liječenja lijekom Spravato treba nastaviti terapiju oralnim antidepresivom na temelju kliničke prosudbe.

U tih bolesnika liječenje lijekom Spravato treba biti dio sveobuhvatnog plana kliničkog liječenja.

Preporuke za unos hrane i tekućine prije primjene lijeka

Budući da se u nekih bolesnika nakon primjene lijeka mogu javiti mučnina i povraćanje, bolesnicima treba savjetovati da ne jedu najmanje 2 sata prije primjene i da ne piju tekućinu najmanje 30 minuta prije primjene lijeka (vidjeti dio 4.8).

Kortikosteroidi ili dekonjestivi za nazalnu primjenu

Bolesnike koji na dan primjene lijeka Spravato trebaju uzeti nazalni kortikosteroid ili nazalni dekonjestiv treba uputiti da navedene lijekove ne primjenjuju unutar sat vremena prije primjene.

Propušteni terapijski tretman(i)

Bolesnici koji su propustili jedan ili više terapijskih tretmana tijekom prva 4 tjedna liječenja, trebaju nastaviti s trenutnim rasporedom primjene lijeka.

U bolesnika s velikim depresivnim poremećajem rezistentnim na liječenje koji su propustili jedan ili više terapijskih tretmana tijekom faze održavanja i kojima se simptomi depresije pogoršavaju treba na temelju kliničke prosudbe razmotriti povratak na prethodni raspored primjene lijeka (vidjeti Tablice 1 i 2).

Posebne populacije

Starije osobe (u dobi od 65 ili više godina)

U starijih bolesnika početna doza lijeka Spravato za veliki depresivni poremećaj rezistentan na liječenje iznosi 28 mg (početna doza koja se primjenjuje 1. dana, vidjeti gornju Tablicu 2). Sljedeće doze treba povećavati u koracima od 28 mg do doze od 56 mg ili 84 mg, ovisno o djelotvornosti i podnošljivosti.

Spravato se nije ispitivao u starijih bolesnika u akutnom kratkotrajnom liječenju hitnog psihijatrijskog stanja radi velikog depresivnog poremećaja.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim (Child-Pugh stadij A) ili umjerenim (Child-Pugh stadij B) oštećenjem jetrene funkcije. Međutim, maksimalnu dozu od 84 mg treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije.

Spravato se nije ispitivao u bolesnika teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C). Ne preporučuje se primjena lijeka u toj populaciji (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije. Lijek se nije ispitivao u bolesnika na dijalizi.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Spravato u pedijatrijskih bolesnika u dobi od ≤ 17 godina nisu ustanovljene. Nema relevantne primjene lijeka Spravato u djece mlađe od 7 godina.

Način primjene

Ovaj lijek je namijenjen samo za nazalnu primjenu. Sprej za nos je pomagalo za jednokratnu uporabu kojim se isporučuje ukupno 28 mg esketamina u dva potiska (po jedan potisak u svaku nosnicu). Da bi se spriječio gubitak lijeka, ne smije se provjeravati protok lijeka prije primjene. Lijek primjenjuje bolesnik pod nadzorom zdravstvenog radnika, koristeći 1 sprej (za dozu od 28 mg), 2 spreja (za dozu od 56 mg) ili 3 spreja (za dozu od 84 mg), uz pauzu od 5 minuta između uporabe dvaju sprejeva.

Kihanje nakon primjene

Ako odmah nakon primjene dođe do kihanja, ne smije se upotrijebiti nadomjesni sprej.

Primjena 2 uzastopna potiska u istu nosnicu

Ako se oba potiska primijene u istu nosnicu, ne smije se upotrijebiti nadomjesni sprej.

Prekid liječenja ne zahtijeva postupno smanjivanje doze. Prema podacima iz kliničkih ispitivanja, rizik od simptoma ustezanja je malen.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar, ketamin ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- Primjena u bolesnika kod kojih povišenje krvnog ili intrakranijalnog tlaka predstavlja ozbiljan rizik (vidjeti dio 4.8):
 - bolesnici s aneurizmatском bolešću krvnih žila (uključujući intrakranijalne krvne žile, prsnu ili trbušnu aortu te periferne arterije)
 - bolesnici koji imaju intracerebralno krvarenje u anamnezi
 - bolesnici koji su nedavno (unutar 6 tjedana) imali kardiovaskularni događaj, uključujući infarkt miokarda.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Samoubojstvo/suicidalne misli ili kliničko pogoršanje

Nije dokazana učinkovitost esketamina u prevenciji samoubojstva ili ublažavanju suicidalnih ideja ili ponašanja (vidjeti dio 5.1). Primjena esketamina ne isključuje potrebu za hospitalizacijom ako je ona klinički opravdana, čak i ako bolesnici osjećaju poboljšanje nakon početne doze esketamina.

Liječenje ovim lijekom mora biti praćeno pomnim nadzorom bolesnika, osobito onih visokorizičnih, i to naročito u ranoj fazi liječenja i nakon promjene doze. Bolesnike (i njihove njegovatelje) treba upozoriti da pripaze na bilo kakvo kliničko pogoršanje, suicidalno ponašanje ili misli te neuobičajene promjene ponašanja i uputiti ih da u slučaju pojave tih simptoma odmah potraže liječničku pomoć.

Depresija je povezana s povećanim rizikom od suicidalnih misli, samoozljeđivanja i samoubojstva (suicidalni događaji). Budući da je taj rizik prisutan sve dok ne nastupi značajna remisija, bolesnike treba pomno nadzirati. Opće kliničko iskustvo pokazuje da se rizik od samoubojstva može povećati u ranim fazama oporavka.

Poznato je da je rizik od suicidalnih misli ili pokušaja samoubojstva veći u bolesnika koji u anamnezi imaju suicidalne događaje ili u kojih su prije početka liječenja u značajnoj mjeri bile prisutne suicidalne ideje pa te bolesnike treba pažljivo nadzirati tijekom liječenja.

Neuropsihijatrijski i motorički poremećaji

U kliničkim je ispitivanjima prijavljeno da esketamin uzrokuje somnolenciju, sedaciju, disocijativne simptome, poremećaje percepcije, omaglicu, vrtoglavicu i anksioznost (vidjeti dio 4.8). Ti učinci mogu štetno utjecati na pažnju, sposobnost prosuđivanja i razmišljanja, brzinu reagiranja i motoričke sposobnosti. Pri svakom terapijskom tretmanu praćenje bolesnika treba se odvijati pod nadzorom zdravstvenog radnika, koji na temelju kliničke prosudbe treba ocijeniti kada se bolesnik smatra stabilnim (vidjeti dio 4.7).

Respiratorna depresija

Nakon primjene brze intravenske injekcije visokih doza esketamina ili ketamina za anesteziju može nastupiti respiratorna depresija. Prijavljeni su rijetki slučajevi duboke sedacije. Istodobna primjena esketamina i depresora središnjeg živčanog sustava (SŽS) može povećati rizik od sedacije (vidjeti dio 4.5). Tijekom razdoblja primjene nakon stavljanja lijeka u promet, opaženi su rijetki slučajevi respiratorne depresije. Većina ovih slučajeva zabilježena je pri istodobnoj primjeni s depresorima središnjeg živčanog sustava (SŽS) i/ili u bolesnika s komorbiditetima poput debljine, anksioznosti, kardiovaskularnih ili respiratornih stanja. Ti su događaji bili prolazne prirode i povukli su se nakon verbalne/taktilne stimulacije ili nadomjesne terapije kisikom. Bolesnike treba pomno nadzirati zbog mogućeg razvoja sedacije i respiratorne depresije.

Učinak na krvni tlak

Esketamin može uzrokovati prolazna povišenja sistoličkog i/ili dijastoličkog krvnog tlaka, koja dosežu vršnu vrijednost približno 40 minuta nakon primjene lijeka i traju približno 1 - 2 sata (vidjeti dio 4.8). Krvni se tlak može značajno povišiti nakon bilo kojeg terapijskog tretmana. Esketamin je kontraindiciran u bolesnika kod kojih povišenje krvnog ili intrakranijalnog tlaka predstavlja ozbiljan rizik (vidjeti dio 4.3). Prije propisivanja esketamina potrebno je pažljivo ocijeniti bolesnike s drugim kardiovaskularnim i cerebrovaskularnim stanjima kako bi se utvrdilo nadmašuju li moguće koristi liječenja esketaminom rizike povezane s njegovom primjenom.

Potrebno je ocijeniti krvni tlak prije primjene lijeka Spravato. U bolesnika kod kojih se prije primjene doze ocijeni da je krvni tlak povišen (općenita smjernica: $> 140/90$ mmHg za bolesnike mlađe od 65 godina i $> 150/90$ mmHg za bolesnike u dobi od ≥ 65 godina), odgovarajuća mjera prije početka liječenja esketaminom je prilagoditi način života i/ili farmakološke terapije kako bi se snizio krvni tlak. Ako je krvni tlak povišen prije primjene esketamina, odluku o odgodi liječenja esketaminom treba donijeti uzimajući u obzir omjer koristi i rizika za pojedinog bolesnika.

Potrebno je pratiti krvni tlak nakon primjene doze. Krvni tlak treba izmjeriti približno 40 minuta nakon primjene doze, a zatim sukladno kliničkoj potrebi sve dok se njegove vrijednosti ne snize. Ako krvni tlak ostane povišen tijekom duljeg razdoblja, treba odmah zatražiti pomoć liječnika s iskustvom u liječenju krvnog tlaka. Bolesnike u kojih se jave simptomi hipertenzivne krize treba odmah uputiti na hitno liječenje.

Bolesnici s klinički značajnim ili nestabilnim kardiovaskularnim ili respiratornim stanjima

U bolesnika s klinički značajnim ili nestabilnim kardiovaskularnim ili respiratornim stanjima liječenje esketaminom smije se uvesti samo ako korist nadmašuje rizik. U tih bolesnika esketamin treba primjenjivati u uvjetima u kojima su na raspolaganju odgovarajuća oprema za oživljavanje i zdravstveni radnici obučeni za kardiopulmonalnu reanimaciju. Primjeri stanja koja treba razmotriti uključuju, između ostalog:

- značajnu plućnu insuficijenciju, uključujući KOPB
- apneju u snu uz morbidnu pretilost ($\text{ITM} \geq 35$)
- nekontrolirane bradiaritmije ili tahiaritmije koje uzrokuju hemodinamičku nestabilnost
- infarkt miokarda u anamnezi. Ti bolesnici moraju biti klinički stabilni i bez srčanih simptoma prije primjene lijeka.
- hemodinamički značajnu bolest srčanih zalistaka ili zatajenje srca (NYHA stupnja III - IV).

Zloupotreba lijeka, ovisnost i ustezanje

Kod osoba koje u anamnezi imaju zlouporabu droga/lijekova ili ovisnost o drogama/lijekovima može postojati veći rizik od zlouporabe ili namjerne pogrešne uporabe esketamina. Kod svakog bolesnika treba prije propisivanja esketamina ocijeniti rizik od zlouporabe ili namjerne pogrešne uporabe lijeka, a bolesnike koji primaju esketamin treba pratiti tijekom liječenja zbog mogućeg razvoja takvih stanja ili ponašanja, uključujući kompulzivno traženje lijeka (engl. *drug-seeking*).

Kod dugotrajne primjene ketamina prijavljene su ovisnost i tolerancija na lijek. U osoba koje su bile ovisne o ketaminu su nakon prekida njegove primjene prijavljeni simptomi ustezanja koji uključuju žudnju, anksioznost, tresenje, znojenje i palpitacije.

Prijavljena je zloupotreba ketamina, lijeka koji je racemična smjesa arketamina i esketamina. Mogućnost zlouporabe, namjerne pogrešne uporabe i prosljeđivanja esketamina drugim osobama u nedopuštene svrhe minimizira se zahvaljujući primjeni pod izravnim nadzorom zdravstvenog radnika. Budući da Spravato sadrži esketamin, može biti podložan zlouporabi i prosljeđivanju lijeka drugim osobama u nedopuštene svrhe.

Druge rizične populacije

Spravato treba primjenjivati uz oprez u bolesnika sa stanjima navedenima u nastavku. Te bolesnike treba pažljivo ocijeniti prije propisivanja lijeka Spravato, a liječenje započeti samo ako korist nadmašuje rizik:

- psihoza, prisutna trenutno ili u anamnezi
- manija ili bipolarni poremećaj, prisutni trenutno ili u anamnezi
- nedostatno liječena hipertireoza
- ozljeda mozga, hipertenzivna encefalopatija, intratekalna terapija uz ventrikularni šant ili bilo koje drugo stanje povezano s povišenim intrakranijalnim tlakom u anamnezi

Starije osobe (u dobi od 65 ili više godina)

Stariji bolesnici liječeni lijekom Spravato mogu biti izloženi većem riziku od pada nakon što se ponovno počnu kretati i stoga te bolesnike treba pažljivo nadzirati.

Teško oštećenje funkcije jetre

S obzirom na očekivano povećanje izloženosti lijeku i nedostatak kliničkog iskustva, primjena lijeka Spravato ne preporučuje se u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije Child-Pugh stadija C (teško).

Budući da je kod kronične primjene ketamina prijavljena hepatotoksičnost, ne može se isključiti mogućnost takvog učinka kod dugotrajne primjene lijeka Spravato. U dugotrajnom kliničkom ispitivanju u kojemu su bolesnici liječeni tijekom srednje vrijednosti ukupnog trajanja izloženosti od 42,9 mjeseci (do 79 mjeseci), nisu primijećeni dokazi hepatotoksičnosti.

Simptomi urinarnog trakta

Kod primjene lijeka Spravato prijavljeni su simptomi urinarnog trakta i mokraćnog mjehura (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se tijekom čitavog liječenja nadzirati bolesnike zbog mogućih simptoma urinarnog trakta i mokraćnog mjehura te ih u slučaju perzistentnih simptoma uputiti odgovarajućem zdravstvenom radniku.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobna primjena lijeka Spravato i depresora SŽS-a (npr. benzodiazepina, opioda, alkohola) može pojačati sedaciju, zbog čega bolesnike treba pomno nadzirati.

Potrebno je pažljivo pratiti krvni tlak kod istodobne primjene lijeka Spravato i psihostimulansa (npr. amfetamina, metilfenidata, modafinila, armodafinila) ili drugih lijekova koji mogu povišiti krvni tlak (npr. derivata ksantina, ergometrina, hormona štitnjače, vazopresina ili MAO inhibitora kao što su tranilcipromin, selegilin i fenelzin).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Primjena lijeka Spravato ne preporučuje se u trudnica ni žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Trudnoća

Nema podataka ili postoje samo ograničeni podaci o primjeni esketamina u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su da ketamin (racemična smjesa arketamina i esketamina) uzrokuje neurotoksičnost kod ploda u razvoju (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti sličan rizik kod primjene esketamina.

Ako žena zatrudni tijekom liječenja lijekom Spravato, liječenje treba prekinuti, a bolesnicu upoznati s mogućim rizicima za plod i kliničkim/terapijskim mogućnostima što je prije moguće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se esketamin u majčino mlijeko. Podaci iz ispitivanja na životinjama pokazali su da se esketamin izlučuje u mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje / suzdržati se od liječenja lijekom Spravato, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama pokazala su da esketamin nema štetnih učinaka na plodnost i reproduktivnu sposobnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Spravato značajno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. U kliničkim je ispitivanjima prijavljeno da Spravato uzrokuje somnolenciju, sedaciju, disocijativne simptome, poremećaje percepcije, omaglicu, vrtoglavicu i anksioznost (vidjeti dio 4.8). Prije primjene lijeka Spravato bolesnicima treba reći da ne poduzimaju potencijalno opasne aktivnosti koje zahtijevaju potpunu mentalnu budnost i motoričku koordinaciju, poput upravljanja vozilima ili rada sa strojevima, sve do sljedećeg dana nakon što se dobro naspavaju (vidjeti dio 4.4).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće opažene nuspojave u bolesnika koji su primali Spravato bile su omaglica (31%), disocijacija (27%), mučnina (27%), glavobolja (23%), somnolencija (18%), disgeuzija (18%), vrtoglavica (16%), hipoestezija (11%), povraćanje (11%) i povišen krvni tlak (10%).

Tablični prikaz nuspojava

U tablici 3 navedene su nuspojave prijavljene kod primjene esketamina. Unutar pojedinačnih organskih sustava nuspojave su navedene po sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 3: Popis nuspojava

Organski sustav	Nuspojava			
	Učestalost			
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko
Psihijatrijski poremećaji	disocijacija	anksioznost, euforično raspoloženje, konfuzija, derealizacija, razdražljivost, halucinacije uključujući vizualne halucinacije, agitacija, iluzije, napadaj panike, promijenjena	psihomotorička retardacija, emocionalni distres, disforija	

		percepcija vremena		
Poremećaji živčanog sustava	omaglica, glavobolja, somnolencija, disgeuzija, hipoestezija	parestezija, sedacija, tremor, mentalni poremećaji, letargija, dizatrija, poremećaj pažnje	nistagmus, psihomotorička hiperaktivnost	napadaj
Poremećaji oka		zamagljen vid		
Poremećaji uha i labirinta	vrtoglavica	tinitus, hiperakuzija		
Srčani poremećaji		tahikardija	bradikardija	
Krvožilni poremećaji		hipertenzija	hipotenzija	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja		nelagoda u nosu, iritacija grla, bol u ustima i ždrijelu, suhoća nosa uključujući stvaranje krasti u nosu, svrbež nosa		respiratorna depresija
Poremećaji probavnog sustava	mučnina, povraćanje	hipoestezija usne šupljine, suha usta	hipersekrecija sline	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		hiperhidroza	hladan znoj	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		polakizurija, dizurija, hitna potreba za mokrenjem		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		neuobičajeno osjećanje, osjećaj opijenosti, astenija, plač, osjećaj promjene tjelesne temperature	poremećaj hoda	
Pretrage	povišen krvni tlak			

Dugoročna sigurnost

Dugoročna sigurnost ocjenjivala se u multicentričnom, otvorenom nastavku ispitivanja faze 3 (TRD3008) u 1148 odraslih bolesnika s velikim depresivnim poremećajem rezistentnim na liječenje, što predstavlja 3777 bolesnik-godina izloženosti. Bolesnici su liječeni esketaminom tijekom srednje vrijednosti ukupnog trajanja izloženosti od 42,9 mjeseci (do 79 mjeseci), pri čemu je 63% i 28% bolesnika primalo liječenje najmanje 3 godine, odnosno 5 godina. Sigurnosni profil esketamina bio je u skladu s poznatim sigurnosnim profilom opaženim u pivotalnim kliničkim ispitivanjima. Nisu identificirana nova sigurnosna pitanja.

Opis odabranih nuspojava

Disocijacija

Disocijacija (27%) je bila jedan od najčešćih psihičkih učinaka esketamina. Drugi povezani pojmovi uključivali su derealizaciju (2,2%), depersonalizaciju (2,2%), iluzije (1,3%) i poremećaj percepcije vremena (1,2%). Te su nuspojave prijavljene kao prolazne i samoograničavajuće, a javljale su se na dan primjene lijeka. Incidencija teške disocijacije iznosila je manje od 4% u svim kliničkim ispitivanjima. Simptomi disocijacije obično su se povlačili unutar 1,5 sati nakon primjene doze, a njihova se težina obično smanjivala s vremenom uz nastavak liječenja.

Sedacija/somnolencija/respiratorna depresija

U kliničkim ispitivanjima, sedacija (9,3%) i somnolencija (18,2%) uglavnom su bile blage ili umjerene težine, javljale su se na dan primjene lijeka i spontano su se povlačile istoga dana. Sedacijski učinci obično su se povlačili unutar 1,5 sati nakon primjene lijeka. Kod dugoročnog su liječenja stope somnolencije bile relativno stabilne tijekom vremena. U slučajevima sedacije nisu opaženi simptomi respiratornog distresa, a hemodinamički parametri (uključujući vitalne znakove i zasićenost kisikom) ostali su unutar normalnog raspona. Tijekom razdoblja primjene nakon stavljanja lijeka u promet, opaženi su rijetki slučajevi respiratorne depresije (vidjeti dio 4.4).

Promjene krvnog tlaka

U kliničkim ispitivanjima kod velikog depresivnog poremećaja rezistentnog na liječenje u bolesnika koji su primali Spravato plus oralne antidepresive povišenja sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka (SKT i DKT) tijekom vremena iznosila su približno 7 - 9 mmHg za SKT i 4 - 6 mmHg za DKT 40 minuta nakon primjene doze, odnosno 2 - 5 mmHg za SKT i 1 - 3 mmHg za DKT 1,5 sati nakon primjene doze (vidjeti dio 4.4). Učestalost izraženih povišenja krvnog tlaka u bolesnika koji su primali esketamin plus oralni antidepresiv kretala se u rasponu od 8% (<65 godina) do 17% (≥65 godina) za SKT (povišenje za ≥40 mmHg) te u rasponu od 13% (<65 godina) do 14% (≥65 godina) za DKT (povišenje za ≥25 mmHg). Incidencija povišenja SKT-a do vrijednosti ≥180 mmHg iznosila je 3%, dok je incidencija povišenja DKT-a do vrijednosti ≥110 mmHg iznosila 4%.

Kognitivni poremećaji i poremećaji pamćenja

Kod dugotrajne primjene ili zlouporabe ketamina prijavljeni su kognitivni poremećaji i poremećaji pamćenja. Ti se učinci nisu pojačavali s vremenom i povlačili su se nakon prekida primjene ketamina. U dugoročnim kliničkim ispitivanjima, uključujući kliničko ispitivanje s bolesnicima liječenim tijekom srednje vrijednosti ukupnog trajanja izloženosti od 42,9 mjeseci (do 79 mjeseci), ocjenjivao se učinak esketamina u spreju za nos na kognitivnu funkciju tijekom vremena te je utvrđeno da je ona ostala stabilna.

Simptomi urinarnog trakta

Kod svakodnevne i dugoročne primjene visokih doza ketamina prijavljeni su slučajevi intersticijskog cistitisa. U kliničkim ispitivanjima esketamina nije opažen nijedan slučaj intersticijskog cistitisa, no zabilježena je viša stopa simptoma donjeg urinarnog trakta (polakizurije, dizurije, urgencija mokrenja, nokturije i cistitisa) u bolesnika liječenih esketaminom nego u onih koji su primali placebo. U dugoročnom kliničkom ispitivanju u kojemu su bolesnici liječeni tijekom srednje vrijednosti ukupnog trajanja izloženosti od 42,9 mjeseci (do 79 mjeseci), nisu primijećeni slučajevi intersticijskog cistitisa.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Mogućnost da se bolesnik predozira lijekom Spravato minimizirana je zahvaljujući dizajnu lijeka i činjenici da se primjena odvija pod nadzorom zdravstvenog radnika (vidjeti dio 4.2).

Simptomi

Maksimalna jednokratna doza esketamina u spreju za nos ispitana u zdravih dobrovoljaca iznosila je 112 mg te kod njezine primjene nisu zabilježeni nikakvi dokazi toksičnosti i/ili štetnih kliničkih ishoda. Međutim, u usporedbi s dozama iz preporučenog raspona, doza od 112 mg esketamina u spreju za nos bila je povezana s višim stopama nuspojava, uključujući omaglicu, hiperhidrozu, somnolenciju, hipoesteziju, neuobičajeno osjećanje, mučninu i povraćanje.

Na temelju iskustva s primjenom ketamina u dozi 25 puta većoj od uobičajene anestetičke doze očekuju se simptomi opasni po život. Klinički simptomi opisani su kao konvulzije, srčane aritmije i zastoj disanja. Nije vjerojatno da se nazalnim putem može primijeniti usporediva suprat terapijska doza esketamina.

Liječenje

Nema specifičnog antidota za predoziranje esketaminom. U slučaju predoziranja treba razmotriti mogućnost da je bolesnik uzeo više lijekova. Liječenje predoziranja lijekom Spravato treba uključivati liječenje kliničkih simptoma i odgovarajuće praćenje. Bolesnika treba strogo nadzirati i pratiti sve dok se ne oporavi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Psihoanaleptici, ostali antidepresivi, ATK oznaka: N06AX27.

Mehanizam djelovanja

Esketamin je S-enantiomer racemičnog ketamina. Radi se o neselektivnom, nekompetitivnom antagonistu N-metil-D-aspartatnog (NMDA) receptora, koji je ionotropni glutamatni receptor. Antagonističkim učinkom na NMDA receptor, esketamin privremeno pojačava oslobađanje glutamata i tako dovodi do pojačane stimulacije receptora α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionske kiseline (AMPA), a potom i pojačane neurotrofne signalizacije, što može pridonijeti obnavljanju sinaptičke funkcije u onim dijelovima mozga koji sudjeluju u regulaciji raspoloženja i emocionalnog ponašanja. Obnavljanje dopaminergičkog neuroprijenosa u dijelovima mozga odgovornima za osjećaj nagrade i motivacije te smanjena stimulacija dijelova mozga odgovornih za anhedoniju mogu pridonijeti brzom odgovoru na liječenje.

Farmakodinamički učinci

Mogućnost zlorabe

U ispitivanju mogućnosti zlorabe lijeka provedenom u rekreacijskih korisnika više droga (n=41), uz jednokratne doze esketamina u spreju za nos (84 mg i 112 mg) i intravenski primijenjenog ketamina (0,5 mg/kg u obliku 40-minutne infuzije), koji se koristio kao pozitivna kontrola, zabilježeni su značajno veći rezultati na ljestvici kojom su ispitanici subjektivno ocjenjivali „koliko im se lijek sviđa“, kao i prema drugim mjerilima subjektivnih učinaka lijeka u odnosu na placebo.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost spreja za nos s esketaminom ispitivale su se u pet kliničkih ispitivanja faze 3 (TRD3001, TRD3002, TRD3003, TRD3004 i TRD3005) provedenih u odraslih bolesnika (u dobi od 18 do 86 godina) s depresijom rezistentnom na liječenje koji su zadovoljavali kriterije za veliki depresivni poremećaj prema 5. izdanju Dijagnostičkog i statističkog priručnika za psihičke poremećaje (engl. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - fifth edition*, DSM-5) i koji tijekom trenutne velike depresivne epizode nisu odgovorili na najmanje dva oralna antidepresiva primijenjena u odgovarajućim dozama i tijekom odgovarajućeg razdoblja. U ispitivanja su bila uključena

1833 odrasla bolesnika, od kojih je 1601 bolesnik bio izložen esketaminu. Osim toga, 202 bolesnika bila su randomizirana (122 bolesnika primala su esketamin) u ispitivanju faze 2 TRD2005 u Japanu, 252 bolesnika bila su randomizirana (126 bolesnika primalo je esketamin) u ispitivanju faze 3 TRD3006, prvenstveno u Kini, a 676 bolesnika bilo je randomizirano (334 bolesnika primala su esketamin) u ispitivanju faze 3 TRD3013.

Djelotvornost i sigurnost spreja za nos s esketaminom ispitivale su se u dvama kliničkim ispitivanjima faze 3 provedenima u odraslih bolesnika (u dobi od 18 do 64 godine) s umjerenim do teškim velikim depresivnim poremećajem (ukupan rezultat na Montgomery-Åsbergovoj ljestvici za ocjenu depresije [engl. *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*, MADRS] > 28) koji su dali potvrdne odgovore na Mini internacionalna neuropsihijatrijska intervju (MINI) pitanja B3 (“Razmišljanje [čak i trenutno] o nanošenju boli ili ozljeda samome sebi: s barem nešto namjere ili sa svjesnošću da rezultat toga može biti smrt; ili razmišljanje o suicidu [tj. o tome da počinite suicid]?”) i B10 (“Suicidalna ideja s namjerom u protekla 24 sata?”). Bilo je uključeno 456 odraslih bolesnika, od kojih je njih 227 bilo izloženo lijeku Spravato.

Depresija rezistentna na liječenje – kratkoročna ispitivanja

Esketamin se ocjenjivao u trima kratkoročnim (4 tjedna), randomiziranim, dvostruko slijepim, aktivnim lijekom kontroliranim ispitivanjima faze 3 provedenima u bolesnika s depresijom rezistentnom na liječenje. Ispitivanja TRANSFORM-1 (TRD3001) i TRANSFORM-2 (TRD3002) provedena su u odraslih osoba u dobi od 18 do < 65 godina, dok je ispitivanje TRANSFORM-3 (TRD3005) provedeno u odraslih osoba u dobi od ≥ 65 godina. U ispitivanjima TRD3001 i TRD3002 bolesnici su 1. dana započeli liječenje esketaminom u dozi od 56 mg plus novouvedenim oralnim antidepresivom koji se primjenjivao svaki dan ili novouvedenim oralnim antidepresivom koji se primjenjivao svaki dan plus placebom u spreju za nos. Zatim su primali esketamin u dozi koja se održavala na 56 mg ili titrirala do 84 mg, odnosno odgovarajuću dozu placeba u spreju za nos, dvaput tjedno tijekom 4-tjedne dvostruko slijepe faze uvodnog liječenja. Doze esketamina od 56 mg ili 84 mg bile su fiksne u ispitivanju TRD3001, a fleksibilne u ispitivanju TRD3002. U ispitivanju TRD3005, bolesnici (u dobi od ≥ 65 godina) liječenje su započeli esketaminom u dozi od 28 mg plus novouvedenim oralnim antidepresivom koji se primjenjivao svaki dan ili novouvedenim oralnim antidepresivom koji se primjenjivao svaki dan plus placebom u spreju za nos (1. dan). Bolesnici su primali esketamin u dozi koja se titrirala do 56 mg ili 84 mg, odnosno odgovarajuću dozu placeba u spreju za nos, dvaput tjedno tijekom 4-tjedne dvostruko slijepe faze uvodnog liječenja. U ispitivanjima s primjenom fleksibilnih doza (TRD3002 i TRD3005), doza esketamina povećavala se na temelju kliničke prosudbe, a mogla se i smanjivati na temelju podnošljivosti. U svim je ispitivanjima 1. dana započelo otvoreno liječenje novouvedenim oralnim antidepresivom (SNRI: duloksetin, venlafaksin s produljenim oslobađanjem; SSRI: escitalopram, sertralin). Novouvedeni oralni antidepresiv birao je ispitivač na temelju terapija koje je bolesnik prethodno primao. U svim je kratkoročnim ispitivanjima primarna mjera ishoda za djelotvornost bila promjena ukupnog MADRS rezultata od početka ispitivanja do 28. dana.

Početne demografske značajke i značajke bolesti u bolesnika iz ispitivanja TRD3002, TRD3001 i TRD3005 prikazane su u Tablici 4.

Tablica 4: Početne demografske značajke u ispitivanjima TRD3002, TRD3001 i TRD3005 (potpuni skup podataka za analizu)

	Ispitivanje TRD3002 (N=223)	Ispitivanje TRD3001 (N=342)	Ispitivanje TRD3005 (N=137)
Dob, godine			
Medijan (raspon)	47,0 (19; 64)	47,0 (18; 64)	69,0 (65; 86)
Spol, n (%)			
Muškarci	85 (38,1%)	101 (29,5%)	52 (38,0%)
Žene	138 (61,9%)	241 (70,5%)	85 (62,0%)
Rasa, n (%)			
Bijelci	208 (93,3%)	262 (76,6%)	130 (94,9%)

Crnci ili Afroamerikanci	11 (4,9%)	19 (5,6%)	--
Prethodni oralni antidepresivi na koje bolesnik nije odgovorio (tj. neuspješno liječenje antidepresivima)			
Broj specifičnih antidepresiva, n (%)			
2	136 (61,0%)	167 (48,8%)	68 (49,6%)
3 ili više	82 (36,8%)	167 (48,8%)	58 (42,3%)
Novi oralni antidepresiv uveden pri randomizaciji, n (%)			
SNRI	152 (68,2%)	196 (57,3%)	61 (44,5%)
SSRI	71 (31,8%)	146 (42,7%)	76 (55,5%)
Povlačenje iz ispitivanja (iz bilo kojeg razloga), n/N (%)	30/227 (13,2%)	31/346 (9,0%)	16/138 (11,6%)

U ispitivanju s primjenom fleksibilne doze TRD3002, 28. dana je 67% bolesnika randomiziranih na esketamin primalo dozu od 84 mg. U ispitivanju TRD3002 kombinacija esketamina i novouvedenog oralnog antidepresiva pokazala je klinički važnu i statističku superiornost u odnosu na novouvedeni oralni antidepresiv (SNRI: duloksetin, venlafaksin s produljenim oslobađanjem; SSRI: escitalopram, sertralin) plus placebo u spreju za nos (Tablica 5), a ublažavanje simptoma opaženo je već 24 sata nakon primjene doze lijeka.

U ispitivanju TRD3001 opažen je klinički važan učinak liječenja na promjenu ukupnog MADRS rezultata od početka ispitivanja do kraja 4-tjedne faze uvodnog liječenja, koji je bio u korist esketamina u kombinaciji s novouvedenim oralnim antidepresivom u odnosu na novouvedeni oralni antidepresiv (SNRI: duloksetin, venlafaksin s produljenim oslobađanjem; SSRI: escitalopram, sertralin) plus placebo u spreju za nos (Tablica 5). U ispitivanju TRD3001 učinak liječenja esketaminom u dozi od 84 mg plus oralnim antidepresivom nije bio statistički značajan u odnosu na oralni antidepresiv plus placebo.

U ispitivanju TRD3005, 28. dana je 64% bolesnika randomiziranih na esketamin primalo dozu od 84 mg, njih 25% primalo je dozu od 56 mg, a njih 10% dozu od 28 mg. U ispitivanju TRD3005 opažen je klinički važan, ali ne i statistički značajan učinak liječenja na promjenu ukupnog MADRS rezultata od početka ispitivanja do kraja 4-tjedne faze uvodnog liječenja, koji je bio u korist esketamina u kombinaciji s novouvedenim oralnim antidepresivom u odnosu na novouvedeni oralni antidepresiv (SNRI: duloksetin, venlafaksin s produljenim oslobađanjem; SSRI: escitalopram, sertralin) plus placebo u spreju za nos (Tablica 4). Analize podskupina ukazuju na ograničenu djelotvornost u populaciji bolesnika starijih od 75 godina.

Tablica 5: Primarni rezultati za djelotvornost u vidu promjene ukupnog MADRS rezultata u 4-tjednim kliničkim ispitivanjima (ANCOVA, BOCF*)

Oznaka ispitivanja	Liječena skupina [§]	Broj bolesnika	Srednja vrijednost početnog rezultata (SD)	Srednja vrijednost promjene (LS) od početka ispitivanja do kraja 4. tjedna (SE)	Srednja vrijednost razlike (LS) (95% CI) [†]
TRD3001	Spravato 56 mg + oralni AD	115	37,4 (4,8)	-18,9 (1,3)	-4,3 (-7,8; -0,8) [#]
	Spravato 84 mg + oralni AD	114	37,8 (5,6)	-16,2 (1,3)	-1,2 (-4,7; -2,3) [#]
	Oralni AD + placebo u spreju za nos	113	37,5 (6,2)	-14,7 (1,3)	
TRD3002	Spravato (56 mg ili 84 mg) + oralni AD	114	37,0 (5,7)	-17,7 (1,3)	-3,5 (-6,7; -0,3) [‡]
	Oralni AD + placebo u spreju za nos	109	37,3 (5,7)	-14,3 (1,3)	
TRD3005 (≥ 65 godina)	Spravato (28 mg, 56 mg ili 84 mg) + oralni AD	72	35,5 (5,9)	-10,1 (1,7)	-2,9 (-6,5; 0,6) [#]
	Oralni AD + placebo u spreju za nos	65	34,8 (6,4)	-6,8 (1,7)	

ANCOVA (analysis of covariance) = analiza kovarijance; BOCF (baseline observation carried forward) = prijenos početno zabilježene vrijednosti; SD (standard deviation) = standardno odstupanje; SE (standard error) = standardna pogreška; LS (least squares) = metoda najmanjih kvadrata; CI (confidence interval) = interval pouzdanosti; AD = antidepresiv

* ANCOVA analiza uz prijenos početno zabilježene vrijednosti, što znači da se u bolesnika koji je prekinuo liječenje smatralo da se razina depresije vratila na početnu razinu (tj. razina depresije jednaka je kao prije početka liječenja)

§ Esketamin ili placebo primijenjeni nazalno; oralni AD = novouvedeni antidepresiv (SNRI: duloksetin, venlafaksin s produljenim oslobađanjem; SSRI: escitalopram, sertralin)

† Razlika (Spravato + oralni AD minus oralni AD + placebo u spreju za nos) u srednjoj vrijednosti promjene od početne vrijednosti prema metodi najmanjih kvadrata

‡ Liječena skupina koja je bila statistički značajno superiorna onoj koja je primala oralni AD + placebo u spreju za nos

Medijan nepristrane procjene (tj. ponderirana kombinacija srednjih vrijednosti razlike (LS) u odnosu na oralni AD + placebo u spreju za nos) i fleksibilni interval pouzdanosti od 95%

Stope odgovora i remisije

Odgovor se definirao kao smanjenje ukupnog MADRS rezultata za $\geq 50\%$ u odnosu na vrijednost zabilježenu na početku faze uvodnog liječenja. Udio bolesnika koji su u ispitivanjima TRD3001, TRD3002 i TRD3005 ostvarili odgovor na liječenje u vidu smanjenja ukupnog MADRS rezultata od početne vrijednosti bio je veći u skupinama koje su primale esketamin plus oralni antidepresiv nego u onima koje su primale oralni antidepresiv plus placebo u spreju za nos tijekom čitave 4-tjedne dvostruko slijepe faze uvodnog liječenja (Tablica 6).

Remisija se definirala kao ukupan MADRS rezultat ≤ 12 . U svim je trima ispitivanjima na kraju 4-tjedne dvostruko slijepe faze uvodnog liječenja udio bolesnika u remisiji bio veći među onima liječenima esketaminom plus oralnim antidepresivom nego među onima koji su primali oralni antidepresiv plus placebo u spreju za nos (Tablica 6).

Tablica 6: Stope odgovora i remisije u 4-tjednim kliničkim ispitivanjima na temelju prijenosa početno zabilježenih vrijednosti (BOCF*)

Oznaka ispitivanja	Liječena skupina [§]	Broj bolesnika (%)					
		Stopa odgovora [†]					Stopa remisije [‡]
		24 sata	1. tjedan	2. tjedan	3. tjedan	4. tjedan	4. tjedan
TRD3001	Spravato 56 mg + oralni AD	20 (17,4%)	21 (18,3%)	29 (25,2%)	52 (45,2%)	61 (53,0%)	40 (34,8%)
	Spravato 84 mg + oralni AD	17 (14,9%) [#]	16 (14,0%)	25 (21,9%)	33 (28,9%)	52 (45,6%)	38 (33,3%)
	Oralni AD + placebo u spreju za nos	8 (7,1%)	5 (4,4%)	15 (13,3%)	25 (22,1%)	42 (37,2%)	33 (29,2%)
TRD3002	Spravato 56 mg ili 84 mg + oralni AD	18 (15,8%)	15 (13,2%)	29 (25,4%)	54 (47,4%)	70 (61,4%)	53 (46,5%)
	Oralni AD + placebo u spreju za nos	11 (10,1%)	13 (11,9%)	23 (21,1%)	35 (32,1%)	52 (47,7%)	31 (28,4%)
TRD3005 (≥ 65 godina)	Spravato 28 mg, 56 mg ili 84 mg + oralni AD	ND	4 (5,6%)	4 (5,6%)	9 (12,5%)	17 (23,6%)	11 (15,3%)
	Oralni AD + placebo u spreju za nos	ND	3 (4,6%)	8 (12,3%)	8 (12,3%)	8 (12,3%)	4 (6,2%)

AD = antidepresiv; ND = nije dostupno

* Prijenos početno zabilježene vrijednosti, što znači da se u bolesnika koji je prekinuo liječenje smatralo da se razina depresije vratila na početnu razinu (tj. razina depresije jednaka je kao prije početka liječenja)

§ Spravato ili placebo primijenjeni u nos; oralni AD = novouvedeni antidepresiv (SNRI: duloksetin, venlafaksin s produljenim oslobađanjem; SSRI: escitalopram, sertralin)

† Odgovor se definirao kao smanjenje ukupnog MADRS rezultata za ≥ 50% u odnosu na početnu vrijednost.

‡ Remisija se definirala kao ukupan MADRS rezultat ≤ 12.

Prva je doza bila 56 mg lijeka Spravato + oralni antidepresiv

Depresija rezistentna na liječenje – dugoročna ispitivanja

Ispitivanje lijeka Spravato u prevenciji relapsa

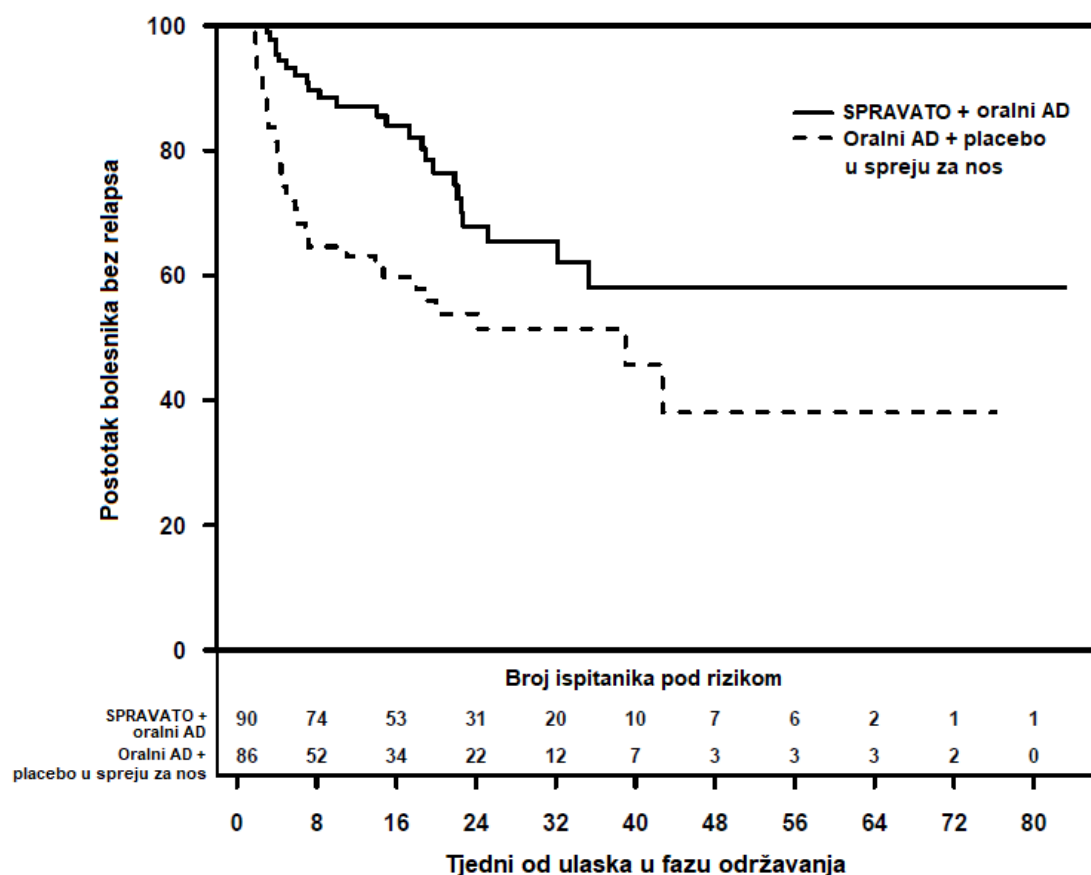
U ispitivanju primjene lijeka Spravato u prevenciji relapsa dokazana je održana djelotvornost antidepresiva. Ispitivanje SUSTAIN-1 (TRD3003) bilo je dugoročno, randomizirano, dvostruko slijepo, aktivnim lijekom kontrolirano, multicentrično ispitivanje s paralelnim skupinama, u kojem se lijek primjenjivao u prevenciji relapsa. Primarna mjera ishoda za ocjenu prevencije relapsa depresije bilo je vrijeme do relapsa. U ispitivanje je bilo uključeno ukupno 705 bolesnika, pri čemu je njih 437 uključeno izravno, dok je njih 150 prešlo iz ispitivanja TRD3001, a njih 118 iz ispitivanja TRD3002. Izravno uključeni bolesnici primali su esketamin (56 mg ili 84 mg dvaput tjedno) plus oralni antidepresiv tijekom 4-tjedne otvorene faze uvodnog liječenja. Na kraju otvorene faze uvodnog liječenja 52% bolesnika bilo je u remisiji (ukupan MADRS rezultat ≤ 12), dok je njih 66% odgovorilo na liječenje (poboljšanje ukupnog MADRS rezultata za ≥ 50%). Bolesnici s odgovorom (455) nastavili su primati esketamin plus oralni antidepresiv tijekom 12-tjedne faze optimizacije terapije. Nakon faze uvodnog liječenja bolesnici su primali esketamin jedanput tjedno tijekom 4 tjedna, a počevši od 8. tjedna učestalost primjene određivala se na temelju algoritma (utemeljenog na MADRS rezultatu). Bolesnici u remisiji (tj. oni s ukupnim MADRS rezultatom ≤ 12) lijek su primali svaki drugi tjedan, no ako se ukupni MADRS rezultat povećao na > 12, učestalost primjene povećala se na jedanput tjedno tijekom sljedeća 4 tjedna; pritom je cilj bio da se održi najmanja učestalost primjene potrebna za

održavanje odgovora/remisije. Na kraju 16-tjednog razdoblja liječenja bolesnici u stabilnoj remisiji (n=176) ili sa stabilnim odgovorom (n=121) bili su randomizirani za nastavak liječenja esketaminom ili za prekid liječenja esketaminom i prelazak na placebo u spreju za nos. Stabilna se remisija definirala kao ukupan MADRS rezultat ≤ 12 tijekom najmanje 3 od posljednja 4 tjedna faze optimizacije liječenja, dok se stabilan odgovor definirao kao smanjenje ukupnog MADRS rezultata za $\geq 50\%$ u odnosu na početnu vrijednost tijekom posljednja 2 tjedna faze optimizacije, ali bez postizanja stabilne remisije.

Stabilna remisija

Kod bolesnika u stabilnoj remisiji koji su nastavili liječenje esketaminom i oralnim antidepresivom zabilježeno je statistički značajno dulje vrijeme do relapsa simptoma depresije nego u onih koji su primali novouvedeni oralni antidepresiv (SNRI: duloksetin, venlafaksin s produljenim oslobađanjem; SSRI: escitalopram, sertralin) plus placebo u spreju za nos (Slika 1). Relaps se definirao kao ukupan MADRS rezultat ≥ 22 tijekom 2 uzastopna tjedna, hospitalizacija zbog pogoršanja depresije ili bilo koji drugi klinički važan događaj koji ukazuje na relaps. Medijan vremena do relapsa iznosio je 273 dana uz novouvedeni oralni antidepresiv (SNRI: duloksetin, venlafaksin s produljenim oslobađanjem; SSRI: escitalopram, sertralin) plus placebo u spreju za nos, dok se za esketamin plus oralni antidepresiv medijan nije mogao procijeniti, jer stopa relapsa u toj skupini nikada nije dosegla 50%.

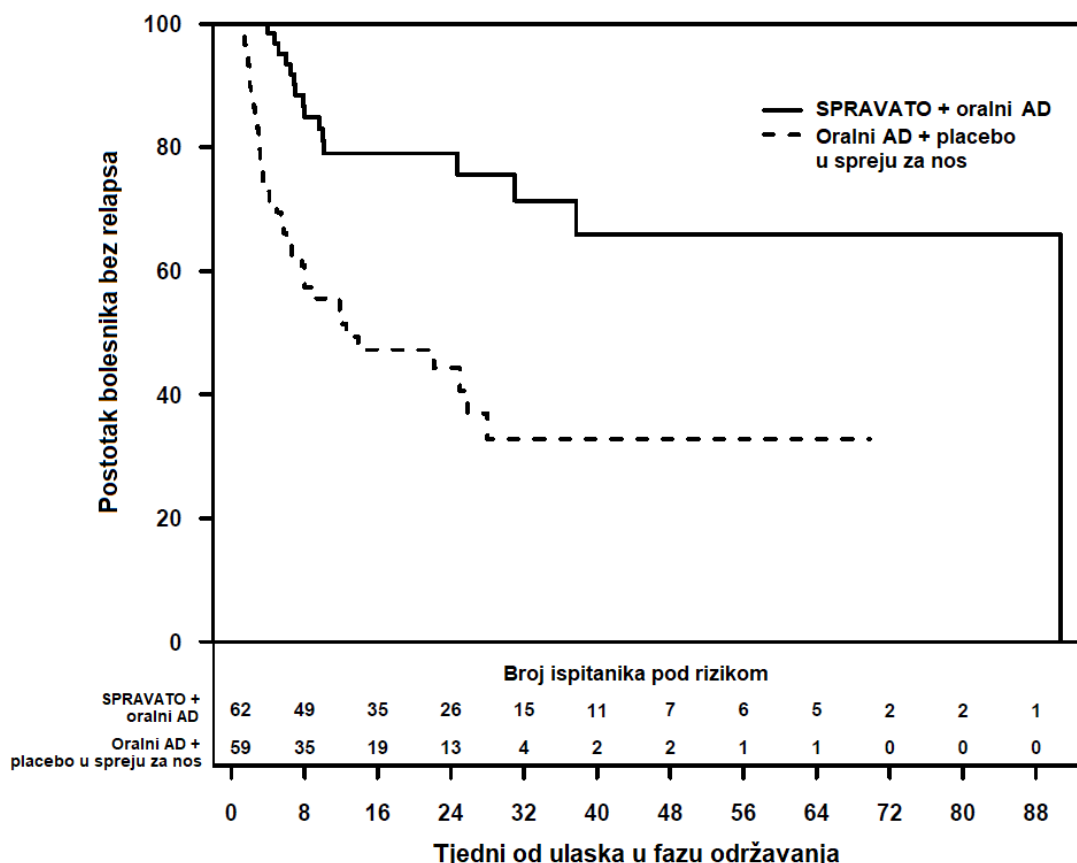
Slika 1: Vrijeme do relapsa u bolesnika u stabilnoj remisiji u ispitivanju TRD3003 (potpuni skup podataka za analizu)



Za bolesnike u stabilnoj remisiji stopa relapsa procijenjena Kaplan-Meierovom metodom tijekom 12-tjednog odnosno 24-tjednog dvostruko slijepog razdoblja praćenja iznosila je 13% odnosno 32% uz esketamin te 37% odnosno 46% uz placebo u spreju za nos.

Rezultati za djelotvornost bili su dosljedni i u bolesnika sa stabilnim odgovorom koji su nastavili liječenje esketaminom i oralnim antidepresivom. Naime, u tih je bolesnika zabilježeno statistički značajno dulje vrijeme do relapsa simptoma depresije nego u onih koji su primali novouvedeni oralni antidepresiv (SNRI: duloksetin, venlafaksin s produljenim oslobađanjem; SSRI: escitalopram, sertralin) plus placebo u spreju za nos (Slika 2). Medijan vremena do relapsa bio je kraći (88 dana) u skupini koja je primala novouvedeni oralni antidepresiv (SNRI: duloksetin, venlafaksin s produljenim oslobađanjem; SSRI: escitalopram, sertralin) plus placebo u spreju za nos nego u onoj liječenoj esketaminom i oralnim antidepresivom (635 dana).

Slika 2: Vrijeme do relapsa u bolesnika sa stabilnim odgovorom u ispitivanju TRD3003 (potpuni skup podataka za analizu)



Za bolesnike sa stabilnim odgovorom stopa relapsa procijenjena Kaplan-Meierovom metodom tijekom 12-tjednog odnosno 24-tjednog dvostruko slijepog razdoblja praćenja iznosila je 21% i 21% uz esketamin te 47% i 56% uz placebo u spreju za nos.

Bolesnici su se u ispitivanje TRD3003 uključivali postupno tijekom približno 2 godine. Faza održavanja bila je varijabilnog trajanja i nastavila se sve dok pojedini bolesnik nije doživio relaps simptoma depresije ili prekinuo liječenje zbog nekog drugog razloga, odnosno dok ispitivanje nije završilo zato što je dosegnut potreban broj relapsa. Na izloženost lijeku utjecao je prekid ispitivanja u trenutku postizanja unaprijed određenog broja relapsa na temelju interim analize. Nakon početnih 16 tjedana liječenja esketaminom i oralnim antidepresivom, medijan trajanja izloženosti esketaminu u fazi održavanja iznosio je 4,2 mjeseca (raspon od 1 dana do 21,2 mjeseca) u bolesnika liječenih lijekom Spravato (stabilna remisija i stabilan odgovor). U ovom je ispitivanju 31,6% bolesnika primalo esketamin dulje od 6 mjeseci, dok je njih 7,9% primalo esketamin dulje od godinu dana u sklopu faze održavanja.

Učestalost primjene

Učestalost primjene koja se koristila većinu vremena tijekom faze održavanja prikazana je u Tablici 7. Među bolesnicima randomiziranim za liječenje lijekom Spravato njih 60% primalo je dozu od 84 mg, a njih 40% dozu od 56 mg.

Tablica 7: Učestalost primjene koja se koristila većinu vremena; faza održavanja (ispitivanje TRD3003)

	Stabilna remisija		Stabilan odgovor	
	Spravato + oralni AD (N=90)	Oralni AD + placebo u spreju za nos (N=86)	Spravato + oralni AD (N=62)	Oralni AD + placebo u spreju za nos (N=59)
Učestalost primjene koja se koristila većinu vremena				
Svaki tjedan	21 (23,3%)	27 (31,4%)	34 (54,8%)	36 (61,0%)
Svaki drugi tjedan	62 (68,9%)	48 (55,8%)	21 (33,9%)	19 (32,2%)
Svaki tjedan ili svaki drugi tjedan	7 (7,8%)	11 (12,8%)	7 (11,3%)	4 (6,8%)

Ispitivanje TRD3013 (ESCAPE-TRD)

Djelotvornost lijeka Spravato ocjenjivala se u dugoročnom, randomiziranom, otvorenom, aktivnim lijekom kontroliranom ispitivanju koje je bilo zaslijepljeno za ocjenitelja (TRD3013), u kojem se esketamin uspoređivao s kvetiapiinom s produljenim oslobađanjem (XR) u 676 odraslih bolesnika (18-74 godine) s depresijom rezistentnom na liječenje koji su nastavili primati postojeći oralni antidepresiv (SSRI ili SNRI). Bolesnici su primali esketamin u fleksibilnim dozama (od 28, 56 ili 84 mg) ili kvetiapin XR, u skladu s preporukama za doziranje u sažecima opisa svojstava lijeka korištenima na početku ispitivanja.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bila je remisija (ukupni MADRS rezultat ≤ 10) u 8. tjednu, a ključna sekundarna mjera ishoda bio je izostanak relapsa do 32. tjedna nakon remisije u 8. tjednu. Relaps se definirao kao ukupni MADRS rezultat ≥ 22 tijekom 2 uzastopna tjedna, hospitalizacija zbog pogoršanja depresije ili bilo koji drugi klinički značajan događaj koji ukazuje na relaps.

Početne demografske značajke i značajke bolesti kod bolesnika bile su slične u skupini koja je primala esketamin plus oralni antidepresiv i onoj koja je primala kvetiapin XR plus oralni antidepresiv. Srednja vrijednost (SD) početnog ukupnog MADRS rezultata iznosila je 31,4 (6,06) u skupini koja je primala esketamin plus oralni antidepresiv odnosno 31,0 (5,83) u skupini koja je primala kvetiapin XR plus oralni antidepresiv.

Esketamin plus oralni antidepresiv pokazali su klinički važnu i statistički značajnu superiornost u usporedbi s kvetiapiinom XR plus oralni antidepresiv i s obzirom na primarna (Tablica 8) i s obzirom na ključna sekundarna (Tablica 9) mjerila djelotvornosti.

Tablica 8: Primarni rezultati za djelotvornost u ispitivanju TRD3013^a

Liječena skupina	Spravato + oralni AD	Kvetiapin XR + oralni AD
Broj bolesnika u remisiji u 8. tjednu	91/336 (27,1%)	60/340 (17,6%)
Prilagođena razlika rizika, postotak (95% CI) ^b	9,5 (3,3; 15,8)	—
P-vrijednost ^c	P = 0,003	—

CI = interval pouzdanosti; AD = antidepresiv; XR = produljeno oslobađanje

^a Za bolesnika koji je prekinuo ispitivanu intervenciju prije 8. tjedna smatralo se da je ostvario negativan ishod (tj. izostanak remisije). Za bolesnike kod kojih pri posjetu u 8. tjednu nije bio dostupan MADRS rezultat, a koji nisu prekinuli ispitivanu intervenciju ili se nisu povukli iz ispitivanja prije 8. tjedna, primijenjen je prijenos posljednje opažene vrijednosti za MADRS rezultate.

^b Korištena je Mantel-Haenszelova procjena razlike rizika, stratificirana prema dobnim skupinama (18-64; ≥ 65) i ukupnom broju terapijskih neuspjeha. Ta procijenjena razlika ukazuje na prednost esketamina.

^c Cochran–Mantel–Haenszelov (CMH) test, prilagođen za dobne skupine (18-64; ≥ 65) i ukupan broj terapijskih neuspjeha.

Tablica 9: Ključni sekundarni rezultati za djelotvornost u ispitivanju TRD3013^a

Liječena skupina	Spravato + oralni AD	Kvetiapin XR + oralni AD
Broj bolesnika u remisiji u 8. tjednu i s izostankom relapsa u 32. tjednu	73/336 (21,7%)	48/340 (14,1%)
Prilagođena razlika rizika, postotak (95% CI) ^b	7,7 (2,0; 13,5)	—
P-vrijednost ^c	P = 0,008	—

CI = interval pouzdanosti; AD = antidepresiv; XR = produljeno oslobađanje

^a Za bolesnika koji je prekinuo ispitivanu intervenciju smatralo se da je ostvario negativan ishod. Za bolesnike kod kojih pri posjetu u 8. tjednu nije bio dostupan MADRS rezultat, a koji nisu prekinuli ispitivanu intervenciju ili se nisu povukli iz ispitivanja prije 8. tjedna, primijenjen je prijenos posljednje opažene vrijednosti za MADRS rezultate.

^b Korištena je Mantel-Haenszelova procjena razlike rizika, stratificirana prema dobnim skupinama (18-64; ≥ 65) i ukupnom broju terapijskih neuspjeha. Ta procijenjena razlika ukazuje na prednost esketamina.

^c Cochran–Mantel–Haenszelov (CMH) test, prilagođen za dobne skupine (18-64; ≥ 65) i ukupan broj terapijskih neuspjeha.

Tijekom 32-tjednog razdoblja liječenja, stope prekida liječenja zbog štetnih događaja, izostanka djelotvornosti te ukupno iznosile su 4,2%, 8,3% odnosno 23,2% među bolesnicima u skupini koja je primala esketamin plus oralni antidepresiv te 11,5%, 15,0% odnosno 40,3% među bolesnicima u skupini koja je primala kvetiapin XR plus oralni antidepresiv.

Depresija rezistentna na liječenje – kratkoročno ispitivanje u japanskih bolesnika

Djelotvornost lijeka Spravato ocjenjivala se i u kratkoročnom (4-tjednom), randomiziranom, dvostruko slijepom, aktivnim lijekom kontroliranom ispitivanju (TRD2005) provedenom u 202 odrasla japanska bolesnika s depresijom rezistentnom na liječenje. Bolesnici su tijekom 4 tjedna primali uvodno liječenje esketaminom u fiksnoj dozi od 28 mg, 56 mg ili 84 mg ili placebo u spreju za nos uz nastavak trenutnog liječenja oralnim antidepresivima. Primarna mjera ishoda za djelotvornost bila je promjena ukupnog MADRS rezultata od početka ispitivanja do 28. dana. Početne demografske značajke i značajke bolesti bile su slične u skupini koja je primala esketamin plus antidepresiv i onoj koja je primala placebo u spreju za nos plus antidepresiv.

U ispitivanju TRD2005 nije zabilježena statistički značajna razlika u promjeni ukupnog MADRS rezultata od početka ispitivanja do kraja 4-tjedne faze uvodnog liječenja za bilo koje doziranje esketamina plus oralni antidepresiv u odnosu na oralni antidepresiv plus placebo u spreju za nos (Tablica 10).

Tablica 10: Primarni rezultati za djelotvornost u vidu promjene ukupnog MADRS rezultata u 4-tjednom ispitivanju TRD2005 u japanskih bolesnika (MMRM)

Liječena skupina	Broj bolesnika	Srednja vrijednost početnog rezultata (SD)	Srednja vrijednost promjene (LS) od početka ispitivanja do kraja 4. tjedna (SE)	Srednja vrijednost razlike (LS) (90% CI) ^{†, #}
Spravato 28 mg + oralni AD	41	38,4 (6,1)	-15,6 (1,8)	-1,0 -5,77; 3,70
Spravato 56 mg + oralni AD	40	37,9 (5,4)	-14,0 (1,9)	0,6 -4,32; 5,47
Spravato 84 mg + oralni AD	41	35,9 (5,3)	-15,5 (1,8)	-0,9 -5,66; 3,83
Oralni AD + placebo u spreju za nos	80	37,7 (5,7)	-14,6 (1,3)	

MMRM (engl. *mixed model for repeated measures*) = miješani model s ponovljenim mjerenjima; SD (engl. *standard deviation*) = standardno odstupanje; SE (engl. *standard error*) = standardna pogreška; LS (engl. *least squares*) = metoda najmanjih kvadrata; CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti; AD = antidepresiv.

[†] Razlika (Spravato + oralni AD minus oralni AD + placebo u spreju za nos) u srednjoj vrijednosti promjene od početne vrijednosti prema metodi najmanjih kvadrata.

[#] Interval pouzdanosti temelji se na prilagodbi prema Dunnettovom testu.

Depresija rezistentna na liječenje – kratkoročno ispitivanje u kineskih bolesnika

Djelotvornost lijeka Spravato ocjenjivala se i u kratkoročnom (4-tjednom), randomiziranom, dvostruko slijepom, aktivnim lijekom kontroliranom ispitivanju (TRD3006) provedenom u 252 odrasla bolesnika s depresijom rezistentnom na liječenje (224 kineska bolesnika, 28 bolesnika koji nisu bili kineskog porijekla).

Bolesnici su tijekom 4 tjedna primali uvodno liječenje esketaminom u fleksibilnoj dozi (56 mg ili 84 mg) ili placebo u spreju za nos, uz novouvedeni oralni antidepresiv. Primarna mjera ishoda za djelotvornost bila je promjena ukupnog MADRS rezultata od početka ispitivanja do 28. dana. Početne demografske značajke i značajke bolesti bile su slične u skupini koja je primala esketamin plus antidepresiv i onoj koja je primala placebo u spreju za nos plus antidepresiv.

U ispitivanju TRD3006, nije zabilježena statistički značajna razlika u promjeni ukupnog MADRS rezultata od početka ispitivanja do kraja 4-tjedne faze uvodnog liječenja za esketamin plus oralni antidepresiv u odnosu na oralni antidepresiv plus placebo u spreju za nos (Tablica 11).

Tablica 11: Primarni rezultati za djelotvornost u vidu promjene ukupnog MADRS rezultata u 4-tjednom ispitivanju TRD3006 (MMRM)

Liječena skupina	Broj bolesnika [#]	Srednja vrijednost početnog rezultata (SD)	Srednja vrijednost promjene (LS) od početka ispitivanja do kraja 4. tjedna (SE)	Srednja vrijednost razlike (95% CI) [†]
Svi bolesnici				
Spravato (56 mg ili 84 mg) + oralni AD	124	36,5 (5,21)	-11,7 (1,09)	-2,0 -4,64; 0,55
Oralni AD + placebo u spreju za nos	126	35,9 (4,50)	-9,7 (1,09)	
Kineska populacija				

Spravato (56 mg ili 84 mg) + oralni AD	110	36,2 (5,02)	-8,8 (0,95)	-0,7 -3,35; 1,94
Oralni AD + placebo u spreju za nos	112	35,9 (4,49)	-8,1 (0,95)	

SD (engl. *standard deviation*) = standardno odstupanje; SE (engl. *standard error*) = standardna pogreška; LS (engl. *least squares*) = metoda najmanjih kvadrata; CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti; AD = antidepresiv.

Dva bolesnika nisu primila oralni AD i nisu uključena u analizu djelotvornosti.

† Razlika (Spravato + oralni AD minus oralni AD + placebo u spreju za nos) u srednjoj vrijednosti promjene od početne vrijednosti prema metodi najmanjih kvadrata.

Akutno kratkotrajno liječenje hitnog psihijatrijskog stanja radi velikog depresivnog poremećaja

Spravato se ocjenjivao u dvama identičnim, kratkoročnim (4 tjedna), randomiziranim, dvostruko slijepim, multicentričnim, placebo kontroliranim ispitivanjima faze 3 pod nazivom Aspire I (SUI3001) i Aspire II (SUI3002), provedenima u odraslih bolesnika s umjerenim do teškim velikim depresivnim poremećajem (ukupan MADRS rezultat > 28) koji su dali potvrdne odgovore na MINI pitanja B3 (“Razmišljanje [čak i trenutno] o nanošenju boli ili ozljeda samome sebi: s barem nešto namjere ili sa svjesnošću da rezultat toga može biti smrt; ili razmišljanje o suicidu [tj. o tome da počinite suicid]?”) i B10 (“Suicidalna ideja s namjerom u protekla 24 sata?”). U tim su ispitivanjima bolesnici primali terapiju esketaminom u dozi od 84 mg ili placebo u spreju za nos dvaput tjedno tijekom 4 tjedna. Svi su bolesnici primili opsežno standardno liječenje, uključujući početnu hospitalizaciju i liječenje novouvedenim ili optimiziranim oralnim antidepresivom (AD) (AD u monoterapiji ili AD plus pojačivač) sukladno odluci ispitivača. Prema mišljenju liječnika, akutna psihijatrijska hospitalizacija je bila klinički opravdana radi ispitanikovog izravnog rizika za suicid. Nakon prve doze bolesnicima koji nisu podnosili dozu od 84 mg bilo je dopušteno jednokratno smanjenje doze esketamina na 56 mg.

Početne demografske značajke i značajke bolesti bolesnika u ispitivanjima SUI3001 i SUI3002 bile su slične u skupini koja je primala kombinaciju esketamina plus standardno liječenje i onoj koja je primala placebo u spreju za nos plus standardno liječenje. Medijan dobi bolesnika bio je 40 godina (raspon: 18 – 64 godine), 61% ispitanika bile su žene, 73% bijelci, 6% crnci, a 63% bolesnika imalo je najmanje jedan prethodni pokušaj samoubojstva. Prije uključivanja u ispitivanje 92% bolesnika primalo je terapiju antidepresivima. Tijekom ispitivanja je u sklopu standardnog liječenja 40% bolesnika primalo AD u monoterapiji, 54% bolesnika primalo je AD plus pojačivač, a 6% njih primalo je i AD u monoterapiji i AD plus pojačivač.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bila je ublažavanje simptoma velikog depresivnog poremećaja mjereno promjenom početnog ukupnog MADRS rezultata 24 sata nakon primjene prve doze (2. dana).

U ispitivanjima SUI3001 i SUI3002 kombinacija lijeka Spravato i standardnog liječenja pokazala je statističku superiornost u odnosu na placebo u spreju za nos plus standardno liječenje s obzirom na primarnu mjeru ishoda za djelotvornost (vidjeti Tablicu 12).

Tablica 12: Primarni rezultati za djelotvornost u vidu promjene početnog ukupnog MADRS rezultata 24 sata nakon primjene prve doze (Ispitivanja SUI3001 i SUI3002) (ANCOVA, BOCF*)

Oznaka ispitivanja	Liječena skupina [‡]	Broj bolesnika	Srednja vrijednost početnog rezultata (SD)	Srednja vrijednost promjene (LS) od početka ispitivanja do 24 sata nakon prve doze (SE)	Srednja vrijednost razlike (LS) (95% CI) [§]
1. ispitivanje (SUI3001)	Spravato 84 mg + standardno liječenje	112	41,2 (5,87)	-15,7 (1,05)	-3,7 (-6,41; -0,92) [#] P=0,006
	Placebo u spreju za nos + standardno liječenje	112	41,0 (6,29)	-12,1 (1,03)	–
2. ispitivanje (SUI3002)	Spravato 84 mg + standardno liječenje	114	39,5 (5,19)	-15,9 (1,02)	-3,9 (-6,65; -1,12) [#] P=0,006
	Placebo u spreju za nos + standardno liječenje	113	39,9 (5,76)	-12,0 (1,06)	–
Objedinjeno 1. i 2. ispitivanje	Spravato 84 mg + standardno liječenje	226	40,3 (5,60)	-15,8 (0,73)	-3,8 (-5,69; -1,82)
	Placebo u spreju za nos + standardno liječenje	225	40,4 (6,04)	-12,1 (0,73)	–

ANCOVA (analysis of covariance) = analiza kovarijance; BOCF (baseline observation carried forward) = prijenos početno zabilježene vrijednosti; SD (standard deviation) = standardno odstupanje; SE (standard error) = standardna pogreška; LS (least squares) = metoda najmanjih kvadrata; CI (confidence interval) = interval pouzdanosti

* ANCOVA analiza uz prijenos početno zabilježene vrijednosti: u ispitivanju SUI3001 2 ispitanika (1 ispitanik u svakoj skupini) nisu imala zabilježen ukupan MADRS rezultat 2. dana (24 sata nakon primjene prve doze), dok u ispitivanju SUI3002 6 ispitanika (4 ispitanika koja su primala esketamin i 2 ispitanika koja su primala placebo) nije imalo zabilježen ukupan MADRS rezultat 2. dana (24 sata nakon primjene prve doze). Za te se ispitanike pretpostavlja da se razina depresije vratila na početnu razinu (tj. razina depresije jednaka je kao na početku liječenja) pa su se za potrebe analize prenosili početni ukupni MADRS rezultati.

[‡] Nazalno primijenjen esketamin ili placebo

[§] Razlika (Spravato + standardno liječenje minus placebo u spreju za nos + standardno liječenje) u srednjoj vrijednosti promjene od početne vrijednosti prema metodi najmanjih kvadrata

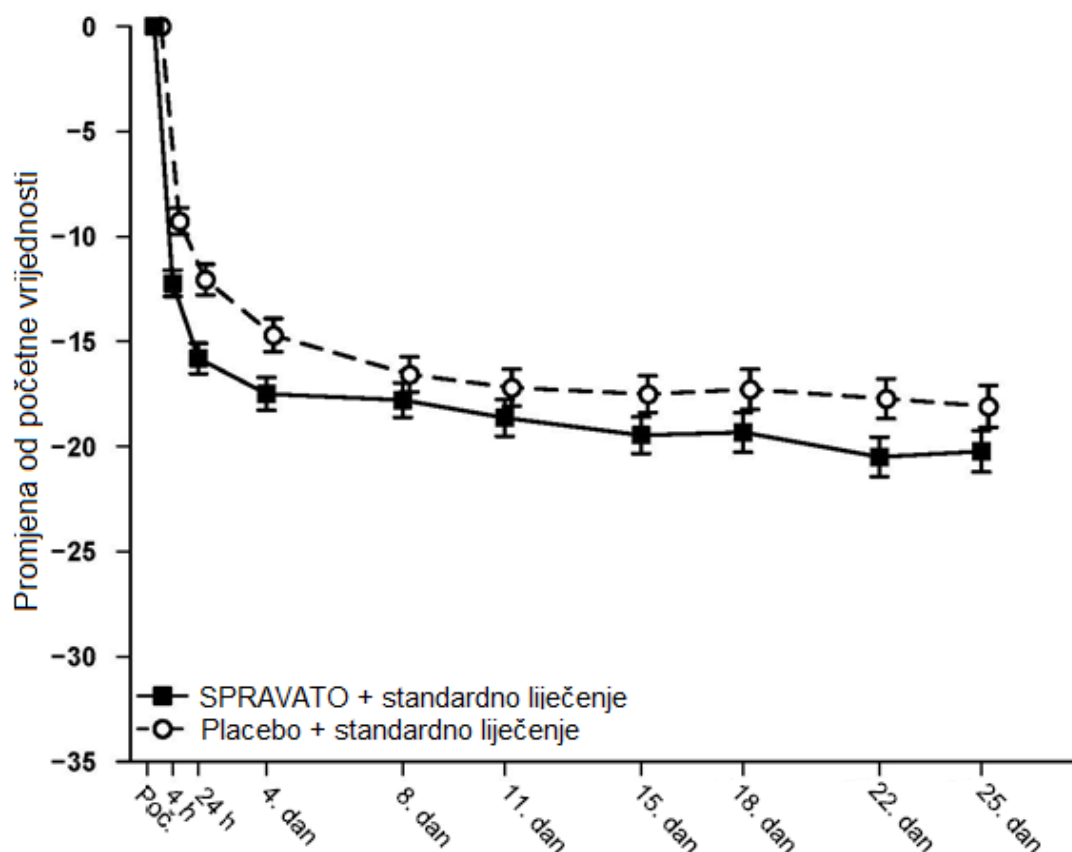
[#] Liječena skupina koja je bila statistički značajno superiorna onoj koja je primala placebo u spreju za nos + standardno liječenje

Razlike između liječenja (95% CI) u vidu promjene početnog ukupnog MADRS rezultata 2. dana (24 sata nakon primjene prve doze) između esketamina plus standardnog liječenja i placeba plus standardnog liječenja iznosile su -4,70 (-7,16; -2,24) za podpopulaciju koja je prijavila prethodni pokušaj samoubojstva (N=284) te -2,34 (-5,59; 0,91) za podpopulaciju koja nije prijavila prethodni pokušaj samoubojstva (N=166).

Tijek odgovora na liječenje

U ispitivanjima SUI3001 i SUI3002 razlika između liječenja esketaminom u odnosu na placebo opažena je već nakon 4 sata. Između 4 sata nakon primjene prve doze i 25. dana, završetka razdoblja liječenja, poboljšanja su se nastavila i u skupini liječenoj esketaminom i u onoj koja je primala placebo. Razlike između skupina općenito su se održale, ali nije opaženo da su se povećale u razdoblju do 25. dana. Na slici 3 prikazan je tijek primarne mjere ishoda za djelotvornost, tj. promjene ukupnog MADRS rezultata u objedinjenim ispitivanjima SUI3001 i SUI3002.

Slika 3: Srednja vrijednost promjene početnog ukupnog MADRS rezultata tijekom vremena u ispitivanjima SUI3001 i SUI3002*, prema metodi najmanjih kvadrata (objedinjeni podaci, skup podataka za analizu sigurnosti) – ANCOVA, BOCF



* Napomena: u tim je ispitivanjima nakon prve doze bolesnicima koji nisu podnosili dozu od 84 mg bilo dopušteno jednokratno smanjenje doze lijeka Spravato na 56 mg. Doza lijeka Spravato smanjena je s 84 mg na 56 mg dvaput tjedno u približno 16% bolesnika.

Stope remisije

U ispitivanjima faze 3 postotak bolesnika koji su postigli remisiju (ukupan MADRS rezultat ≤ 12 u bilo kojem trenutku tijekom ispitivanja) bio je veći u skupini koja je primala esketamin + standardno liječenje u odnosu na onu koja je primala placebo + standardno liječenje u svim vremenskim točkama tijekom 4-tjednog dvostruko slijepog razdoblja liječenja (Tablica 13).

Tablica 13: Bolesnici koji su postigli remisiju velikog depresivnog poremećaja; dvostruko slijepo razdoblje liječenja; potpuni skup podataka za analizu djelotvornosti

	SUI3001		SUI3002		Objedinjena ispitivanja (SUI3001 i SUI3002)	
	Placebo + standardno liječenje 112	Spravato + standardno liječenje 112	Placebo + standardno liječenje 113	Spravato + standardno liječenje 114	Placebo + standardno liječenje 225	Spravato + standardno liječenje 226
1. dan, 4 sata nakon primjene prve doze Bolesnici u remisiji velikog depresivnog poremećaja	9 (8,0%)	12 (10,7%)	4 (3,5%)	12 (10,5%)	13 (5,8%)	24 (10,6%)
2. dan, 24 sata nakon primjene prve doze Bolesnici u remisiji velikog depresivnog poremećaja	10 (8,9%)	21 (18,8%)	12 (10,6%)	25 (21,9%)	22 (9,8%)	46 (20,4%)
25. dan (prije primjene doze) Bolesnici u remisiji velikog depresivnog poremećaja	38 (33,9%)	46 (41,1%)	31 (27,4%)	49 (43,0%)	69 (30,7%)	95 (42,0%)
25. dan (4 sata nakon primjene doze) Bolesnici u remisiji velikog depresivnog poremećaja	42 (37,5%)	60 (53,6%)	42 (37,2%)	54 (47,4%)	84 (37,3%)	114 (50,4%)

Napomena: remisija se temelji na ukupnom MADRS rezultatu ≤ 12 . Smatra se da ispitanici koji nisu ispunili taj kriterij ili su zbog bilo kojeg razloga prekinuli liječenje prije određene vremenske točke nisu u remisiji.

Učinci na suicidalnost

Sveukupno je u bolesnika u obje liječene skupine opaženo poboljšanje stupnja težine suicidalnosti prema revidiranoj ljestvici za ocjenu općeg kliničkog dojma težine suicidalnosti (engl. *Clinical Global Impression – Severity of Suicidality – revised*, CGI-SS-r) 24 sata nakon primjene lijeka, premda razlika između liječenih skupina nije bila statistički značajna.

Dugoročna djelotvornost esketamina u prevenciji samoubojstva nije ustanovljena.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Spravato u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje velikog depresivnog poremećaja (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Srednja vrijednost apsolutne bioraspodivnosti esketamina u dozi od 84 mg primijenjenog u obliku spreja za nos iznosi približno 48%.

Nakon nazalne primjene esketamin se brzo apsorbira kroz nosnu sluznicu te se u plazmi može izmjeriti unutar 7 minuta nakon primjene doze od 28 mg. Vrijeme do postizanja maksimalne

plazmatske koncentracije lijeka (t_{max}) obično iznosi 20 - 40 minuta nakon posljednjeg potiska primijenjenog u pojedinom terapijskom tretmanu (vidjeti dio 4.2).

Kod primjene doza od 28 mg, 56 mg i 84 mg esketamina u spreju za nos zabilježena su o dozi ovisna povećanja maksimalne plazmatske koncentracije lijeka (C_{max}) i područja ispod krivulje plazmatske koncentracije kroz vrijeme (AUC_{∞}).

Farmakokinetički profil esketamina sličan je nakon primjene jednokratne doze i ponovljenih doza te ne dolazi do njegove akumulacije u plazmi kad se primjenjuje dvaput tjedno.

Distribucija

Srednja vrijednost volumena distribucije intravenski primijenjenog esketamina u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 709 l.

Udio ukupne koncentracije esketamina koji je vezan za proteine u ljudskoj plazmi u prosjeku iznosi 43 - 45%. Stupanj vezivanja esketamina za proteine u plazmi ne ovisi o jetrenoj ni bubrežnoj funkciji.

Esketamin nije supstrat sljedećih prijenosnika: P-glikoproteina (P-gp; protein koji uzrokuje rezistenciju na više lijekova 1), proteina rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) ni prijenosnika organskih aniona (engl. *organic anion transporter*) OAT1B1 ili OATP1B3. Esketamin ne inhibira te prijenosnike, kao ni prijenosnike za izlučivanje više lijekova i toksina (engl. *multi-drug and toxin extrusion*) MATE1 i MATE2-K te prijenosnike organskih kationa 2 (engl. *organic cation transporter*, OCT2), OAT1 ili OAT3.

Biotransformacija

Esketamin se opsežno metabolizira u jetri. Primarni metabolički put esketamina u ljudskim jetrenim mikrosomima je N-demetilacija kojom nastaje noresketamin. Glavni enzimi citokroma P450 (CYP) odgovorni za N-demetilaciju esketamina su CYP2B6 i CYP3A4. Drugi CYP enzimi, uključujući CYP2C19 i CYP2C9, u puno manjoj mjeri pridonose tom procesu. Noresketamin se potom putevima ovisnima o CYP enzimima metabolizira u druge metabolite, od kojih neki prolaze glukuronidaciju.

Eliminacija

Srednja vrijednost klirensa intravenski primijenjenog esketamina iznosila je približno 89 l/h. Nakon što je nazalno primijenjen esketamin dosegao C_{max} , njegova je plazmatska koncentracija tijekom prvih nekoliko sati opadala brzo, a zatim postupnije. Srednja vrijednost terminalnog poluvijeka nakon primjene lijeka u obliku spreja za nos u načelu se kretala u rasponu od 7 do 12 sati.

Nakon intravenske primjene radioaktivno označenog esketamina, približno 78% primijenjene radioaktivnosti pronađeno je u mokraći, a približno 2% u fecesu. Nakon peroralne primjene radioaktivno označenog esketamina, približno 86% primijenjene radioaktivnosti pronađeno je u mokraći, a približno 2% u fecesu. Pronađenu radioaktivnost činili su prvenstveno metaboliti esketamina. Kod intravenske i peroralne primjene < 1% doze lijeka izlučilo se u mokraću u nepromijenjenom obliku.

Linearnost/nelinearnost

Izloženost esketaminu povećava se s povećanjem doze od 28 mg do 84 mg. Povećanje vrijednosti C_{max} i AUC -a bilo je manje nego proporcionalno dozi kod povećanja doze s 28 mg na 56 mg ili 84 mg, ali gotovo proporcionalno dozi kod povećanja doze s 56 mg na 84 mg.

Interakcije

Učinak drugih lijekova na esketamin

Inhibitori jetrenih enzima

U zdravih ispitanika prethodno peroralno liječenje tiklopidinom, koji je inhibitor aktivnosti jetrenog enzima CYP2B6 (250 mg dvaput na dan tijekom 9 dana prije primjene esketamina i na dan njegove primjene), nije imalo učinka na C_{max} esketamina primijenjenog u obliku spreja za nos. AUC_{∞} esketamina povećao se za približno 29%. Prethodno liječenje tiklopidinom nije utjecalo na terminalni poluvijek esketamina.

Prethodno peroralno liječenje klaritromicinom, koji je inhibitor aktivnosti jetrenog enzima CYP3A4 (500 mg dvaput na dan tijekom 3 dana prije primjene esketamina i na dan njegove primjene), povećalo je srednje vrijednosti C_{max} i AUC_{∞} nazalno primijenjenog esketamina za približno 11% odnosno 4%. Prethodno liječenje klaritromicinom nije utjecalo na terminalni poluvijek esketamina.

Induktori jetrenih enzima

Prethodno peroralno liječenje rifampicinom, snažnim induktorom aktivnosti većeg broja jetrenih CYP enzima poput CYP3A4 i CYP2B6, (600 mg na dan tijekom 5 dana prije primjene esketamina) smanjilo je srednje vrijednosti C_{max} i AUC_{∞} esketamina primijenjenog u obliku spreja za nos za približno 17% odnosno 28%.

Drugi lijekovi u spreju za nos

U ispitanika s alergijskim rinitisom u anamnezi koji su bili izloženi peludi trava prethodno liječenje oksimetazolinom u spreju za nos (2 potiska otopine od 0,05% primijenjena 1 sat prije nazalne primjene esketamina) u maloj je mjeri utjecalo na farmakokinetiku esketamina.

U zdravih je ispitanika prethodna nazalna primjena mometazonfuroata (200 µg na dan tijekom 2 tjedna, uz posljednju dozu primijenjenu 1 sat prije nazalne primjene esketamina) u maloj mjeri utjecala na farmakokinetiku esketamina.

Učinak esketamina na druge lijekove

Nazalna primjena 84 mg esketamina dvaput tjedno tijekom 2 tjedna smanjila je srednju vrijednost plazmatskog AUC_{∞} oralnog midazolama (jedna doza od 6 mg), koji je supstrat jetrenog enzima CYP3A4, za približno 16%.

Nazalna primjena 84 mg esketamina dvaput tjedno tijekom 2 tjedna nije utjecala na srednju vrijednost plazmatskog AUC -a oralnog bupropiona (jedna doza od 150 mg), koji je supstrat jetrenog enzima CYP2B6.

Posebne populacije

Starije osobe (u dobi od 65 ili više godina)

Farmakokinetika esketamina primijenjenog u obliku spreja za nos uspoređivala se između starijih ali inače zdravih ispitanika i mlađih zdravih odraslih osoba. Srednje vrijednosti C_{max} i AUC_{∞} esketamina nakon primjene doze od 28 mg bile su 21% odnosno 18% veće u starijih ispitanika (raspon dobi: 65 - 81 godina) nego u mlađih odraslih ispitanika (raspon dobi: 22 - 50 godina). Srednje vrijednosti C_{max} i AUC_{∞} esketamina nakon primjene doze od 84 mg bile su 67% odnosno 38% veće u starijih ispitanika (raspon dobi: 75 - 85 godina) nego u mlađih odraslih ispitanika (raspon dobi: 24 - 54 godine). Terminalni poluvijek esketamina bio je sličan u starijih i mlađih odraslih ispitanika (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

U odnosu na ispitanike s normalnom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina [CL_{CR}]: 88 - 140 ml/min), C_{max} esketamina bio je prosječno 20 - 26% veći u ispitanika s blagim (CL_{CR} : 58 - 77 mL/min), umjerenim (CL_{CR} : 30 - 47 ml/min) ili teškim (CL_{CR} : 5 - 28 ml/min, bez dijalize)

oštećenjem bubrežne funkcije nakon primjene doze od 28 mg esketamina u spreju za nos. AUC_{∞} je bio 13 - 36% veći u ispitanika s blagim do teškim oštećenjem bubrežne funkcije.

Nema kliničkog iskustva s primjenom esketamina u spreju za nos u bolesnika na dijalizi.

Oštećenje funkcije jetre

C_{max} i AUC_{∞} esketamina nakon primjene doze od 28 mg bili su slični u ispitanika s oštećenjem jetrene funkcije Child-Pugh stadija A (blago) i zdravih ispitanika. C_{max} i AUC_{∞} esketamina bili su 8% odnosno 103% veći u ispitanika s oštećenjem jetrene funkcije Child-Pugh stadija B (umjereno) nego u zdravih ispitanika.

Nema kliničkog iskustva s primjenom esketamina u spreju za nos u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije Child-Pugh stadija C (teško) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Rasa

Farmakokinetika esketamina u spreju za nos uspoređivala se u zdravih ispitanika azijskog podrijetla i onih bijele rase. Srednje plazmatske vrijednosti C_{max} i AUC_{∞} esketamina nakon primjene jedne doze od 56 mg bile su približno 14% odnosno 33% veće u Kineza nego u bijelaca. C_{max} esketamina bio je prosječno 10% manji, a njegov AUC_{∞} prosječno 17% veći u Korejaca nego u bijelaca. Provedena je populacijska farmakokinetička analiza u koju su uz zdrave japanske ispitanike bili uključeni i japanski bolesnici s depresijom rezistentnom na liječenje. Na temelju te analize plazmatske vrijednosti C_{max} i AUC_{24h} esketamina za danu dozu bile su približno 20% veće u japanskih ispitanika u odnosu na ispitanike koji nisu azijskog podrijetla. Srednja vrijednost terminalnog poluvijeka esketamina u plazmi ispitanika azijskog podrijetla kretala se u rasponu od 7,1 do 8,9 sati, dok je kod bijelaca iznosila 6,8 sati.

Spol i tjelesna težina

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize nisu opažene značajne razlike u farmakokinetici esketamina u spreju za nos s obzirom na spol i ukupnu tjelesnu težinu (> 39 do 170 kg).

Alergijski rinitis

Farmakokinetika jedne doze od 56 mg esketamina primijenjenog u obliku spreja za nos bila je slična u ispitanika s alergijskim rinitisom koji su bili izloženi peludi trava i zdravih ispitanika.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, neurotoksičnosti, reproduktivne toksičnosti i kancerogenog potencijala. U ispitivanjima ketamina na životinjama zabilježeni su dokazi razvojne neurotoksičnosti. Ne mogu se isključiti mogući neurotoksični učinci esketamina na plod u razvoju (vidjeti dio 4.6).

Genotoksičnost

Esketamin nije bio mutagen u Amesovu testu, uz metaboličku aktivaciju ili bez nje. U probirnom mikronukleusnom testu *in vitro* uz metaboličku aktivaciju opaženi su genotoksični učinci esketamina. Međutim, intravenski primijenjen esketamin nije imao genotoksičnih svojstava u mikronukleusnom testu na koštanoj srži štakora *in vivo*, kao ni u kometnom testu na jetrenim stanicama štakora *in vivo*.

Reproduktivna toksičnost

U ispitivanju toksičnih učinaka nazalno primijenjenog ketamina na embriofetalni razvoj štakora, toksičnost za majku pri dozama kojima se postiže izloženost do 6 puta veća od one u ljudi (na temelju vrijednosti AUC -a) nije štetno utjecala na mladunčad. U ispitivanju toksičnih učinaka nazalno primijenjenog ketamina na embriofetalni razvoj kunića opažene su malformacije skeleta i smanjena tjelesna težina ploda kod primjene doza toksičnih za majku. Prema vrijednostima AUC -a, izloženost u kunića bila je unutar raspona koji se postiže u ljudi.

Objavljena ispitivanja na životinjama (uključujući primata) u kojima su se primjenjivale doze koje uzrokuju laganu do umjerenu anesteziju pokazala su da primjena anestetika tijekom razdoblja ubrzanog razvoja mozga ili sinaptogeneze dovodi do gubitka stanica mozga u razvoju, koji može biti povezan s dugotrajnim kognitivnim poremećajima. Klinički značaj tih nekliničkih nalaza nije poznat.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

citratna kiselina, hidrat
dinatrijev edetat
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica (staklo tipa I) s klorobutilnim gumenim čepom. Napunjena bočica s čepom uložena je u sprej za nos koji se ručno aktivira. Sprejem se mogu primijeniti dva potiska.

Unutar jednog pakiranja svaki je sprej pojedinačno zapakiran u zatvoreni blister.

Veličine pakiranja: 1, 2, 3 ili 6 sprejeva za nos i višestrukim pakiranjima koja sadrže 12 (4 pakiranja od 3) ili 24 (8 pakiranja od 3) spreja za nos.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1410/001 (1 sprej za nos)
EU/1/19/1410/002 (2 spreja za nos)
EU/1/19/1410/003 (3 spreja za nos)
EU/1/19/1410/004 (6 sprejeva za nos)
EU/1/19/1410/005 (24 spreja za nos)
EU/1/19/1410/006 (12 sprejeva za nos)

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18. prosinca 2019.
Datum posljednje obnove odobrenja: 22. kolovoza 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na poseban i ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka Spravato na tržište nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora u svakoj državi članici s nacionalnim nadležnim tijelom dogovoriti sadržaj i oblik **edukacijskih materijala i programa kontroliranog pristupa lijeku**, uključujući komunikacijske medije, način distribucije i sve druge aspekte programa.

Nositelj odobrenja mora se pobrinuti da se u svakoj državi članici u kojoj će Spravato biti na tržištu provodi program kontroliranog pristupa lijeku kako bi se spriječio/minimizirao važan utvrđen rizik od zlorabe lijeka.

Spravato je namijenjen za bolesnikovu samostalnu primjenu pod izravnim nadzorom zdravstvenog radnika i treba se izdavati zdravstvenim ustanovama u kojima će se primjenjivati, sukladno dogovoru u pojedinačnim državama članicama i u skladu s lokalnim propisima i/ili lokalnim zdravstvenim sustavom. Kada je primjena lijeka namijenjena ambulantnim bolesnicima, mora se odvijati isključivo u uvjetima u kojima se provodi odgovarajuće praćenje bolesnika.

Spravato može uzrokovati prolaznu sedaciju, disocijativne poremećaje i poremećaje percepcije i/ili povišen krvni tlak. Stoga zdravstveni radnik mora nadzirati bolesnike tijekom i nakon svake primjene, što uključuje ocjenu bolesnika kako bi se utvrdilo je li on klinički stabilan i spreman za odlazak iz zdravstvene ustanove. U bolesnika s klinički značajnim ili nestabilnim kardiovaskularnim ili respiratornim stanjima Spravato treba primjenjivati u okruženju u kojem su dostupni primjerena oprema za reanimaciju i zdravstveni radnici obučeni za kardiopulmonalnu reanimaciju.

Zdravstvenim radnicima treba dati sljedeće edukacijske materijale (i zabilježiti potvrdu o njihovom primitku):

- **Vodič za zdravstvene radnike**, koji je namijenjen pružanju informacija o rizicima od prolaznih disocijativnih stanja i poremećaja percepcije te zlouporabe lijeka, poremećaja svijesti i povišenja krvnog tlaka, treba sadržavati odgovarajuće informacije o sigurnosti bolesnika, uz naglasak na to da:
 - svi bolesnici moraju biti pod odgovarajućim nadzorom nakon primjene lijeka Spravato, sve dok se ne ocijeni da su klinički stabilni i spremni za odlazak iz zdravstvene ustanove
 - u bolesnika s klinički značajnim ili nestabilnim kardiovaskularnim ili respiratornim stanjima Spravato treba primjenjivati u kliničkim uvjetima u kojima su na raspolaganju oprema za kardiopulmonalnu reanimaciju i osoblje obučeno za taj postupak
 - prije i nakon primjene lijeka Spravato treba pomno nadzirati bolesnikov krvni tlak zbog mogućeg rizika od srčanih štetnih događaja
- „Kontrolni popis za zdravstvene radnike“ (priložen Vodiču za zdravstvene radnike): Cilj je ovog edukacijskog materijala pomoći zdravstvenim radnicima da nakon primjene lijeka Spravato ocijene kada je bolesnik stabilan i kada mu mogu sigurno dopustiti da ode iz klinike/zdravstvene ustanove u kojoj je Spravato primijenjen.

Bolesnicima treba dati sljedeće edukacijske materijale:

- **Vodič za bolesnike**, koji je namijenjen pružanju informacija o rizicima od prolaznih disocijativnih stanja i poremećaja percepcije te zlouporabe lijeka, poremećaja svijesti i povišenja krvnog tlaka. Cilj je ovog edukacijskog materijala objasniti:
 - koje se nuspojave mogu očekivati nakon primjene lijeka Spravato i kako ih minimizirati
 - koji su faktori rizika/rizične skupine/znakovi zlouporabe i ovisnosti koje treba redovito ocjenjivati i pratiti
 - postupak primjene lijeka Spravato u nos, uključujući pripremne radnje (bolesnik ne smije jesti 2 sata prije primjene ni piti 30 minuta prije primjene) i praćenje bolesnika

Vodič za bolesnike namijenjen je i povećanju svijesti o:

- koracima za samostalnu primjenu lijeka Spravato pod izravnim nadzorom zdravstvenog radnika
- praćenju krvnog tlaka prije i nakon primjene doze lijeka Spravato
- potrebi za nadzorom zdravstvenog radnika i promatranjem nakon primjene, sve dok zdravstveni radnik ne potvrdi da je bolesnik klinički stabilan i da može otići iz klinike/zdravstvene ustanove u kojoj je Spravato primijenjen

- utjecaju lijeka SPRAVATO na bolesnikovu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA (s 1 i 6 sprejeva za nos)****1. NAZIV LIJEKA**

Spravato 28 mg sprej za nos, otopina
esketamin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan sprej za nos sadrži 28 mg esketamina u obliku esketaminklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: citratna kiselina hidrat, dinatrijev edetat, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Sprej za nos, otopina

1 sprej za nos

6 sprejeva za nos

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za nos

Nemojte provjeravati protok lijeka ni isprobavati sprej prije uporabe.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1410/001 (1 sprej za nos)
EU/1/19/1410/004 (6 sprejeva za nos)

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

spravo

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA (s 2 i 3 spreja za nos)****1. NAZIV LIJEKA**

Spravato 28 mg sprej za nos, otopina
esketamin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan sprej za nos sadrži 28 mg esketamina u obliku esketaminklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: citratna kiselina hidrat, dinatrijev edetat, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Sprej za nos, otopina

2 spreja za nos

3 spreja za nos

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za nos

Nemojte provjeravati protok lijeka ni isprobavati sprej prije uporabe.

Pakiranje od 56 mg = 2 spreja za nos

Pakiranje od 84 mg = 3 spreja za nos

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1410/002 (2 spreja za nos)
EU/1/19/1410/003 (3 spreja za nos)

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

spravo

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Spravato 28 mg sprej za nos, otopina
esketamin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Janssen-Cilag International NV

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA NA SPREJU ZA NOS
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Spravato 28 mg sprej za nos, otopina
esketamin
Za nos

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

28 mg

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (s 3 spreja za nos) KAO MEĐUPAKIRANJE / SASTAVNI DIO VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Spravato 28 mg sprej za nos, otopina esketamin

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan sprej za nos sadrži 28 mg esketamina u obliku esketaminklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: citratna kiselina hidrat, dinatrijev edetat, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Sprej za nos, otopina

3 spreja za nos

Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za nos

Nemojte provjeravati protok lijeka ni isprobavati sprej prije uporabe.

Pakiranje od 84 mg = 3 spreja za nos

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

spravo

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA VIŠESTRUKA PAKIRANJA S 12 SPREJEVA ZA NOS (4 pakiranja od 3 spreja za nos) ili 24 SPREJA ZA NOS (8 pakiranja od 3 spreja za nos) S PLAVIM OKVIROM

1. NAZIV LIJEKA

Spravato 28 mg sprej za nos, otopina
esketamin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan sprej za nos sadrži 28 mg esketamina u obliku esketaminklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: citratna kiselina hidrat, dinatrijev edetat, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Sprej za nos, otopina

Višestruko pakiranje: 24 (8 pakiranja od 3) spreja za nos
Višestruko pakiranje: 12 (4 pakiranja od 3) sprejeva za nos

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za nos
Nemojte provjeravati protok lijeka ni isprobavati sprej prije uporabe.

Pakiranje od 84 mg = 3 spreja za nos

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1410/005 (8 pakiranja, svako s 3 spreja)
EU/1/19/1410/006 (4 pakiranja, svako s 3 spreja)

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Spravato 28 mg sprej za nos, otopina esketamin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Spravato i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Spravato
3. Kako primjenjivati Spravato
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Spravato
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Spravato i za što se koristi

Što je Spravato

Spravato sadrži djelatnu tvar esketamin. On pripada skupini lijekova koji se zovu antidepresivi i ovaj ste lijek dobili za liječenje depresije.

Za što se Spravato koristi

Spravato se koristi u odraslih osoba za ublažavanje simptoma depresije, kao što su tuga, tjeskoba ili osjećaj bezvrijednosti, poremećaji spavanja, promjena teka, gubitak interesa za omiljene aktivnosti i osjećaj usporosti. Ovaj se lijek primjenjuje zajedno s još jednim antidepresivom ako ste već uzimali najmanje 2 druga lijeka protiv depresije, ali Vam oni nisu pomogli.

Spravato se koristi i u odraslih bolesnika za brzo ublažavanje simptoma depresije u situaciji u kojoj je potrebno hitno liječenje (koja se još naziva i hitnim psihijatrijskim stanjem).

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Spravato

Nemojte primjenjivati Spravato

- ako ste alergični na esketamin, njemu sličan lijek koji se zove ketamin, a koristi se za anesteziju, ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste ikada imali određena stanja kao što su:
 - aneurizma (slaba točka u stijenci krvne žile u kojoj dolazi do proširenja ili ispućenja)
 - krvarenje u mozgu
- ako ste nedavno preboljeli srčani udar (unutar 6 tjedana)
Naime, Spravato može uzrokovati prolazno povišenje krvnog tlaka, koje kod navedenih stanja može izazvati ozbiljne komplikacije.

Ako se bilo što od navedenoga odnosi na Vas, nemojte primijeniti Spravato. Ako niste sigurni, razgovarajte sa svojim liječnikom prije nego primijenite Spravato. Liječnik će odlučiti smijete li primijeniti ovaj lijek.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite Spravato:

- ako imate srčanih tegoba koje nisu dobro kontrolirane, kao što su: loš protok krvi kroz krvne žile srca, često praćen boli u prsnoj koži (poput angine), visok krvni tlak, bolest srčanih zalistaka ili zatajenje srca
- ako ste ikada imali problema s dotokom krvi u mozak (poput moždanog udara)
- ako ste ikada imali problema sa zlouporabom propisanih lijekova ili ilegalnih droga
- ako ste ikada imali stanje koje se zove psihoza - kod kojega osoba vjeruje u stvari koje nisu istinite (deluzije) ili vidi, osjeća ili čuje stvari kojih nema (halucinacije)
- ako ste ikada imali stanje koje se zove bipolarni poremećaj ili simptome manije (kod kojih osoba postane izrazito prekomjerno aktivna ili prekomjerno uzbuđena)
- ako ste ikada imali prekomjerno aktivnu štitnjaču koja nije liječena na odgovarajući način (hipertireozu)
- ako ste ikada imali plućnih tegoba koje su uzrokovale otežano disanje (plućnu insuficijenciju), uključujući kroničnu opstruktivnu plućnu bolest (KOPB)
- ako imate apneju u snu i izuzetno prekomjernu tjelesnu težinu
- ako ste ikada imali spore ili brze otkucaje srca koji su uzrokovali nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca ili nelagodu u prsnoj koži, ošamućenost ili nesvjesticu
- ako ste imali ozbiljnu ozljedu glave ili ozbiljne tegobe koje su zahvaćale mozak, osobito ako su bile praćene povišenim tlakom u mozgu
- ako imate teških jetrenih tegoba

Ako se bilo što od prethodno navedenoga odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku prije nego primijenite Spravato. Vaš će liječnik odlučiti smijete li primjenjivati ovaj lijek.

Pogoršanje depresije

Odmah obavijestite svog liječnika ili otidite u najbližu bolnicu ako u bilo kojem trenutku pomislite na samoozljeđivanje ili samoubojstvo.

Možda bi bilo dobro da razgovarate s članom obitelji ili bliskim prijateljem ako ste depresivni te da ih pitate misle li da se Vaša depresija pogoršava i jesu li zabrinuti zbog Vašeg ponašanja. Možete ih zamoliti i da pročitaju ovu uputu o lijeku.

Krvni tlak

Spravato može povišiti krvni tlak tijekom približno 1 - 2 sata nakon primjene i stoga će Vam se krvni tlak izmjeriti prije početka primjene lijeka Spravato i nakon uzimanja lijeka.

Ako Vam je krvni tlak visok prije primjene ovog lijeka, liječnik će odlučiti treba li započeti liječenje ovim lijekom ili pričekati dok se krvni tlak ne snizi. Ako Vam se krvni tlak povisi nakon primjene ovog lijeka i ostane povišen dulje od nekoliko sati, možda će Vam biti potrebne dodatne pretrage.

Ovaj lijek može privremeno povišiti krvni tlak nakon uzimanja doze. Krvni tlak izmjerit će se prije i nakon primjene lijeka. Odmah recite medicinskom osoblju ako Vam se nakon primjene lijeka pojavi bol u prsnoj koži, nedostatak zraka, iznenadna jaka glavobolja, promjene vida ili napadaji.

Obavijestite svog liječnika ako tijekom liječenja lijekom Spravato primijetite bilo što od sljedećega:

- poteškoće s pažnjom, sposobnošću prosuđivanja i razmišljanja (pogledajte i dijelove „Upravljanje vozilima i strojevima“ i „Moguće nuspojave“). Tijekom i nakon svake primjene ovog lijeka liječnik će provjeriti Vaše stanje i odlučiti koliko dugo će Vas nadzirati.
- pospanost (sedaciju), nesvjesticu, omaglicu, osjećaj da se sve oko Vas vrti, tjeskobu, osjećaj nepovezanosti sa samim sobom, svojim mislima, osjećajima, prostorom i vremenom (disocijaciju) ili otežano disanje (depresiju dišnog sustava). Odmah recite medicinskom osoblju ako se osjećate kao da ne možete ostati budni ili kao da ćete se onesvijestiti.
- bol pri mokrenju ili krv u mokraći – to mogu biti znakovi tegoba s mokraćnim mjehurom, koje se mogu javiti kod dugoročne primjene visokih doza jednog sličnog lijeka (koji se zove ketamin).

Obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo što od prethodno navedenoga dok uzimate Spravato.

Starije osobe (u dobi od >65 godina)

Ako ste starija osoba (u dobi od >65 godina), bit ćete pod pažljivim nadzorom zbog mogućeg povećanog rizika od pada kada se ponovno počnete kretati nakon primjene lijeka.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek ne smije se davati djeci i adolescentima mlađima od 18 godina, jer se Spravato nije ispitivao za liječenje depresije rezistentne na liječenje u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Spravato

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Uzimanje lijeka Spravato u kombinaciji s nekim drugim lijekovima može izazvati nuspojave. Osobito je važno da kažete liječniku ako uzimate:

- lijekove koji se koriste za liječenje poremećaja živčanog sustava ili jake boli (primjerice benzodiazepine, opioide)
- stimulanse poput onih koji se koriste za liječenje stanja kao što je narkolepsija ili lijekove za ADHD (primjerice amfetamine, metilfenidat, modafinil, armodafinil)
- lijekove koji mogu povišiti krvni tlak kao što su hormoni štitnjače, lijekovi za liječenje astme poput derivata ksantina, lijekovi za liječenje krvarenja nakon poroda (ergometrin) i lijek za liječenje srčanih bolesti poput vazopresina
- lijekove za liječenje depresije ili Parkinsonove bolesti koji se zovu inhibitori monoamino-oksidade (MAO) (primjerice tranilcipromin, selegilin, fenelzin)

Spravato s hranom, pićem ili alkoholom

U nekih bolesnika koji uzimaju Spravato mogu se javiti mučnina ili povraćanje. Trebate izbjegavati jesti 2 sata prije primjene i piti tekućinu 30 minuta prije primjene ovog lijeka. Obavijestite svog liječnika ako uzimate lijekove ili pića koja sadrže alkohol.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Kontracepcija

Ako ste žena reproduktivne dobi, morate koristiti kontracepciju tijekom liječenja. Razgovarajte s liječnikom o prikladnim metodama kontracepcije.

Trudnoća

Nemojte uzimati Spravato ako ste trudni.

Ako zatrudnite tijekom liječenja lijekom Spravato, odmah se obratite liječniku kako biste odlučili hoćete li prekinuti liječenje i upoznali se s drugim mogućnostima liječenja.

Dojenje

Nemojte uzimati Spravato ako dojite. Ako dojite, razgovarajte sa svojim liječnikom prije nego primijenite Spravato. Liječnik će s Vama razgovarati o tome trebate li prekinuti dojenje ili prestati primjenjivati ovaj lijek, uzimajući u obzir koristi dojenja za Vas i Vaše dijete i dobrobit liječenja za Vas.

Upravljanje vozilima i strojevima

Spravato može uzrokovati pospanost, omaglicu i druge nuspojave koje mogu privremeno utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima, kao i poduzimanja aktivnosti koje zahtijevaju potpunu pozornost. Nakon primjene ovog lijeka nemojte poduzimati takve aktivnosti sve do sljedećega dana, nakon što se dobro naspavate.

3. Kako primjenjivati Spravato

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Spravato sprej za nos primjenjivat ćete sami pod nadzorom liječnika ili nekog drugog zdravstvenog radnika u zdravstvenoj ustanovi, kao što je liječnička ordinacija ili klinika.

Vaš liječnik ili neki drugi zdravstveni radnik pokazat će Vam kako koristiti sprej za nos (**pogledajte i Upute za uporabu**).

Koliko lijeka primijeniti

Vaš će liječnik odlučiti trebate li 1, 2 ili 3 spreja za nos i koliko često trebate dolaziti u liječničku ordinaciju ili kliniku radi primjene lijeka.

- Jednim sprejem za nos mogu se primijeniti dva potiska (po jedan potisak u svaku nosnicu).
- Spravato se primjenjuje dvaput tjedno tijekom prva 4 tjedna.

Ako se Vaše liječenje nastavlja:

- Spravato se obično primjenjuje jedanput tjedno tijekom naredna 4 tjedna.
 - Nakon toga, Spravato se obično primjenjuje ili jedanput tjedno ili jedanput svaka 2 tjedna
- Tijekom i nakon svake primjene ovog lijeka liječnik će Vas pregledati i odlučiti koliko će Vas dugo nadzirati.

Sprejevi za nos

Ako trebate uzimati steroide ili dekongestive u spreju za nos, izbjegavajte njihovu primjenu unutar 1 sata prije primjene lijeka Spravato.

Ako primijenite više lijeka Spravato nego što ste trebali

Ovaj ćete lijek primjenjivati pod nadzorom liječnika u liječničkoj ordinaciji ili klinici. Stoga nije vjerojatno da ćete primijeniti previše lijeka.

Ako primijenite previše lijeka Spravato, postoji veća vjerojatnost za razvoj nuspojava (pogledajte dio „Moguće nuspojave“).

Ako prestanete primjenjivati Spravato

Važno je da se pobrinete da dolazite na zakazane termine primjene kako bi ovaj lijek bio učinkovit.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava.

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- osjećaj nepovezanosti sa samim sobom, svojim mislima, osjećajima i stvarima oko sebe
- omaglica
- glavobolja
- pospanost
- promjena osjeta okusa
- smanjen osjet ili osjetljivost, uključujući na području oko usta
- osjećaj vrtnje (vrtoglavica)
- povraćanje
- mučnina

- povišen krvni tlak

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- tjeskoba
- osjećaj ekstremne sreće (euforija)
- smetenost
- osjećaj nepovezanosti sa stvarnošću
- razdražljivost
- halucinacije (vidite, osjećate, čujete ili možete namirisati stvari kojih nema)
- uznemirenost
- zavarana osjetila vida, sluha ili dodira (stvari nisu onakve kakvima se čine)
- napadaji panike
- promjena predodžbe o vremenu
- neobični osjeti u ustima (poput trnaca ili mravinjanja)
- nevoljno drhtanje mišića
- poteškoće s razmišljanjem
- izrazita pospanost praćena manjkom energije
- otežan govor
- poteškoće s koncentracijom
- zamagljen vid
- neprekidna zvonjava u ušima (tinitus)
- povećana osjetljivost na buku ili zvukove
- brzi otkucaji srca
- visok krvni tlak
- nelagoda u nosu
- nadraženost grla
- grlobolja
- suh nos, uključujući suhe kraste u nosu
- svrbež nosa
- smanjen osjet ili osjetljivost u ustima
- suha usta
- pojačano znojenje
- učestala potreba za mokrenjem
- bol pri mokrenju
- hitna potreba za mokrenjem
- neuobičajeno osjećanje
- osjećaj opijenosti
- slabost
- plač
- osjećaj promjene tjelesne temperature

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- usporeno razmišljanje, govor i pokreti
- emocionalni stres
- nelagoda ili napetost
- brzi pokreti oka koje ne možete kontrolirati
- hiperaktivnost
- pojačano stvaranje sline
- hladan znoj
- poteškoće s hodanjem
- sniženi krvni tlak
- smanjena brzina srčanih otkucaja

Rijetke (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- poteškoće s disanjem (respiratorna depresija)
- napadaj

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Spravato

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Spravato sadrži

Djelatna tvar je esketamin.

Jedan sprej za nos sadrži 28 mg esketamina u obliku esketaminklorida.

Drugi sastojci su:

citratna kiselina hidrat

dinatrijev edetat

natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

voda za injekcije

Kako Spravato izgleda i sadržaj pakiranja

Spravato je otopina u spreju za nos. Ovaj je lijek bistra, bezbojna otopina koja dolazi u spreju za nos za jednokratnu uporabu.

Spravato je dostupan u pakiranjima koja sadrže 1, 2, 3 ili 6 sprejeva za nos i višestruka pakiranja koja sadrže 12 (4 pakiranja od 3) i 24 (8 pakiranja od 3) spreja za nos.

Svaki je sprej za nos pojedinačno zapakiran u zatvoren blister.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgija

Proizvođač

Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu/>.

Informacije u nastavku namijenjene su isključivo zdravstvenim radnicima:

**Upute za uporabu
SPRAVATO
(esketamin)
Sprej za nos**



28 mg po spreju
Jedan sprej za nos isporučuje
28 mg esketamina u dva potiska.

Važno

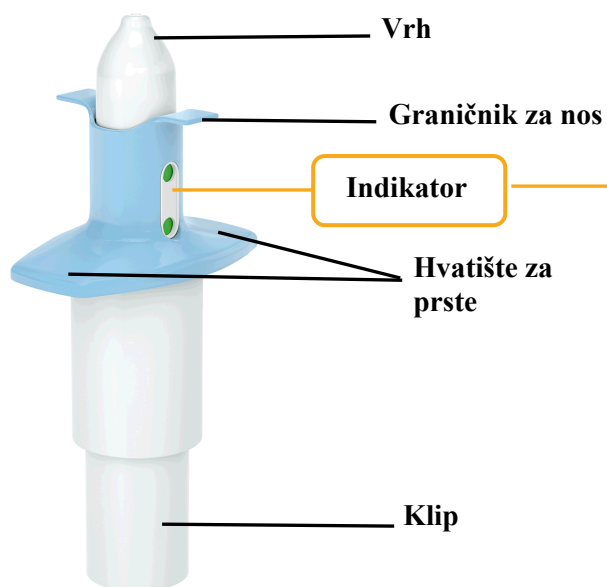
Ovaj sprej namijenjen je za bolesnikovu samostalnu primjenu **pod nadzorom zdravstvenog radnika**. Prije provođenja obuke i nadziranja bolesnika pročitajte cijele Upute za uporabu.



Trebate pomoć?

Ako Vam je potrebna dodatna pomoć ili želite dati povratne informacije, potražite kontaktne podatke lokalnog predstavnika nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet u uputi o lijeku.

Sprej za nos

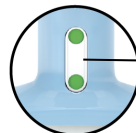


Jedan sprej za nos isporučuje
28 mg esketamina u dva potiska.

Indikator

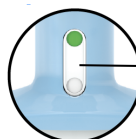
Jedan sprej za nos primjenjuje se u 2 potiska
(po 1 potisak u svaku nosnicu)

2 zelene točke (isporučeno 0 mg)



Sprej je pun

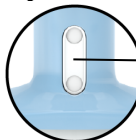
1 zelena točka



Isporučen je
jedan potisak

Nijedna zelena točka

Isporučena su dva potiska (28 mg)



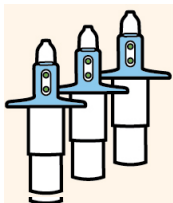
Sprej je prazan

1. korak ▶ Pripremite se

Samo prije primjene prvog spreja:



Recite bolesniku da ispuše nos **samo prije primjene prvog spreja**.



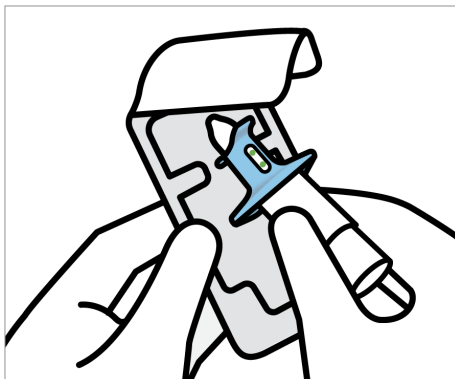
Provjerite imate li potreban broj sprejeva.

28 mg = 1 sprej

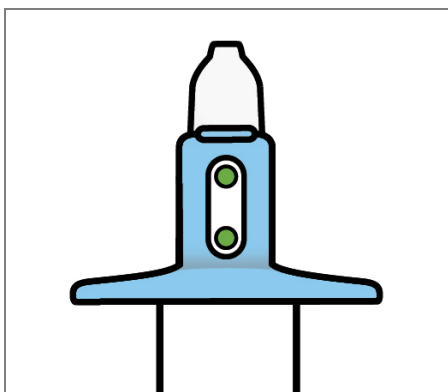
56 mg = 2 spreja

84 mg = 3 spreja

2. korak ▶ Pripremite sprej

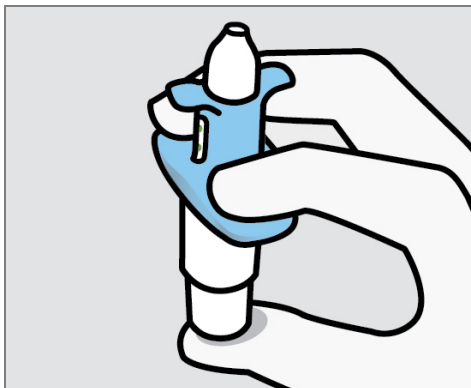


- Provjerite rok valjanosti („Rok valjanosti“, „EXP“). Ako je rok valjanosti istekao, uzmite drugi sprej.
- Otvorite blister i izvadite sprej.



- **Nemojte potiskivati sprej kako biste provjerili protok lijeka prije primjene.** To će dovesti do gubitka lijeka.
- Provjerite prikazuje li indikator **2 zelene točke**. Ako ih ne prikazuje, bacite sprej i uzmite novi.
- Dajte sprej bolesniku.

3. korak **Pripremite bolesnika**



Recite bolesniku da:

- drži sprej kako je prikazano na slici, tako da palcem nježno pridrži klip
- ne pritišće klip

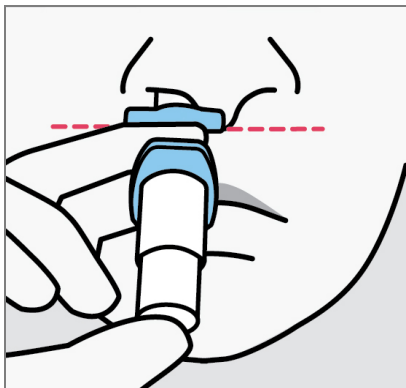


Recite bolesniku da:

- zabaci glavu i drži je pod kutom od približno **45 stupnjeva** tijekom primjene lijeka kako bi lijek ostao u nosu

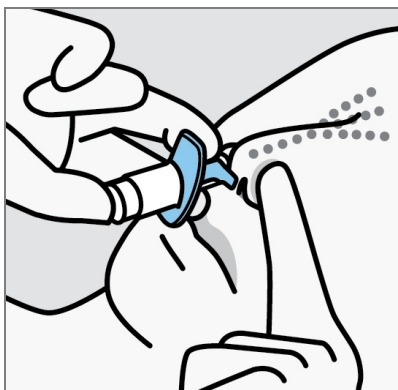
4. korak

Bolesnik primjenjuje jedan potisak u svaku nosnicu



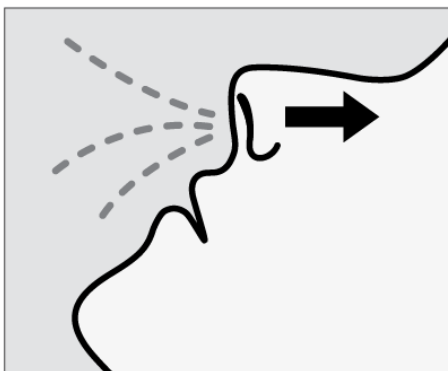
Recite bolesniku da:

- stavi vrh spreja ravno u **prvu nosnicu**
- graničnik za nos treba dodirivati **kožu između nosnica**



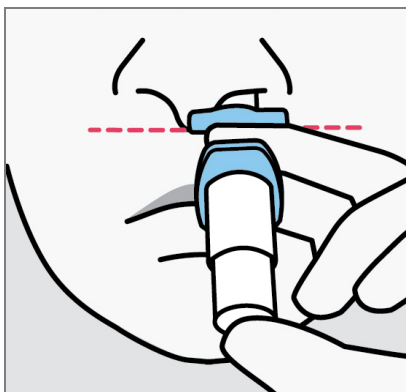
Recite bolesniku da:

- zatvori drugu nosnicu
- **udiše kroz nos** dok potiskuje klip do kraja, sve dok se ne zaustavi



Recite bolesniku da:

- lagano uvuče zrak (šmrcne) nakon primjene spreja kako bi lijek ostao u nosu

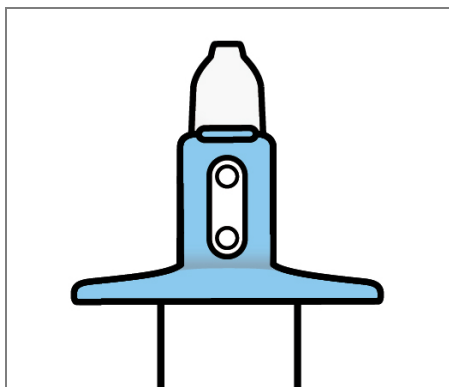


Recite bolesniku da:

- prebaci sprej u drugu ruku i stavi **vrh** spreja u **drugu nosnicu**
- ponovi 4. korak kako bi isporučio drugi potisak

5. korak

Potvrdite isporuku lijeka i napravite pauzu



- Uzmite sprej od bolesnika.
- Provjerite indikator kako biste se uvjerali da ne prikazuje **nijednu zelenu točku**. Ako vidite zelenu točku, recite bolesniku da ponovno primijeni lijek u drugu nosnicu.
- Ponovno provjerite indikator kako biste se uvjerali da je sprej prazan.



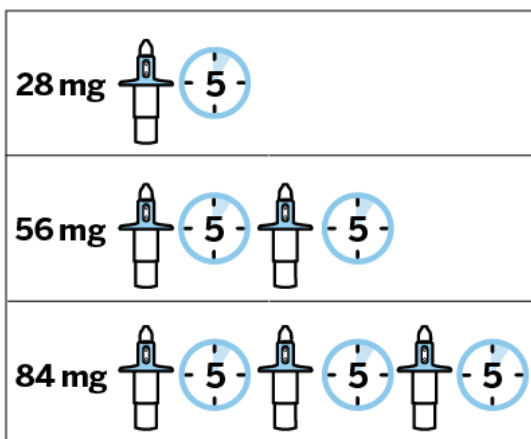
Recite bolesniku da:

- ostane u udobnom položaju (po mogućnosti poluležećem) **5 minuta nakon primjene svakog spreja**
- u slučaju kapanja tekućine nježno potapka nos maramicom

Bolesnik ne smije ispuhati nos.



Sljedeći sprej (ako je potreban)



- Ako bolesnik treba primijeniti više od jednog spreja, ponovite **korake 2 - 5**.

VAŽNO: Pobrinite se da bolesnik **pričeka 5 minuta nakon primjene svakog spreja** kako bi se lijek apsorbirao.

Zbrinjavanje

Upotrijebljeni(e) sprej(eve) potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Izmijenjeno: {mjesec GGGG}

PRILOG IV.

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA
ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za esketamin, znanstveni zaključci PRAC-a su sljedeći:

S obzirom na podatke o bradikardiji i napadajima dostupne iz kliničkog(ih) ispitivanja, spontanijh prijava, uključujući slučajeve s bliskom vremenskom povezanošću, pozitivan *de-challenge* i *re-challenge* i s obzirom na vjerojatan mehanizam djelovanja, PRAC smatra da za uzročnu povezanost između esketamina (za nos) i bradikardije i napadaja postoji barem razumna mogućnost. PRAC je zaključio da je shodno tome potrebno ažurirati informacije o lijeku za lijekove koji sadrže esketamin (za nos).

Nakon pregleda PRAC-ove preporuke, CHMP je suglasan sa sveukupnim zaključcima koje je donio PRAC i razlozima za takvu preporuku.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za esketamin, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) esketamin nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP preporučuje izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.