

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Spravato 28 mg oldatos orrspray

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

28 mg eszketaminnak megfelelő eszketamin-hidrokloridot tartalmaz orrspray-eszközként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos orrspray.

Átlátszó, színtelen, vizes oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Spravato egy szelektív szerotonin-visszavétel-gátlóval (SSRI) vagy szerotonin-noradrenalin-visszavétel-gátlóval (SNRI) kombinációban olyan, terápiarezisztens major depresszív zavarban szenvedő felnőttek számára javallott, akiknek az aktuális, közepesen súlyos vagy súlyos depresszív epizódja nem reagált legalább két, különböző antidepresszánssal végzett kezelésre.

A Spravato, orális antidepresszáns-kezeléssel kombinációban adva, pszichiátriai sürgősségi állapotban akut, rövid távú kezelésként a depresszív tünetek gyors csökkentésére javallott, a klinikai megítélés szerint, olyan felnőtt betegeknél, akiknél a major depresszív zavar közepesen súlyos-súlyos epizódja zajlik.

A vizsgált populáció leírását lásd az 5.1 pontban.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Ennek a gyógyszernek a felírására vonatkozó döntést egy pszichiáternek kell meghoznia.

Alkalmazása a beteg által önállóan, egészségügyi szakember közvetlen felügyelete mellett történik.

Egy terápiás ülés a nasalis alkalmazásból, valamint az alkalmazást követő obszervációs időszakból áll. Mind az alkalmazást, mind az azt követő obszervációt megfelelő klinikai környezetben kell végezni.

Kezelés előtti vizsgálat

A Spravato adagolása előtt a vérnyomást meg kell mérni.

Ha a kiindulási vérnyomás emelkedett, akkor mérlegelni kell a vérnyomás rövid ideig tartó emelkedésének a kockázatait, illetve a kezelés előnyét (lásd 4.4 pont). A gyógyszert nem szabad alkalmazni, ha a vérnyomás vagy az intracranialis nyomás emelkedése súlyos kockázatot jelent (lásd 4.3 pont).

A klinikailag jelentős vagy instabil cardiovascularis vagy légzési betegségekben szenvedő betegeknél további óvintézkedések szükségesek. Ezeknél a betegeknél a gyógyszert olyan környezetben kell beadni, ahol rendelkezésre állnak az újraélesztéshez szükséges megfelelő eszközök, valamint elérhetőek cardiopulmonalis resuscitációra kiképzett egészségügyi szakemberek (lásd 4.4 pont).

Az alkalmazást követő obszerváció

A Spravato adagolása után megközelítőleg 40 perccel, majd azt követően, amikor az klinikailag indokolt, a vérnyomást ismételten meg kell mérni (lásd 4.4 pont).

A sedatio, a disszociáció és az emelkedett vérnyomás lehetősége miatt a betegeket egészségügyi szakembernek kell monitoroznia, amíg a beteg állapota klinikailag stabilnak nem tekinthető, és alkalmas az egészségügyi intézmény elhagyására (lásd 4.4 pont).

Adagolás

Terápiarezisztens major depresszív zavar

Terápiarezisztens major depresszív zavar esetén a javasolt adagolást az 1. táblázat és a 2. táblázat (≥ 65 éves felnőttek) mutatja. A fenntartó fázis alatt javasolt megtartani azt a dózist, amit a beteg az indukciós fázis végén kap. A dózismódosítást a korábbi dózis hatásossága és tolerabilitása alapján kell végezni. A fenntartó fázis alatt az adagolást egyedileg kell beállítani arra a legalacsonyabb adagolási gyakoriságra, amely mellett a remisszió/válaszreakció még fenntartható.

1. táblázat: A Spravato javasolt adagolása < 65 éves, terápiarezisztens major depresszív zavarban szenvedő felnőtteknél

Indukciós fázis	Fenntartó fázis
1-4. hét: Kezdő nap 1 dózis: 56 mg Későbbi dózisok: Hetente kétszer 56 mg vagy 84 mg	5-8. hét: Hetente egyszer 56 mg vagy 84 mg A 9. héttől: Minden 2. héten vagy hetente egyszer 56 mg vagy 84 mg
A folytatólagos kezelés szükségességének meghatározásához az indukciós fázis végén a kedvező terápiás hatásra utaló bizonyítékot értékelni kell.	A folytatólagos kezelés szükségességét rendszeres időközönként ismételten értékelni kell.

2. táblázat: A Spravato javasolt adagolása ≥ 65 éves, terápiarezisztens major depresszív zavarban szenvedő felnőtteknél

Indukciós fázis	Fenntartó fázis
1-4. hét: Kezdő nap 1 dózis: 28 mg Későbbi dózisok: Hetente kétszer 28 mg, 56 mg vagy 84 mg, minden dóziszváltoztatást 28 mg-os lépésekben kell végezni	5-8. hét: Hetente egyszer 28 mg, 56 mg vagy 84 mg, minden dóziszváltoztatást 28 mg-os lépésekben kell végezni A 9. héttől: Kéthetente vagy hetente egyszer 28 mg, 56 mg vagy 84 mg, minden dóziszváltoztatást 28 mg-os lépésekben kell végezni
A folytatólagos kezelés szükségességének meghatározásához az indukciós fázis végén a kedvező terápiás hatásra utaló bizonyítékot értékelni kell.	A folytatólagos kezelés szükségességét rendszeres időközönként ismételten értékelni kell.

A depresszív tünetek javulása után legalább 6 hónapos kezelés javasolt.

A pszichiátriai sürgősségi állapot akut, rövid távú kezelése major depresszív zavar esetén

A javasolt adagolás felnőtt betegeknél (<65 év) hetente kétszer 84 mg, 4 hétig. Ha ez nem tolerálható, a dózist 56 mg-ra kell csökkenteni. Négyhetes Spravato-kezelés után az orális antidepresszáns-kezelést – a klinikai megítélés alapján – folytatni kell.

Ezeknél a betegeknél a Spravato-kezelés a minden részletre kiterjedő, klinikai gondozási terv része kell, hogy legyen.

Az alkalmazás előtti étel- és italfogyasztásra vonatkozó javaslatok

Mivel a gyógyszer alkalmazása után a betegek egy része hányingert érezhet vagy hányhat, a betegeknél azt kell tanácsolni, hogy legalább 2 órával az alkalmazás előtt ne egyenek, és legalább 30 perccel az alkalmazás előtt ne igyanak folyadékot (lásd 4.8 pont).

Nasalis kortikoszteroidok vagy orrdugulás elleni orrcseppek

Azoknak a betegeknél, akiknek az adagolás napján nasalis kortikoszteroidokra vagy orrdugulás elleni orrcseppekre van szükségük, azt kell tanácsolni, hogy ne alkalmazzák ezeket a gyógyszereket az eszketamin alkalmazását megelőző 1 órán belül.

Kihagyott terápiás ülés(ek)

Azoknak a betegek, akik terápiás ülés(ek)e)t hagytak ki a kezelés első 4 hete alatt, az aktuális adagolási rendet kell folytatniuk.

Azoknál a terápiarezisztens major depresszív zavarban szenvedő betegeknél, akik terápiás ülés(ek)e)t hagynak ki a fenntartó fázis alatt, és akiknél romlanak a depressziós tünetek, a klinikai megítélés alapján a korábbi adagolási rendre történő visszatérés mérlegelendő (lásd 1. és 2. táblázat).

Különleges betegcsoportok

Idősek (65 évesek és idősebbek)

Az időseknél a Spravato kezdő dózisa terápiarezisztens major depresszív zavar esetén 28 mg eszketamin (1. nap, kezdő dózis, lásd fent, 2. táblázat). A későbbi dózisokat 28 mg-os lépésenként kell növelni, a hatásosság és tolerabilitás alapján legfeljebb 56 mg-ra vagy 84 mg-ra.

A Spravato-t nem vizsgálták időseknél a pszichiátriai sürgősségi állapot akut, rövid távú kezelésére major depresszív zavar esetén.

Májkárosodás

Az enyhe (Child-Pugh A stádium) vagy közepesen súlyos (Child-Pugh B stádium) fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél a dózis módosítása nem szükséges. Ugyanakkor a 84 mg-os maximális dózist óvatosan kell alkalmazni a közepesen súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél.

A Spravato-t súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child-Pugh C stádium) nem vizsgálták. Alkalmazása ebben a populációban nem javasolt (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Vesekárosodás

Az enyhe – súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél a dózis módosítása nem szükséges. Dializált betegeket nem vizsgálták.

Gyermekek és serdülők

A Spravato biztonságosságát és hatásosságát 17 éves vagy fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. A Spravato-nak 7 évesnél fiatalabb gyermekeknél nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja

Ez a gyógyszer kizárólag nasalis alkalmazásra való. Az orrspray-eszköz egy egyszer használatos eszköz, ami összesen 28 mg eszketamint juttat be, két bepermetezéssel (egy bepermetezés orrnyílásonként). A gyógyszervesztés megelőzése érdekében az eszközt a használat előtt nem szabad légteleníteni. A készítmény alkalmazása a beteg által önállóan, egészségügyi szakember felügyelete mellett történik 1 eszközt (a 28 mg-os dózis esetén), 2 eszközt (az 56 mg-os dózis esetén) vagy 3 eszközt (a 84 mg-os dózis esetén) felhasználva, 5 perces szünetet tartva az eszközök alkalmazása között.

Tüsszögés az alkalmazást követően

Ha közvetlenül az alkalmazást követően tüsszögés alakul ki, nem szabad egy pótlólagos eszközt alkalmazni.

Alkalmazás ugyanabban az orrnyílásban, 2, egymást követő bepermetezés esetén

Ha az alkalmazás ugyanabban az orrnyílásban történik, nem szabad egy pótlólagos eszközt alkalmazni.

A kezelés abbahagyásakor a dózis fokozatos csökkentése nem szükséges. Klinikai vizsgálatokból származó adatok alapján a megvonási tünetek kockázata alacsony.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával, a ketaminnal vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Olyan betegek, akiknél a vérnyomás vagy az intracranialis nyomás emelkedése súlyos kockázatot jelent (lásd 4.8 pont):
 - aneurysmával járó érbetegségben szenvedő betegek (beleértve az intracranialis, thoracalis vagy abdominalis aortát vagy a perifériás verőereket is).
 - azok a betegek, akiknek az anamnézisben intracerebrális vérzés szerepel.
 - nemrégiben lezajlott (6 héten belüli) cardiovascularis esemény, beleértve a myocardialis infarktust (MI) is.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Öngyilkosság/öngyilkossági gondolatok vagy a klinikai állapot romlása

Az eszketamin öngyilkosság megelőzésében, illetve az öngyilkossági gondolatok vagy öngyilkos magatartás csökkentésében mutatott hatásosságát nem igazolták (lásd 5.1 pont). Az eszketamin alkalmazása nem zárja ki a hospitalizáció szükségességét, ha az klinikailag indokolt, még akkor sem, ha a betegeknél az eszketamin kezdő dózisa után javulás tapasztalható.

A betegeket, különösen a magas kockázati csoportba tartozókat, a gyógyszeres kezelés során gondos felügyelet alatt kell tartani, főként a terápia kezdetén, és a dózismódosításokat követően. A betegeket (és gondviselőiket) figyelmeztetni kell arra, hogy figyeljék a klinikai rosszabbodás, az öngyilkos magatartás vagy öngyilkossági gondolatok, illetve szokatlan magatartásbeli változások bármilyen megjelenését, és ha a tünetek valamelyikét észlelik, sürgősen forduljanak orvoshoz.

Depresszió esetén fokozott az öngyilkossági gondolatok, az önkárosító magatartás és az öngyilkosság (öngyilkossággal kapcsolatos események) megjelenésének veszélye. A kockázat mindaddig fennáll, amíg jelentős remisszió nem következik be, ezért a betegeket szorosan monitorozni kell. Általános klinikai tapasztalat, hogy az öngyilkosság veszélye a gyógyulás korai szakaszában fokozódhat.

Azok a betegek, akiknek kórelőzményében öngyilkossággal kapcsolatos események szerepelnek, vagy akiket jelentős mértékben foglalkoztatnak öngyilkossági gondolatok a terápia megkezdése előtt, az öngyilkossági gondolatok és kísérletek fokozott kockázatának vannak kitéve, ezért a kezelés alatt gondos megfigyelést igényelnek.

Neuropszichiátriai és motoros károsodások

A klinikai vizsgálatokban arról számoltak be, hogy az eszketamin somnolentiát, sedatiót, disszociatív tüneteket, percepció zavarokat, szédülést, vertigót és szorongást okoz (lásd 4.8 pont). Ezek a hatások ronthatják a figyelmet, az ítélőképességet, a gondolkodást, a reakciósebességet és a motoros képességeket. Minden egyes terápiás ülés alkalmával a betegeket monitorozni kell egészségügyi szakember felügyelete alatt, hogy értékelni lehessen, hogy a klinikai megítélés alapján a beteg állapota stabilnak tekinthető-e (lásd 4.7 pont).

Légzésdepresszió

Az anaesthesia céljából alkalmazott eszketamin vagy ketamin nagy dózisainak gyors, intravénás injekciója után légzésdepresszió fordulhat elő. Beszámoltak mély sedatio ritka eseteiről. Az eszketamin és a központi idegrendszeri depresszánsok egyidejű alkalmazása növelheti a sedatio kockázatát (lásd 4.5 pont). A forgalomba hozatalt követően légzésdepresszió ritka eseteit figyelték meg. Ezeknek az eseteknek a többségét központi idegrendszeri depresszánsok egyidejű alkalmazásakor jelentették, és/vagy olyan betegeknél, akik társbetegségekben – például elhízás, szorongás, szív- és érrendszeri, valamint légzőszervi megbetegedések – szenvednek. Ezek az események átmeneti jellegűek voltak, és verbális/tapintásos stimuláció vagy kiegészítő oxigén adása után megszűntek. A sedatio és a légzésdepresszió szoros monitorozása szükséges.

A vérnyomásra gyakorolt hatás

Az eszketamin a szisztolés és/vagy a diasztolés vérnyomás átmeneti jellegű emelkedését okozhatja, ami a maximumát megközelítőleg 40 perccel a gyógyszer alkalmazása után éri el, és körülbelül 1-2 órán keresztül tart (lásd 4.8 pont). Jelentős vérnyomás-emelkedés bármelyik terápiás ülés után előfordulhat. Az eszketamin ellenjavallt az olyan betegeknél, akiknél a vérnyomás vagy az intracranialis nyomás emelkedése súlyos kockázatot jelent (lásd 4.3 pont). Az eszketamin felírása előtt a cardiovascularis és cerebrovascularis betegségekben szenvedő betegeket körültekintően ki kell vizsgálni annak meghatározása érdekében, hogy az eszketamin potenciális előnyei meghaladják-e annak kockázatait.

Azoknál a betegeknél, akiknél a dózis alkalmazása előtt a vérnyomást emelkedettnek ítélték (általános irányelvként: $>140/90$ Hgmm a 65 évesnél fiatalabb betegeknél és $>150/90$ Hgmm a ≥ 65 éves betegeknél), az eszketamin-kezelés elkezdése előtt célszerű az életmód megváltoztatása és/vagy a gyógyszeres kezelés a vérnyomás csökkentése érdekében. Ha az eszketamin alkalmazása előtt a vérnyomás emelkedett, az eszketamin-kezelés elhalasztásáról szóló döntésnél figyelembe kell venni az adott betegnél az előny-kockázat arányt.

A dózis alkalmazása után a vérnyomást monitorozni kell. A vérnyomást meg kell mérni körülbelül 40 perccel az adagolást követően, és később is, amikor az klinikailag indokolt, amíg az értékek nem csökkennek. Ha a vérnyomás tartósan emelkedett marad, akkor azonnal a vérnyomás kezelésében tapasztalt szakorvos segítségét kell kérni. Azokat a betegeket, akiknél hypertensiv crisis tünetei észlelhetők, azonnal sürgősségi osztályra kell utalni.

Klinikailag jelentős vagy instabil cardiovascularis vagy légzési betegségekben szenvedő betegek

A klinikailag jelentős vagy instabil cardiovascularis vagy légzési betegségekben szenvedő betegeknél az eszketamin-kezelést csak akkor szabad elkezdni, ha az előny meghaladja a kockázatot. Ezeknél a betegeknél az eszketamint olyan környezetben kell alkalmazni, ahol rendelkezésre állnak az újraélesztéshez szükséges megfelelő eszközök, valamint elérhetőek cardiopulmonalis resuscitációra kiképzett egészségügyi szakemberek. Példák azokra a betegségekre, amelyeket mérlegelni kell, a teljesség igénye nélkül:

- jelentős pulmonalis insufficiencia, beleértve a COPD-t is;
- alvási apnoe, kóros elhízással ($BMI \geq 35$);
- olyan betegek, akik hemodinamikai instabilitáshoz vezető, nem kontrollált brady- vagy tachyarrhythmiában szenvednek;
- olyan betegek, akiknek az anamnézisében myocardialis infarctus szerepel. Ezeknek a betegeknél az alkalmazás előtt klinikailag stabil állapotban kell lenniük, és cardialis szempontból tünetmentesnek kell lenniük;
- hemodinamikailag jelentős szívbillentyű-betegség vagy szívelégtelenség (NYHA III-IV. stádium).

Gyógyszerabúzus, gyógyszerfüggőség, megvonás

Azoknál az egyéneknél, akiknek az anamnézisében gyógyszerabúzus vagy gyógyszerfüggőség szerepel, nagyobb lehet az eszketamin abúzusának és helytelen alkalmazásának kockázata. Az eszketamin felírása előtt minden egyes betegnél fel kell mérni az abúzus vagy a helytelen alkalmazás kockázatát, és az eszketamint kapó betegeknél a kezelés alatt monitorozni kell az abúzusra vagy helytelen alkalmazásra utaló tünetek vagy viselkedés kialakulását, beleértve a gyógyszerkereső magatartást is.

A ketamin tartós alkalmazása mellett gyógyszerfüggőségről és toleranciáról számoltak be. Azoknál az egyéneknél, akik ketamin-függők voltak, a ketamin abbahagyásakor gyógyszer utáni sóvárgásból, szorongásból, reszketésből, verejtékezésből és palpitióból álló megvonási tünetekről számoltak be.

A ketamin, az arketamin és az eszketamin racém keveréke, egy olyan gyógyszer, amellyel kapcsolatban gyógyszerabúzusról számoltak be. Az abúzuspotenciált, az eszketamin helytelen alkalmazását és az azzal való visszaélést minimálisra csökkenti, hogy az alkalmazása olyan helyen történik, ahol a beteg egészségügyi szakember közvetlen felügyelete alatt van. A Spravato eszketamint tartalmaz, és abúzus és visszaélés tárgya lehet.

Egyéb kockázatnak kitett populációk

A Spravato-t az alábbi betegségekben szenvedő betegeknél óvatosan kell alkalmazni. Ezeket a betegeket körültekintően ki kell vizsgálni a Spravato felírása előtt, és a kezelést csak akkor szabad elkezdni, ha az előny meghaladja a kockázatot:

- fennálló vagy a kórelőzményben szereplő pszichózis;
- fennálló vagy a kórelőzményben szereplő mánia vagy bipoláris zavar;
- nem megfelelően kezelt hyperthyreosis;
- a kórelőzményben szereplő agykárosodás, hypertensiv encephalopathia, ventricularis sönttel végzett intrathecalis kezelés vagy bármilyen más állapot, ami emelkedett intracranialis nyomással társul.

Idősek (65 évesek és idősebbek)

A Spravato-val kezelt idős betegeknél, amint mobilizálásra kerülnek, magasabb lehet az elesés kockázata, ezért ezeket a betegeket gondosan monitorozni kell.

Súlyos májkárosodás

Az expozíció várható növekedése és a klinikai tapasztalat hiánya miatt a Spravato nem javasolt a Child-Pugh C stádiumú, súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél.

A ketamin hosszan tartó alkalmazása mellett hepatotoxicitásról számoltak be, ezért a Spravato hosszan tartó alkalmazásakor az ilyen hatás lehetősége nem zárható ki. Egy hosszú távú klinikai vizsgálat során, melyben az expozíció teljes időtartama átlagosan 42,9 hónap (legfeljebb 79 hónap) volt, hepatotoxicitásra utaló bizonyítékot nem figyeltek meg.

Húgyúti tünetek

A Spravato alkalmazásakor húgyúti és húgyhólyag tünetekről számoltak be (lásd 4.8 pont). A kezelés alatt a húgyúti és húgyhólyag tünetek monitorozása, és amikor a tünetek perzisztálnak, akkor megfelelő egészségügyi szakemberhez történő utalás javasolt.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A Spravato központi idegrendszeri depresszánsokkal (pl. benzodiazepinekkel, opioidokkal, alkohollal) történő egyidejű alkalmazása fokozhatja a sedatiót, amit ezért szorosan monitorozni kell.

A vérnyomást szorosan monitorozni kell, amikor a Spravato-t pszichostimulánsokkal (például amfetaminokkal, metilfenidáttal, modafinillel, armodafinillel) vagy más, olyan gyógyszerekkel alkalmazzák egyidejűleg, amelyek növelhetik a vérnyomást (például xantin származékokkal, ergometrinnel, pajzsmirigyhormonokkal, vazopresszinnel vagy monoaminoxidáz-inhibitorokkal, például tranilciprominnal, szelegilinnel, fenelzinnel).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

A Spravato alkalmazása nem javasolt a terhesség alatt és a fogamzásgátlást nem alkalmazó, fogamzóképes nőknél.

Terhesség

Az eszketamin terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ vagy korlátozott információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek azt mutatták, hogy a ketamin, az arketamin és eszketamin racém keveréke neurotoxicitást indukál a fejlődő magzatoknál (lásd 5.3 pont). Az eszketamin esetén a hasonló kockázat nem zárható ki.

Ha egy nő a Spravato-kezelés alatt teherbe esik, a kezelést abba kell hagyni, és amilyen hamar csak lehet, a beteggel meg kell beszélni a magzatot érintő potenciális kockázatot és a klinikai/terápiás lehetőségeket.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az eszketamin kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az állatkísérletekből származó adatok az eszketamin tejbe történő kiválasztódását igazolták. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A Spravato-kezelés előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést/tartózkodnak a kezeléstől – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

Állatkísérletek azt mutatták, hogy az eszketamin nem befolyásolta kedvezőtlenül a reprodukciós kapacitásokat.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Spravato nagymértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A klinikai vizsgálatokban arról számoltak be, hogy a Spravato somnolentiát, sedatiót, disszociatív tüneteket, percepció zavarokat, szédülést, vertigót és szorongást okoz (lásd 4.8 pont). A Spravato alkalmazása előtt a betegeket arra kell utasítani, hogy egy pihentető alvást követő napig ne kezdjenek potenciálisan veszélyes, teljes mentális éberséget és motoros koordinációt igénylő tevékenységekbe, például gépjárművezetésbe vagy gépek kezelésébe (lásd 4.4 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Spravato-val kezelt betegeknél leggyakrabban megfigyelt mellékhatás volt a szédülés (31%), a disszociáció (27%), a hányinger (27%), a fejfájás (23%), a somnolentia (18%), a dysgeusia (18%), a vertigo (16%), a hyaesthesia (11%), a hányás (11%) és az emelkedett vérnyomás (10%).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az eszketamin alkalmazásakor jelentett mellékhatások a 3. táblázatban kerülnek felsorolásra. A jelzett szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások gyakoriság szerint kerülnek felsorolásra, az alábbi megegyezés alapján: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

3. táblázat: A mellékhatások felsorolása

Szervrendszeri kategória	Gyógyszer okozta mellékhatások			
	Gyakoriság			
	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka
Pszichiátriai kórképek	disszociáció	szorongás, eufóriás hangulat, zavart állapot, derealisatio, irritabilitás, hallucinációk, beleértve a vizuális hallucinációt is, izgatottság, illúzió, pánikroham, megváltozott időérzés	pszichomotoros retardáció, érzelmi distressz, dysphoria	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	szédülés, fejfájás, somnolentia, dysgeusia, hypaesthesia	paraesthesia, sedatio, tremor, mentális hanyatlás, lethargia, dysarthria, figyelemzavar	nystagmus, pszichomotoros hyperaktivitás	görcsroham
Szembetegségek és szemészeti tünetek		homályos látás		
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	vertigo	tinnitus, hyperacusis		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		tachycardia	bradycardia	
Érbetegségek és tünetek		hypertensio	hypotensio	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		kellemetlen érzés az orrban, garatirritáció, oropharyngealis fájdalom, nasalis szárazság, beleértve beszáradt orrváladékot is, nasalis pruritus		légzésdepresszió

Szervrendszeri kategória	Gyógyszer okozta mellékhatások			
	Gyakoriság			
	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	hányinger, hányás	oralis hypaesthesia, szájszárazság	fokozott nyáleválasztás	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		hyperhidrosis	hideg veríték	
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		pollakiuria, dysuria, sürgető vizelet inger		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		kóros érzékelés, részegségérzés, asthenia, sírás, a testhőmérséklet megváltozásának érzése	járászavar	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	emelkedett vérnyomás			

Hosszú távú biztonságosság

A hosszú távú biztonságosságot egy III. fázisú, multicentrikus, nyílt elrendezésű, kiterjesztett vizsgálatban (TRD3008) értékelték 1148, terápiarezisztens major depresszív zavarban szenvedő felnőtt betegnél, ami 3777 betegévnnyi expozíciót jelent. Az eszketamin-expozíció teljes időtartama átlagosan 42,9 hónap (legfeljebb 79 hónap) volt, úgy, hogy a betegek 63%-a legalább 3 évig, 28%-a pedig legalább 5 évig kapta a kezelést. Az eszketamin biztonságossági profilja összhangban volt az ismert, pivotális klinikai vizsgálatok során megfigyelt biztonságossági profillal. Új biztonságossági aggályokat nem azonosítottak.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Disszociáció

A disszociáció (27%) volt az eszketamin egyik leggyakoribb pszichológiai hatása. Az egyéb, idetartozó szakkifejezések közé tartozik a derealizáció (2,2%), a deperszonalizáció (2,2%), az illúzió (1,3%) és a torzult időérzés (1,2%). A beszámolók szerint ezek a mellékhatások az adagolás napján fordultak elő, átmeneti jellegűek voltak és önmaguktól megszűntek. Súlyos intenzitású disszociációról kevesebb mint 4%-os előfordulási gyakorisággal számoltak be a vizsgálatok alatt. A disszociációs tünetek típusosan az adagolás után 1,5 órával megszűntek, és a súlyosság az idő múlásával és a kezelés ismétlésével csökkenő tendenciát mutatott.

Sedatio/somnolentia/légzésdepresszió

Klinikai vizsgálatokban a sedatio (9,3%) és somnolentia (18,2%) mellékhatások súlyossága elsősorban enyhe vagy közepesen súlyos volt, az adagolás napján fordultak elő, és ugyanazon a napon spontán megszűntek. A szedatív hatások típusosan az adagolást követően 1,5 órával megszűntek. A somnolentia aránya a hosszan tartó kezelés alatt az idő múlásával viszonylag stabil maradt. Sedatio esetén nem figyeltek meg respiratoricus distress tüneteket, és a hemodinamikai paraméterek (beleértve a vitális jeleket és az oxigénszaturációt is) a normál tartományban maradtak. A forgalomba hozatalt követően légzésdepresszió ritka eseteit figyelték meg (lásd 4.4 pont).

A vérnyomás megváltozása

A klinikai vizsgálatokban, terápiarezisztens major depresszív zavar esetén, a szisztolés és diasztolés vérnyomásnak (SBP és DBP) az idő múlásával mutatkozó emelkedése megközelítőleg 7–9 Hgmm volt a szisztolés vérnyomás, és 4–6 Hgmm volt a diasztolés vérnyomás esetén, 40 perccel az adagolást

követően, és 2–5 Hgmm volt a szisztolés vérnyomás és 1–3 Hgmm volt a diasztolés vérnyomás esetén, 1,5 órával az adagolás után, a Spravato-t plusz orális antidepresszánsokat kapó betegeknél (lásd 4.4 pont). A szisztolés vérnyomás jelentősen kóros emelkedésének (≥ 40 Hgmm-es emelkedés) gyakorisága 8% (< 65 éves) és 17% (≥ 65 éves) közé esett, és a diasztolés vérnyomás jelentősen kóros emelkedésének (≥ 25 Hgmm-es emelkedés) gyakorisága 13% (< 65 éves) és 14% (≥ 65 éves) közé esett az eszketamin plusz orális antidepresszánszt kapó betegeknél. Az emelkedett szisztolés vérnyomás előfordulási gyakorisága (≥ 180 Hgmm) 3%, és a diasztolés vérnyomás emelkedése (≥ 110 Hgmm) 4% volt.

A kognitív funkció és a memória károsodása

A ketamin hosszú távú alkalmazása vagy a gyógyszerabúzus kapcsán a kognitív funkciók és a memória károsodásáról számoltak be. Ezek a hatások nem fokozódtak az idő múlásával, és a ketamin abbahagyása után reverzibilisek voltak. A hosszú távú klinikai vizsgálatokban, köztük egy olyan klinikai vizsgálatban, melyben az expozíció teljes időtartama átlagosan 42,9 hónap (legfeljebb 79 hónap) volt, az eszketamin-orr spray kognitív funkciókra gyakorolt hatását az idő múlásával párhuzamosan értékelték, és a kognitív teljesítmény stabil maradt.

Húgyúti tünetek

A ketamin nagy dózisainak napi és hosszú távú alkalmazása mellett interstitialis cystitis eseteiről számoltak be. Az eszketaminnal végzett klinikai vizsgálatokban nem voltak interstitialis cystitis esetek, ugyanakkor az alsó húgyúti tünetek (pollakisuria, dysuria, sürgető vizelési inger, nocturia és cystitis) magasabb arányát figyelték meg az eszketaminnal kezelt betegeknél, mint a placebóval kezelt betegeknél. Egy hosszú távú klinikai vizsgálat során, melyben az expozíció teljes időtartama átlagosan 42,9 hónap (legfeljebb 79 hónap) volt, interstitialis cystitis esetet nem figyeltek meg.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A készítmény kialakítása, valamint amiatt, hogy az alkalmazása olyan helyen történik, ahol a beteg egészségügyi szakember felügyelete alatt van, a Spravato beteg általi túlادagolásának lehetősége minimális (lásd 4.2 pont).

Tünetek

Az egészséges önkéntesekkel tesztelt egyszeri, maximális eszketamin-orr spray-dózis 112 mg volt, ami nem mutatott toxicitásra és/vagy kedvezőtlen klinikai kimenetelre utaló bizonyítékot. Ugyanakkor a javasolt adagolási tartományhoz képest a 112 mg-os eszketamin-orr spray-dózis esetén gyakrabban fordultak elő mellékhatások, beleértve a szédülést, hyperhidrosist, somnolentiát, hypaesthesiát, kóros érzeteket, hányingert és hányást is.

A várható életveszélyes tünetek a szokásos anaestheticus dózis 25-szörösében adott ketaminnal szerzett tapasztalaton alapulnak. A klinikai tüneteket convulsiókként, szívritmuszavarokként és légzésleállásként írták le. Hasonló, szupraterápiás dózisú eszketamin intranasalis útvonalon történő alkalmazása valószínűleg nem megvalósítható.

Kezelés

Az eszketamin túlادagolásnak nincs specifikus antidotuma. Túlادagolás esetén mérlegelni kell többféle gyógyszer alkalmazásának lehetőségét is. A Spravato túlادagolás kezelésének a klinikai tünetek kezeléséből és megfelelő monitorozásból kell állnia. A szoros felügyeletet és monitorozást addig kell folytatni, amíg a beteg állapota rendeződik.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Psychoanalepticumok; Egyéb antidepresszánsok, ATC-kód: N06AX27.

Hatásmechanizmus

Az eszketamin a racém ketamin S-enantiomerje, mely egy ionotrop glutamát-receptor, az N-metil-D-aszpartát- (NMDA)-receptor nem szelektív, nem kompetitív antagonistája. Az NMDA-receptor-antagonizmuson keresztül az eszketamin a glutamát felszabadulás átmeneti emelkedését idézi elő, ami az alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-izoxazolpropionsav-receptor (AMPA) stimuláció növekedéséhez, és ennek következtében a neurotrophicus szignalizáció fokozódásához vezet, ami hozzájárulhat a hangulat és az érzelmi viselkedés szabályozásában érintett agyi régiók szinaptikus funkciójának helyreállításához. A jutalmazásban és motivációban érintett agyi régiókban a dopaminerg neurotranszmisszió helyreállása, és az anhedóniában érintett agyi régiók csökkent stimulációja hozzájárulhat a gyors válaszreakcióhoz.

Farmakodinámiás hatások

Abúzuspotenciál

Rekreációs célból többféle drogot használókkal (n=41) végzett abúzuspotenciál vizsgálatban az eszketamin-orr spray egyszeri dózisa (84 mg és 112 mg) és a pozitív kontroll gyógyszerként adott intravénás ketamin (40 perc alatt infundált 0,5 mg/ttkg) a „gyógyszerkedvelés” szubjektív osztályozása, valamint a szubjektív gyógyszerhatások egyéb megítélése során lényegesen magasabb pontszámot produkáltak, mint a placebo.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az eszketamin-orr spray hatásosságát és biztonságosságát öt, III. fázisú klinikai vizsgálatban vizsgálták (TRD3001-, TRD3002-, TRD3003-, TRD3004- és TRD3005-vizsgálat), terápiarezisztens depresszióban szenvedő, olyan felnőtt betegeknél (18–86 év), akik megfeleltek a DSM-5 major depresszív zavar kritériumainak, és az aktuális major depresszív epizódjuk legalább két, megfelelő adagolású és időtartamú orális antidepresszáns-kezelésre non-responder volt. 1833 felnőtt beteget vontak be, akik közül 1601 beteg kapott eszketamint. Ezenkívül 202 beteget randomizáltak (122 beteg kapott eszketamint) a TRD2005 II. fázisú vizsgálatban Japánban, 252 beteget randomizáltak (126 beteg kapott eszketamint) az elsősorban Kínában végzett TRD3006 III. fázisú vizsgálatban, és 676 beteget randomizáltak (334 beteg kapott eszketamint) a TRD3013 III. fázisú vizsgálatban.

Az eszketamin-orr spray hatásosságát és biztonságosságát két, III. fázisú klinikai vizsgálatban vizsgálták, olyan közepesen súlyos-súlyos major depresszív zavarban (MADRS-összpontszám >28) szenvedő felnőtt (18–64 éves) betegeknél, akik igenlő választ adtak a Mini Nemzetközi Neuropszichiátriai Interjú (*Mini International Neuropsychiatric Interview* – MINI) kérdéssorának B3-as kérdésére („Gondol [akár pillanatnyilag] arra, hogy ártson magának vagy bántalmazza vagy megsebesítse magát: legalább részben abból a célból, vagy annak a tudatában, hogy ennek következtében meghalhat; illetve gondol-e öngyilkosságra [azaz, hogy megöli magát?]”) és a B10-es kérdésre („Szándékozott elkövetni öngyilkosságot az elmúlt 24 órában?”). 456 felnőtt beteget vontak be, akik közül 227 beteg kapott Spravato-t.

Terápiarezisztens depresszió – rövid ideig tartó vizsgálatok

Az eszketamint három, rövid ideig tartó (4 hetes) III. fázisú, randomizált, kettős vak, aktív kontrollos vizsgálatban értékelték, terápiarezisztens depresszióban szenvedő betegeknél. A TRANSFORM-1 (TRD3001) és TRANSFORM-2 (TRD3002) vizsgálatokat felnőttekkel (18–< 65 éves), és a TRANSFORM-3 (TRD3005) vizsgálatot ≥ 65 éves felnőttekkel végezték. A TRD3001- és

TRD3002-vizsgálatban résztvevő betegeknek a kezelést 56 mg eszketaminnal plusz egy újonnan elkezdett, napi adagolású orális antidepresszánsal vagy egy újonnan elkezdett, napi adagolású orális antidepresszánsal plusz placebo orrspray-vel kezdték el az 1. napon. Ezt követően az eszketamin adagolását 56 mg-mal folytatták, vagy 84 mg-ra emelték, vagy a megfelelő placebo orrspray-t adták hetente kétszer a 4 hetes kettős vak, indukciós fázis alatt. Az eszketamin 56 mg-os vagy 84 mg-os dózisa fix volt a TRD3001 vizsgálatban, és flexibilis volt a TRD3002 vizsgálatban. A TRD3005 vizsgálatban résztvevő betegeknek (≥ 65 éves) a kezelést 28 mg eszketaminnal plusz egy újonnan elkezdett, napi adagolású orális antidepresszánsal vagy egy újonnan elkezdett, napi adagolású orális antidepresszánsal plusz placebo orrspray-vel kezdték el (1. nap). Az eszketamin adagolását 56 mg-ra 84 mg-ra emelték, vagy a megfelelő placebo orrspray-t adták hetente kétszer a 4 hetes kettős vak, indukciós fázis alatt. A flexibilis dózisu TRD3002 és TRD3005 vizsgálatokban az eszketamin dózisának emelése a klinikai megítélésen alapult, és a dózis a tolerabilitás alapján csökkenthető volt. Az újonnan elkezdett, nyílt elrendezésben adott orális antidepresszáns (SNRI: duloxetin, retard venlafaxin; SSRI: eszitaloprám, szertralin) minden vizsgálatban az 1. nap kezdték el. Az újonnan elkezdett orális antidepresszáns a vizsgálatot végző választotta ki, a beteg korábbi, terápiás anamnézise alapján. Az összes rövid ideig tartó vizsgálatban az elsődleges hatásossági végpont a MADRS-összpontszámában a vizsgálat megkezdésétől a 28. napig bekövetkezett változás volt. A TRD3002, TRD3001 és TRD3005 vizsgálatok betegeinek kiindulási demográfiai- és betegség jellemzőit a 4. táblázat mutatja be.

4. táblázat: A TRD3002, TRD3001 és TRD3005 vizsgálatok kiindulási demográfiai jellemzői (teljes analízis halmaz)

	TRD3002-vizsgálat (N=223)	TRD3001-vizsgálat (N=342)	TRD3005-vizsgálat (N=137)
Életkor, évek			
Medián (tartomány)	47,0 (19; 64)	47,0 (18; 64)	69,0 (65; 86)
Nem, n (%)			
Férfi	85 (38,1%)	101 (29,5%)	52 (38,0%)
Nő	138 (61,9%)	241 (70,5%)	85 (62,0%)
Rassz, n (%)			
Fehér bőrű	208 (93,3%)	262 (76,6%)	130 (94,9%)
Fekete bőrű vagy afro-amerikai	11 (4,9%)	19 (5,6%)	--
Korábbi orális antidepresszánsok, válaszreakció nélkül (azaz sikertelen antidepresszáns-kezelések)			
A specifikus antidepresszánsok száma, n (%)			
2	136 (61,0%)	167 (48,8%)	68 (49,6%)
3 vagy több	82 (36,8%)	167 (48,8%)	58 (42,3%)
Újonnan elkezdett orális antidepresszáns gyógyszer, a randomizáció időpontjában kezdve, n (%)			
SNRI	152 (68,2%)	196 (57,3%)	61 (44,5%)
SSRI	71 (31,8%)	146 (42,7%)	76 (55,5%)
A vizsgálatból történő kizárás (bármilyen okból), n/N (%)	30/227 (13,2%)	31/346 (9,0%)	16/138 (11,6%)

A flexibilis dózisu TRD3002 vizsgálatban a 28. nap az eszketamin-kezelésre randomizált betegek 67%-a kapott 84 mg-ot. A TRD3002 vizsgálatban az eszketamin plusz egy újonnan elkezdett orális antidepresszáns klinikailag jelentős és statisztikai szuperioritást mutatott az újonnan elkezdett orális antidepresszáns (SNRI: duloxetin, retard venlafaxin; SSRI: eszitaloprám, szertralin) plusz placebo orrspray-vel szemben (5. táblázat), és a tünetek csökkenését már az adagolás után 24 órával megfigyelték.

A TRD3001 vizsgálatban a MADRS-összpontszámában a vizsgálat megkezdésétől a 4 hetes indukciós fázis végéig bekövetkezett változásban megmutatkozó, klinikailag jelentős, az eszketaminnal plusz újonnan elkezdett orális antidepresszánsnak kedvező terápiás hatását figyelték meg az újonnan elkezdett orális antidepresszáns (SNRI: duloxetin, retard venlafaxin; SSRI: eszitaloprám, szertralin) plusz placebo orrspray-vel szemben (5. táblázat). A TRD3001 vizsgálatban a 84 mg eszketamin plusz

oralis antidepresszáns csoport esetén a terápiás hatása az orális antidepresszáns plusz placebo csoportéval összehasonlítva nem volt statisztikailag szignifikáns.

A TRD3005 vizsgálatban a 28. nap az esketamin-kezelésre randomizált betegek 64%-a kapott 84 mg-ot, 25%-a kapott 56 mg-ot, és 10%-a kapott 28 mg-ot. A TRD3005 vizsgálatban a MADRS-összpontszámban a vizsgálat megkezdésétől a 4 hetes indukciós fázis végéig bekövetkezett változásban megmutatkozó, klinikailag jelentős, de statisztikailag nem szignifikáns, az esketaminnek plusz újonnan elkezdett orális antidepresszánsnak kedvező terápiás hatást figyelték meg az újonnan elkezdett orális antidepresszáns (SNRI: duloxetin, retard venlafaxin; SSRI: escitalopram, szertralin) plusz placebo orrspray-vel szemben (5. táblázat). Az alcsoport-analízisek korlátozott hatásosságra utalnak a 75 évesnél idősebb populációban.

5. táblázat: Elsődleges hatásossági eredmények. a MADRS-összpontszámban bekövetkezett változás esetén, a 4 hetes klinikai vizsgálatokban (variancia-kovariancia-elemzés, a vizsgálat megkezdésekor észlelt adat alapján végzett elemzés*)

A vizsgálat száma	Terápiás csoport [§]	A betegek száma	Átlag kiindulási pontszám (SD)	A legkisebb négyzetes becslés átlagában bekövetkezett változás a vizsgálat megkezdésétől a 4. hétig (SE)	Legkisebb négyzetes becslés átlagában mutatkozó különbség (95%-os CI) [†]
TRD3001	Spravato 56 mg + orális AD	115	37,4 (4,8)	-18,9 (1,3)	-4,3 (-7,8, -0,8) [#]
	Spravato 84 mg + orális AD	114	37,8 (5,6)	-16,2 (1,3)	-1,2 (-4,7, 2,3) [#]
	Orális AD + placebo orrspray	113	37,5 (6,2)	-14,7 (1,3)	
TRD3002	Spravato (56 mg vagy 84 mg) + orális AD	114	37,0 (5,7)	-17,7 (1,3)	-3,5 (-6,7, -0,3) [‡]
	Orális AD + placebo orrspray	109	37,3 (5,7)	-14,3 (1,3)	
TRD3005 (≥ 65 év)	Spravato (28 mg, 56 mg vagy 84 mg) + orális AD	72	35,5 (5,9)	-10,1 (1,7)	-2,9 (-6,5, 0,6) [#]
	Orális AD + placebo orrspray	65	34,8 (6,4)	-6,8 (1,7)	

SD=szórás; SE=átlag szórása (standard error); CI=konfidenciaintervallum; AD=antidepresszáns

* A vizsgálat megkezdésekor észlelt adat felhasználásával végzett ANCOVA-analízis, ami azt jelenti, hogy azoknál a betegeknél, akik abbahagyták a kezelést, azt feltételezték, hogy a depresszió szintje visszatér a kiindulási szintre (vagyis a depresszió szintje ugyanaz, mint a kezelés elkezdése előtt).

§ Nasalisan adott esketamin vagy placebo; orális AD = egy újonnan elkezdett antidepresszáns (SNRI: duloxetin, retard venlafaxin; SSRI: escitalopram, szertralin)

† A legkisebb négyzetes becslés átlagában a kiindulási értékhez viszonyított változás különbsége (Spravato + orális AD mínusz orális AD + placebo orrspray)

‡ Terápiás csoport, ami statisztikailag szignifikáns mértékben jobb volt (szuperioritás), mint az orális AD + placebo orrspray

Medián torzítatlan becslés (vagyis az orális AD + placebo orrspray-től való különbség legkisebb négyzetes becslés átlagának súlyozott kombinációja, és 95%-os flexibilis konfidenciaintervallum)

Válaszadási és remissziós arány

Meghatározása szerint a válaszreakció a MADRS-összpontszámnak az indukciós fázis kiindulási értékéhez viszonyított, ≥ 50%-os csökkenése volt. A MADRS-összpontszám kiindulási értékhez viszonyított csökkenése alapján a TRD3001, TRD3002 és TRD3005 vizsgálatokban azoknak a

betegeknek az aránya, akik válaszütemet mutattak az esketamin plusz orális antidepresszáns kezelésre, a 4 hetes kettős vak, indukciós fázis alatt mindvégig nagyobb volt, mint az orális antidepresszáns plusz placebo orrspray esetén (6. táblázat).

Definíciója szerint a remisszió a 12 vagy annál kisebb MADRS-összpontszám volt. Az esketamin plusz orális antidepresszánsval kezelt betegek nagyobb aránya volt remisszióban mindhárom vizsgálatban a 4 hetes kettős vak, indukciós fázis végén, mint akiket orális antidepresszáns plusz placebo orrspray-val kezelték (6. táblázat).

6. táblázat: Válaszadási és remissziós arány a 4 hetes klinikai vizsgálatokban, ami a vizsgálat megkezdésekor észlelt adat* alapján végzett elemzésen alapul

A vizsgálat száma	Terápiás csoport§	A betegek száma (%)					
		Válaszadási arány†					Remisszió s ráta‡
		24 óra	1. hét	2. hét	3. hét	4. hét	4. hét
TRD3001	Spravato 56 mg + orális AD	20 (17,4%)	21 (18,3%)	29 (25,2%)	52 (45,2%)	61 (53,0%)	40 (34,8%)
	Spravato 84 mg + orális AD	17 (14,9%)#	16 (14,0%)	25 (21,9%)	33 (28,9%)	52 (45,6%)	38 (33,3%)
	Orális AD + placebo orrspray	8 (7,1%)	5 (4,4%)	15 (13,3%)	25 (22,1%)	42 (37,2%)	33 (29,2%)
TRD3002	Spravato 56 mg vagy 84 mg + orális AD	18 (15,8%)	15 (13,2%)	29 (25,4%)	54 (47,4%)	70 (61,4%)	53 (46,5%)
	Orális AD + placebo orrspray	11 (10,1%)	13 (11,9%)	23 (21,1%)	35 (32,1%)	52 (47,7%)	31 (28,4%)
TRD3005 (≥ 65 év)	Spravato 28 mg, 56 mg vagy 84 mg + orális AD	Nem értelmezhető	4 (5,6%)	4 (5,6%)	9 (12,5%)	17 (23,6%)	11 (15,3%)
	Orális AD + placebo orrspray	NA	3 (4,6%)	8 (12,3%)	8 (12,3%)	8 (12,3%)	4 (6,2%)

AD = antidepresszáns NA = nem áll rendelkezésre

* A vizsgálat megkezdésekor észlelt adat, ami azt jelenti, hogy azoknál a betegeknél, akik abbahagyták a kezelést, azt feltételezték, hogy a depresszió szintje visszatér a kiindulási szintre (vagyis a depresszió szintje ugyanaz, mint a kezelés elkezdése előtt).

§ Nasalisan adott Spravato vagy placebo; orális AD = egy újonnan elkezdett antidepresszáns (SNRI: duloxetin, retard venlafaxin; SSRI: escitalopram, szertralin).

† Meghatározása szerint a válaszütemet a MADRS-összpontszámnak a kiindulási értékéhez viszonyított, ≥ 50%-os csökkenése volt.

‡ Definíciója szerint a remisszió a ≤ 12 MADRS-összpontszám volt.

Az első dózis Spravato 56 mg + orális AD volt.

Terápiarezisztens depresszió – hosszan tartó vizsgálatok

Relapszusprevenciós vizsgálat

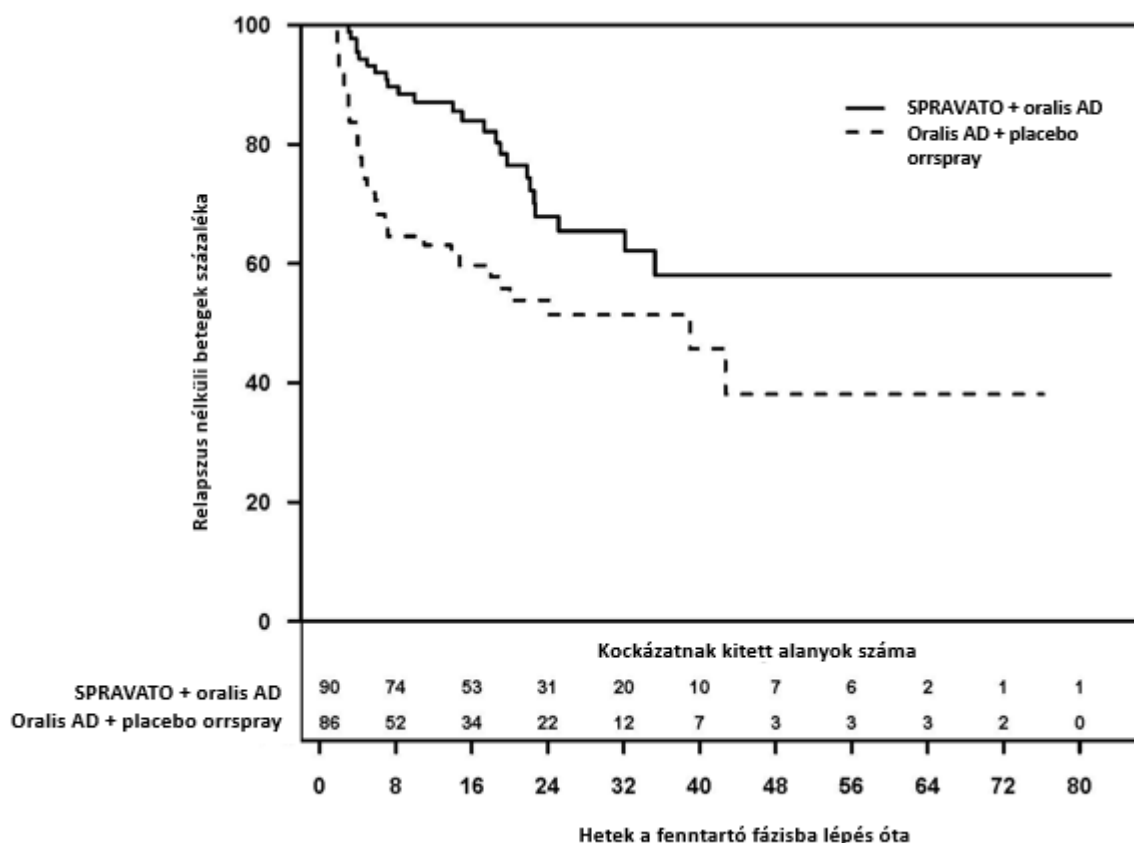
Az antidepresszáns hatásosságának fennmaradását igazolták egy relapszusprevenciós vizsgálatban. A SUSTAIN-1 vizsgálat (TRD3003) egy hosszan tartó, randomizált, kettős vak, párhuzamos csoportú, aktív kontrollós, többcentrumos, relapszusprevenciós vizsgálat volt. Az elsődleges végpont a relapszusig eltelt idő volt, ami alapján a depresszív relapszus prevencióját értékelték. Összesen 705 beteget vontak be a vizsgálatba. 437 beteget közvetlenül vontak be, 150 beteget a TRD3001 vizsgálatból, 118 beteget a TRD3002 vizsgálatból irányítottak át. A közvetlenül bevont betegeknek

eszketamint (56 mg vagy 84 mg, hetente kétszer) plusz orális antidepresszánt adtak egy 4 hetes, nyílt elrendezésű, indukciós fázisban. A nyílt elrendezésű indukciós fázis végén a betegek 52%-a volt remisszióban (a MADRS-összpontszám ≤ 12), és a betegek 66%-a reagált a kezelésre (a MADRS-összpontszám $\geq 50\%$ -os javulása). A kezelésre reagáló betegeknél (455) egy 12 hetes optimalizációs fázisban folytatták az eszketamin plusz orális antidepresszáns kezelést. Az indukciós fázis után a betegek 4 hétig hetente kapták az eszketamint, és a 8. héttől kezdve az adagolási gyakoriság meghatározására egy algoritmust alkalmaztak (a MADRS-pontszám alapján). A remisszióban lévő betegeket (vagyis a MADRS-összpontszám ≤ 12) minden második héten kezelték, ugyanakkor, ha a MADRS-összpontszám 12 fölé emelkedett, akkor az adagolási gyakoriságot a következő 4 hétben heti alkalmazásra növelték, azzal a céllal, hogy a beteget a válaszreakció/remisszió fenntartásához szükséges legalacsonyabb adagolási gyakoriság szerint kezeljék. A 16 hetes kezelési időszak végén a stabil remisszióban lévő (n=176) vagy stabil válaszreakciót adó (n=121) betegeket randomizálták az eszketamin-kezelés folytatására, vagy az eszketamin-kezelés leállítására és placebo orrspray-re történő váltásra. Definíciója szerint a stabil remisszió a ≤ 12 MADRS-összpontszám volt az optimalizációs fázis utolsó 4 hete közül legalább 3-ban, és meghatározása szerint a stabil válaszreakció a MADRS-összpontszámnak a kiindulási értékéhez viszonyított, $\geq 50\%$ -os csökkenése volt az optimalizációs fázis legutolsó 2 hetében, de nem a stabil remisszió alatt.

Stabil remisszió

Azoknál a stabil remisszióban lévő betegeknél, akiknél folytatták az eszketamin plusz orális antidepresszáns kezelést, statisztikailag szignifikánsan hosszabb időt észleltek a depresszív tünetek relapszusáig, mint azoknál a betegeknél, akik újonnan elkezdett orális antidepresszánt (SNRI: duloxetin, retard venlafaxin; SSRI: eszitalopram, szertralin) plusz placebo orrspray-t kaptak (1. ábra). Definíciója szerint a relapszus a MADRS-összpontszám ≥ 22 , két egymást követő héten keresztül vagy a hospitalizáció a depresszió súlyosbodása miatt, vagy bármilyen egyéb, olyan klinikailag jelentős esemény, ami relapszusra utal. A relapszusig eltelt medián időtartam az újonnan elkezdett orális antidepresszáns (SNRI: duloxetin, retard venlafaxin; SSRI: eszitalopram, szertralin) plusz placebo orrspray csoport esetén 273 nap volt, míg a medián nem volt becsülhető az eszketamin plusz orális antidepresszáns esetén, mivel ebben a csoportban soha nem került elérésre az 50%-os relapszusráta.

1. ábra: A relapszusig eltelt idő a stabil remisszióban lévő betegeknél a TRD3003 vizsgálatban (teljes analízis halmaza)

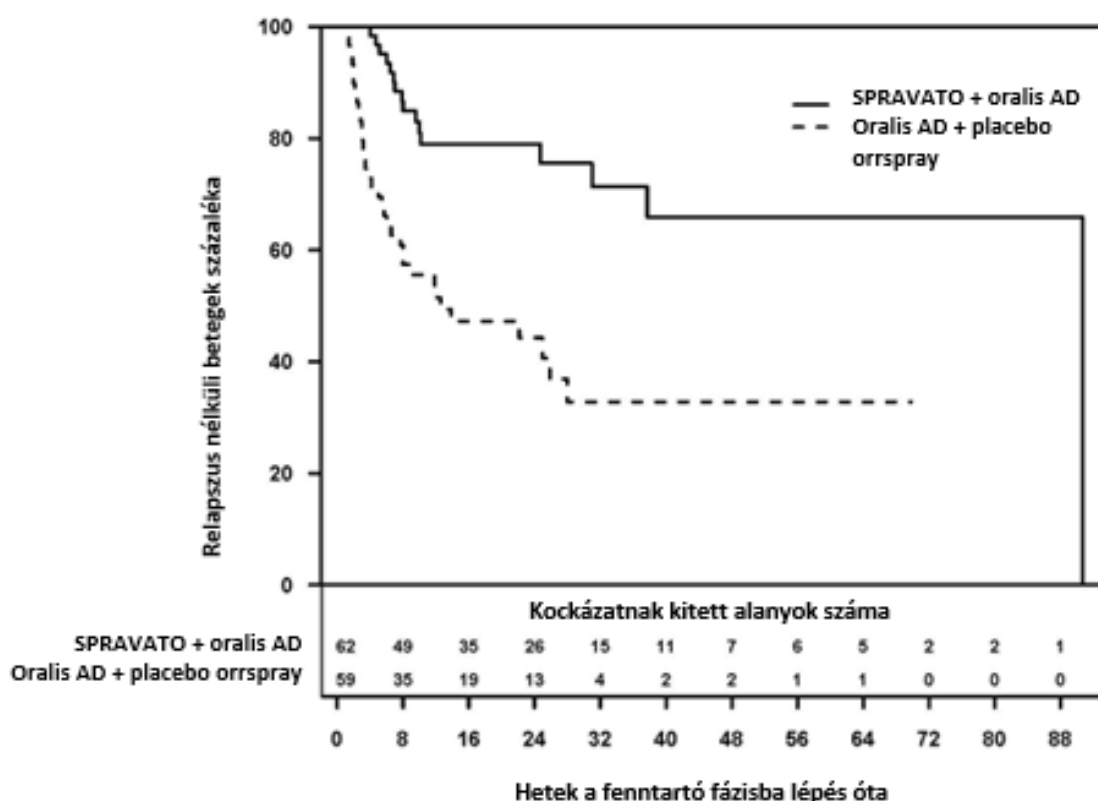


A stabil remisszióban lévő betegeknél a Kaplan–Meier-féle becslés alapján a relapszusráta a 12 és a 24 hetes kettős vak, követési időszak alatt sorrendben 13% és 32% volt az eszketamin, és 37% és 46% volt a placebo orrspray esetén.

Stabil válaszreakció

A hatásossági eredmények szintén konzisztensek voltak azoknál a stabil válaszreakciót adó betegeknél, akiknél folytatták az eszketamin plusz oralis antidepresszáns kezelést, és a betegeknél statisztikailag szignifikánsan hosszabb időt észleltek a depresszív tünetek relapszusáig, mint azoknál a betegeknél, akik újonnan elkezdett oralis antidepresszáns (SNRI: duloxetin, retard venlafaxin; SSRI: eszitaloprá, szertralin) plusz placebo orrspray-t kaptak (2. ábra). A relapszusig eltelt medián időtartam (88 nap) az újonnan elkezdett oralis antidepresszáns (SNRI: duloxetin, retard venlafaxin; SSRI: eszitaloprá, szertralin) plusz placebo orrspray csoport esetén rövidebb volt, mint az eszketamin plusz oralis antidepresszáns csoportban (635 nap).

2. ábra: A relapszusig eltelt idő a stabil válaszreakciót adó betegeknél a TRD3003 vizsgálatban (teljes analízis halmaz)



A stabil válaszreakciót adó betegeknél a Kaplan–Meier-féle becslés alapján a relapszusráta a 12 és a 24 hetes kettős vak, követési időszak alatt sorrendben 21% és 21% volt az eszketamin, és 47% és 56% volt a placebo orrspray esetén.

A TRD3003 vizsgálatba történő beválogatást megközelítőleg 2 évre osztották el. A fenntartó fázis változó időtartamú volt, és addig folytatódott, amíg az adott betegnél relabáltak a depresszív tünetek, vagy bármilyen egyéb okból abbahagyta a kezelést, vagy a vizsgálat befejeződött, mert a szükséges számú relapszusesemény elérésre került. Az expozíciók számát befolyásolta a vizsgálat leállítása az időközi analízis alapján előre meghatározott relapszusok számának elérésekor. Egy kezdeti, 16 hetes eszketamin plusz oralis antidepresszáns kezelés után az eszketamin-expozíció medián időtartama a fenntartó fázisban 4,2 hónap volt (tartomány: 1 nap–21,2 hónap) a Spravato-val kezelt betegeknél (stabil remisszió és stabil válaszreakció). Ebben a vizsgálatban a betegek 31,6%-a kapott eszketamint több mint 6 hónapig, és a betegek 7,9%-a kapott eszketamint több mint 1 évig a fenntartó fázisban.

Adagolási gyakoriság

A fenntartó fázis időtartamának nagy része alatt alkalmazott adagolási gyakoriságot a 7. táblázat mutatja. A Spravato-ra randomizált betegek közül 60% kapott 84 mg-os, és 40% kapott 56 mg-os dózist.

7. táblázat: A fenntartó fázis időtartamának nagy része alatt alkalmazott adagolási gyakoriság (TRD3003 vizsgálat)

	Stabil remisszió		Stabil reszponderek	
	Spravato + oralis AD (N=90)	Oralis AD + placebo orrspray (N=86)	Spravato + oralis AD (N=62)	Oralis AD + placebo orrspray (N=59)
Jellemző adagolási gyakoriság				
Hetente	21 (23,3%)	27 (31,4%)	34 (54,8%)	36 (61,0%)
Kéthetente	62 (68,9%)	48 (55,8%)	21 (33,9%)	19 (32,2%)
Hetente vagy kéthetente	7 (7,8%)	11 (12,8%)	7 (11,3%)	4 (6,8%)

TRD3013-vizsgálat (ESCAPE-TRD)

A Spravato hatásosságát egy hosszú távú, randomizált, nyílt elrendezésű, aktívkontrollos vizsgálatban (TRD3013) értékelték, ahol az alkalmazott kezelés az értékelő által nem volt ismert, és ahol az eszketamin tartós hatású/retard (XR) kvetiapinnel hasonlították össze 676, terápiarezisztens depresszióban szenvedő olyan felnőtt betegnél (18–74 éves), akik folytatták az aktuális orális antidepresszáns (egy SSRI vagy SNRI) szedését. A betegek flexibilisen adagolt eszketamin-kezelést (28, 56 vagy 84 mg) vagy kvetiapin XR-t kaptak, a vizsgálat megkezdésének időpontjában érvényes alkalmazási előírásban javasolt adagolással összhangban.

Az elsődleges hatásossági végpont a remisszió volt (MADRS-összpontszám ≤ 10) a 8. héten, és a legfontosabb másodlagos végpont a fennmaradó relapszusmentesség volt a 8. heti remisszió utáni 32. hétig. Definíciója szerint a relapszus a 22 vagy annál magasabb MADRS-összpontszám volt két, egymást követő héten, vagy a depresszió romlása miatti hospitalizáció, vagy bármilyen más, relapszusra utaló, klinikailag jelentős esemény.

A vizsgálat megkezdésekor a betegeknél a demográfiai jellemzők és betegségjellemzők hasonlóak voltak az eszketamin plusz orális antidepresszáns, valamint a kvetiapin XR plusz orális antidepresszáns csoportnál. A vizsgálat megkezdésekor az átlagos MADRS-összpontszám (SD) 31,4 (6,06) volt az eszketamin plusz orális antidepresszáns csoportban, és 31,0 (5,83) volt a kvetiapin XR plusz orális antidepresszáns csoportban.

Az eszketamin plusz orális antidepresszáns esetében igazolt a klinikailag jelentős és statisztikai szuperioritás a kvetiapin XR plusz orális antidepresszánsal szemben, mind az elsődleges (8. táblázat), mind a legfontosabb másodlagos (9. táblázat) hatásossági végpont esetén.

8. táblázat: A TRD3013-vizsgálat elsődleges hatásossági eredményei^a

Terápiás csoport	Spravato + orális AD	kvetiapin XR + orális AD
Remisszióban lévő betegek száma a 8. héten	91/336 (27,1%)	60/340 (17,6%)
Korrigált kockázati különbség százalékban kifejezve (95%-os CI) ^b	9,5 (3,3; 15,8)	–
P-érték ^c	P=0,003	–

CI = konfidenciaintervallum; AD = antidepresszáns; XR (*extended release*) = tartós hatású/retard

^a Egy olyan beteget, aki abbahagyta a vizsgálati kezelést a 8. hét előtt, negatív kimenetűnek értékelték (azaz remisszióba nem kerülőnek). Azoknál a betegeknél, akiknél a MADRS-eredmények nem álltak rendelkezésre a 8. heti kontrollvizsgálatkor, de akiknél nem hagyták abba a vizsgálati kezelést, vagy nem kerültek kizárássra a vizsgálatból a 8. hét előtt, a MADRS utolsó észlelt adatát vették figyelembe.

^b A Mantel-Haenszel-teszt felméri a kockázatban mutatkozó különbséget, korcsoportonként stratifikálva (18-64; ≥ 65), és az alkalmazott kezelések sikertelenségének teljes számát. Ez a becslés különbség jelzi az eszketamin előnyét.

^c Korcsoportokra (18-64; ≥ 65) és a terápiás sikertelenségek teljes számára korrigált Cochran–Mantel–Haenszel- (CMH) teszt.

9. táblázat: A TRD3013-vizsgálat legfontosabb másodlagos hatásossági eredményei^a

Terápiás csoport	Spravato + orális antidepresszáns	kvetiapin XR + orális AD
Azoknak a betegeknek a száma, akik a 8. héten remisszióban voltak, és a 32. héten relapszusmentesek	73/336 (21,7%)	48/340 (14,1%)
Korrigált kockázati különbség százalékban kifejezve (95%-os CI) ^b	7,7 (2,0; 13,5)	–
P-érték ^c	P=0,008	–

CI = konfidenciaintervallum; AD = antidepresszáns; XR (*extended release*) = tartós hatású/retard

^a Egy olyan beteget, aki abbahagyta a vizsgálati kezelést, negatív kimenetelűnek értékelték. Azoknál a betegeknek, akiknél a MADRS-eredmények nem álltak rendelkezésre a 8. heti kontrollvizsgálatkor, de akiknél nem hagyták abba a vizsgálati kezelést, vagy nem kerültek kizárára a vizsgálatból a 8. hét előtt, a MADRS utolsó észlelt adatát vették figyelembe.

^b A Mantel-Haenszel-teszt felméri a kockázatban mutatkozó különbséget, korcsoportonként stratifikálva (18-64; ≥ 65), és az alkalmazott kezelések sikertelenségének teljes számát. Ez a becslő különbség jelzi az eszketamin előnyét.

^c Korcsoportokra (18-64; ≥ 65) és a terápiás sikertelenségek teljes számára korrigált Cochran–Mantel–Haenszel- (CMH) teszt.

A 32 hetes terápiás periódus alatt a kezelés nemkívánatos események miatti, hatásosság hiánya miatti, valamint összesített abbahagyásának aránya sorrendben 4,2%, 8,3% és 23,2% volt az eszketamin plusz orális antidepresszáns csoportban, és sorrendben 11,5%, 15,0% és 40,3% volt a kvetiapin XR plusz orális antidepresszáns csoportban.

Terápiarezisztens depresszió – rövid ideig tartó vizsgálat japán származású betegeknel

A Spravato hatásosságát értékelték egy rövid ideig tartó (4 hetes), randomizált, kettős vak, aktív kontroll vizsgálatban (TRD2005) is, 202, terápiarezisztens depresszióban szenvedő felnőtt japán betegnél. A betegek egy 4 hetes, fix dózisú, 28 mg-os, 56 mg-os, 84 mg-os indukciós eszketamin-kezelést vagy placebo orrspray-t kaptak az aktuális orális antidepresszáns folytatása mellett. Az elsődleges hatásossági végpont a MADRS-összpontszámában a vizsgálat megkezdésétől a 28. napig bekövetkezett változás volt. A betegek kiindulási demográfiai jellemzői, valamint betegségjellemzői hasonlóak voltak az eszketamin plusz antidepresszáns és a placebo orrspray plusz antidepresszáns csoport között.

A TRD2005-vizsgálatban, a vizsgálat megkezdésétől a 4 hetes indukciós fázis végéig, a MADRS-összpontszámában bekövetkezett változásban nem figyeltek meg statisztikailag szignifikáns különbséget bármelyik eszketamin plusz orális antidepresszáns dózis esetén az orális antidepresszáns plusz placebo orrspray-hez képest (10. táblázat).

10. táblázat: Elsődleges hatásossági eredmények a MADRS-összpontszámban bekövetkezett változás esetén, japán származású betegeken végzett 4 hetes TRD2005-vizsgálatban (ismételt mérések kevert modellje)

Terápiás csoport	A betegek száma	Átlag kiindulási pontszám (SD)	A vizsgálat megkezdésétől a 4. hétig a legkisebb négyzetes becslés átlagában bekövetkezett átlagos változás (SE)	Legkisebb négyzetes becslés átlagában mutatkozó különbség (90%-os CI) ^{†,#}
Spravato 28 mg + oralis AD	41	38,4 (6,1)	-15,6 (1,8)	-1,0 -5,77; 3,70
Spravato 56 mg + oralis AD	40	37,9 (5,4)	-14,0 (1,9)	0,6 -4,32; 5,47
Spravato 84 mg + oralis AD	41	35,9 (5,3)	-15,5 (1,8)	-0,9 -5,66; 3,83
Oralis AD + placebo orrspray	80	37,7 (5,7)	-14,6 (1,3)	

SD = szórás; SE = átlag szórása (standard error); CI = konfidenciaintervallum; AD = antidepresszáns.

[†] A legkisebb négyzetes becslés átlagában a kiindulási értékhez viszonyított változás különbsége (Spravato + oralis AD mínusz oralis AD + placebo orrspray).

[#] A konfidenciaintervallum a Dunnett-féle korrekción alapul.

Terápiarezisztens depresszió – rövid ideig tartó vizsgálat kínai származású betegeknél

A Spravato hatásosságát értékelték egy rövid ideig tartó (4 hetes) randomizált, kettős vak, aktív kontrollos vizsgálatban (TRD3006) is, 252 terápiarezisztens depresszióban szenvedő felnőtt betegnél (224 kínai beteg, 28 nem kínai beteg).

A betegek 4 hetes, indukciós, flexibilis dóziszú (56 mg vagy 84 mg) eszketamin-kezelést vagy placebo orrspray-t kaptak az újonnan megkezdett orális AD mellett. Az elsődleges hatásossági végpont a MADRS-összpontszámban a vizsgálat megkezdésétől a 28. napig bekövetkezett változás volt. A betegek kiindulási demográfiai jellemzői, valamint betegségjellemzői hasonlóak voltak az eszketamin plusz antidepresszáns és a placebo orrspray plusz antidepresszáns csoport között.

A TRD3006 vizsgálatban a vizsgálat megkezdésétől a 4 hetes indukciós fázis végéig a MADRS-összpontszámban bekövetkezett változásban nem figyeltek meg statisztikailag szignifikáns különbséget összehasonlítva az eszketamin plusz oralis antidepresszáns és oralis antidepresszáns plusz placebo orrspray csoportokat (lásd 11. táblázat).

11. táblázat: Elsődleges hatásossági eredmények a MADRS-összpontszámban bekövetkezett változás esetén, a 4 hetes TRD3006 vizsgálatban (ismételt mérések kevert modellje)

Terápiás csoport	A betegek száma [#]	Átlag kiindulási pontszám (SD)	A vizsgálat megkezdésétől a 4. hétig a legkisebb négyzetes becslés átlagában bekövetkezett átlagos változás (SE)	Legkisebb négyzetes becslés átlagában mutatkozó különbség (95%-os CI) [†]
Minden beteg				
Spravato (56 mg vagy 84 mg) + orális AD	124	36,5 (5,21)	-11,7 (1,09)	-2,0 -4,64; 0,55
Orális AD + placebo orrspray	126	35,9 (4,50)	-9,7 (1,09)	
Kínai populáció				
Spravato (56 mg vagy 84 mg) + orális AD	110	36,2 (5,02)	-8,8 (0,95)	-0,7 -3,35; 1,94
Orális AD + placebo orrspray	112	35,9 (4,49)	-8,1 (0,95)	

SD = szórás; SE = átlag szórása (standard error); CI = konfidenciaintervallum; AD = antidepresszáns.

[#] Két beteg nem kapott orális AD-t és nem volt a hatásossági analízisbe bevonva

[†] A legkisebb négyzetes becslés átlagában a kiindulási értékhez viszonyított változás különbsége (Spravato + orális AD mínusz orális AD + placebo orrspray).

A pszichiátriai sürgősségi állapot akut, rövid távú kezelése major depresszív zavar esetén

A Spravato-t két azonos, III. fázisú, rövid ideig tartó (4 hetes) randomizált, kettős vak, többcentrumos placebo-kontrollos vizsgálatban értékelték, az Aspire I (SUI3001) és az Aspire II (SUI3002) vizsgálatban, olyan közepesen súlyos-súlyos major depresszív zavarban (MADRS-összpontszám >28) szenvedő felnőtt betegeknek, akik igenlő választ adtak a MINI kérdőív B3-as kérdésére („Gondol [akár pillanatnyilag] arra, hogy ártson magának vagy bántalmazza vagy megsebesítse magát: legalább részben abból a célból, vagy annak a tudatában, hogy ennek következtében meghalhat; illetve gondol-e öngyilkosságra [azaz, hogy megöli magát]?”) és a B10-es kérdésre („Szándékozott elkövetni öngyilkosságot az elmúlt 24 órában?”). Ezekben a vizsgálatokban a betegeket 84 mg eszketaminnal kezelték vagy placebo orrspray-t kaptak hetente kétszer, 4 héten keresztül. Minden beteg átfogó hagyományos kezelést (*standard of care* – SOC) kapott, beleértve a kezdeti kórházi bentfekvést, és egy újonnan elkezdett vagy optimalizált orális antidepresszáns-kezelést (AD-kezelést: AD-monoterápiát vagy AD plusz kiegészítést), a vizsgálatot végző meghatározása szerint. Az orvosi vélemény szerint az akut pszichiátriai kórházi kezelés klinikailag indokolt volt az alany azonnali öngyilkossági veszélyeztetettsége miatt. Az első dózis után megengedett volt egy egyszeri dóziscsökkentés 56 mg eszketaminra azoknál a betegeknek, akik nem képesek tolerálni a 84 mg-os dózist.

A SUI3001- és a SUI3002-vizsgálatban a betegeknek a kiindulási demográfiai jellemzők és a betegség jellemzői hasonlóak voltak az eszketamin plusz hagyományos kezelés és a placebo orrspray plusz hagyományos kezelés csoportjában. A betegek medián életkora 40 év volt (tartomány: 18–64 év), 61%-uk nő volt, 73%-uk fehér bőrű, 6%-uk fekete bőrű volt, és a betegek 63%-ának volt korábban legalább egy öngyilkossági kísérlete. A vizsgálatba való belépés előtt a betegek 92%-a kapott antidepresszáns-kezelést. A vizsgálat alatt, a hagyományos kezelés részeként, a betegek 40%-a kapott antidepresszáns-monoterápiát, a betegek 54%-a kapott antidepresszáns plusz kiegészítő terápiás rendet, és 6%-a kapott antidepresszáns-monoterápiát és antidepresszáns plusz kiegészítő terápiás rendet is.

Az elsődleges hatásossági mérőszám a major depresszív zavar tüneteinek csökkenése volt, amit a MADRS-összpontszámmal mértek, 24 órával (2. nap) az első dózis után, a kiindulási értékhez viszonyítva.

A SUI3001- és a SUI3002-vizsgálatban a Spravato plusz hagyományos kezelés az elsődleges hatásossági mérőszám alapján statisztikailag jobb volt (szuperioritás), mint a placebo orrspray plusz hagyományos kezelés (lásd 12. táblázat).

12. táblázat: Elsődleges hatásossági eredmények a MADRS-összpontszámában megadva – az első dózis után 24 órával bekövetkezett változás, a kiindulási értékhez viszonyítva (SUI3001- és SUI3002-vizsgálat) (ANCOVA, a vizsgálat megkezdésekor észlelt adat alapján végzett elemzés*)

A vizsgálat száma	Terápiás csoport[‡]	A betegek száma	Átlagos kiindulási pontszám (SD)	Legkisebb négyzetes becslésben bekövetkezett változás az első dózis után 24 órával, a kiindulási értékhez képest (SE)	Legkisebb négyzetes becslés átlagában mutatkozó különbség (95%-os CI)[§]
1-es vizsgálat (SUI3001)	Spravato 84 mg + SOC	112	41,2 (5,87)	-15,7 (1,05)	-3,7 (-6,41, -0,92) [#] P = 0,006
	Placebo orrspray + SOC	112	41,0 (6,29)	-12,1 (1,03)	–
2-es vizsgálat (SUI3002)	Spravato 84 mg + SOC	114	39,5 (5,19)	-15,9 (1,02)	-3,9 (-6,65, -1,12) [#] P = 0,006
	Placebo orrspray + SOC	113	39,9 (5,76)	-12,0 (1,06)	–
Összesített 1-es és 2-es vizsgálat	Spravato 84 mg + SOC	226	40,3 (5,60)	-15,8 (0,73)	-3,8 (-5,69, -1,82)
	Placebo orrspray + SOC	225	40,4 (6,04)	-12,1 (0,73)	–

SD=szórás; SE=átlag szórása (standard error); LS=legkisebb négyzetes becslés átlaga; CI=konfidenciaintervallum;

SOC=hagyományos kezelés

* A vizsgálat megkezdésekor észlelt adat felhasználásával végzett ANCOVA analízis: A SUI3001-vizsgálatban 2 betegnek (csoportonként 1 betegnek) nem volt 2. napi (24 órával az első dózis utáni) MADRS-összpontszáma; a SUI3002-vizsgálatban 6 betegnek (4 betegnek az eszketamin- és 2 betegnek a placebo-csoportban) nem volt 2. napi (24 órával az első dózis utáni) MADRS-összpontszáma. Ezeknél a betegeknél azt feltételezték, hogy a depresszió szintje visszatér a kiindulási szintre (vagyis a depresszió szintje ugyanaz, mint a kezelés elkezdésekor), és a kiindulási MADRS-összpontszámmal végezték el az elemzést.

[‡] Nasalisan alkalmazott eszketamin vagy placebo

[§] A legkisebb négyzetes becslés átlagában a kiindulási értékhez viszonyított változás különbsége a két terápiás csoport között (Spravato + SOC mínusz placebo orrspray + SOC).

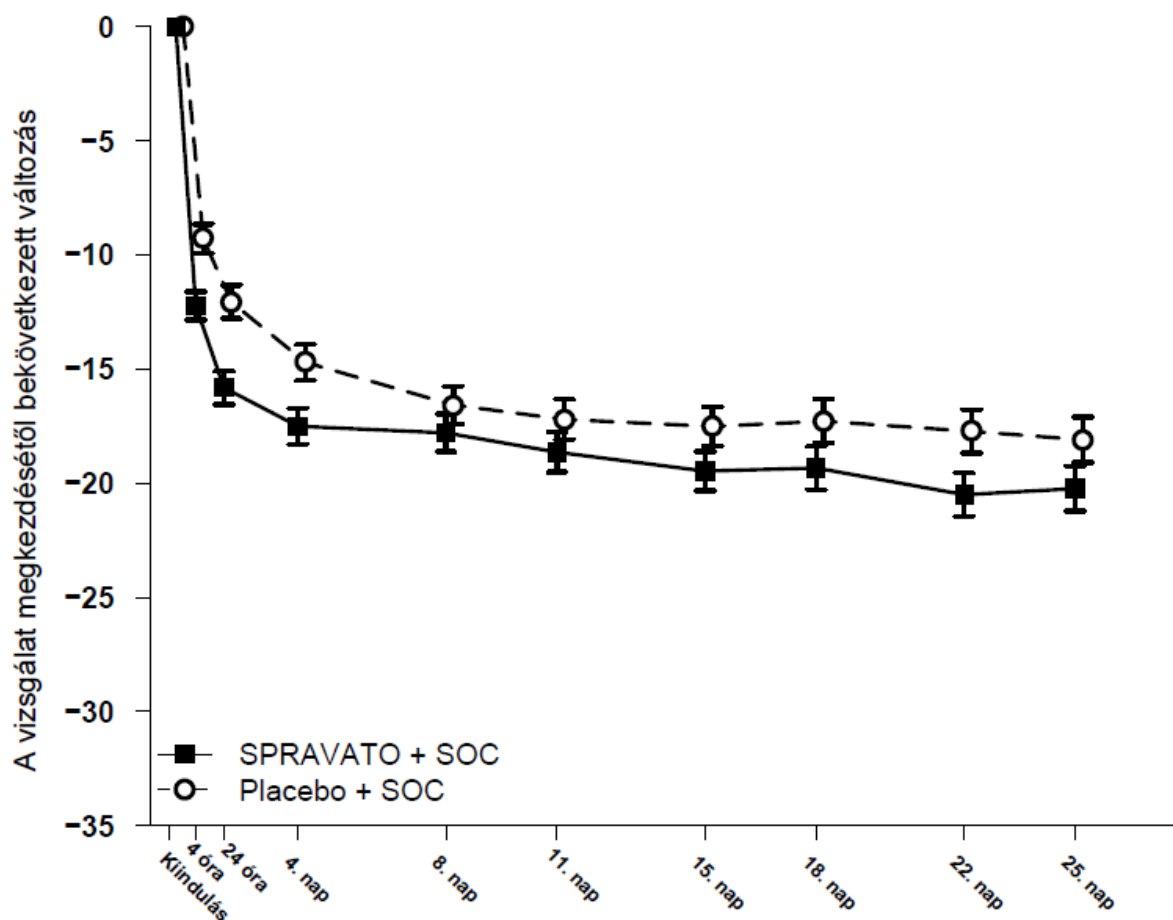
[#] Terápiás csoport, ami statisztikailag szignifikáns mértékben jobb volt (szuperioritás), mint a placebo orrspray + SOC

A MADRS-összpontszámában a vizsgálat megkezdésétől a 2. napig (az első dózis után 24 órával) bekövetkezett változásban megmutatkozó, kezelések közti különbség (95%-os CI) az eszketamin + hagyományos kezelés és a placebo + hagyományos kezelés között -4,70 (-7,16; -2,24) volt a korábban öngyilkossági kísérletet jelentő szubpopuláció esetén (N = 284), és -2,34 (-5,59; 0,91) volt a korábban öngyilkossági kísérletet nem jelentő szubpopuláció esetén (N = 166).

A terápiás válasz időbeli lefolyása

Mind a SUI3001-, mind a SUI3002-vizsgálatban az eszketamin placebohoz viszonyított, kezelések közti különbségét a 4. órában kezdték megfigyelni. A 4. óra és a 25. nap (a terápiás fázis vége) között mind az eszketamin-, mind a placebo-csoport tovább javult. A két csoport közti különbség többnyire megmaradt, de úgy tűnt, nem növekszik a 25. napig eltelt idő alatt. A 3. ábra a MADRS-összpontszám változásának, mint elsődleges hatásossági mérőszám időbeni lefolyását mutatja, az összesített SUI3001- és SUI3002-vizsgálatban.

3. ábra: A legkisebb négyzetes becslés átlagának a vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változása az idő függvényében, a MADRS-összpontszám tekintetében, a SUI3001- és SUI3002-vizsgálatban* (összesített adatok, biztonságossági analízis halmaza) – variancia-kovariancia- és a vizsgálat megkezdésekor észlelt adat alapján végzett elemzés



* Megjegyzés: Ezekben a vizsgálatokban az első dózis után megengedett volt egy egyszeri dóziscsökkentés 56 mg Spravato-ra azoknál a betegeknél, akik nem képesek tolerálni a 84 mg-os dózist. Megközelítőleg a betegek 16%-ánál csökkentették a Spravato adagolását heti kétszer 84 mg-ról heti kétszer 56 mg-ra.

Remissziós ráták

A III. fázisú vizsgálatokban a remissziót elért betegek (MADRS-összpontszám ≤ 12 a vizsgálat bármelyik adott időpontjában) aránya a 4 hetes kettős vak terápiás fázis alatt minden időpontban magasabb volt az esketamin + hagyományos kezelés csoportban, mint a placebo + hagyományos kezelés csoportban (13. táblázat).

13. táblázat: A major depresszív zavar (MDD) remisszióját elért betegek; kettős vak terápiás fázis; teljes hatásossági analízis halmaza

	SUI3001		SUI3002		Összesített vizsgálatok (SUI3001 és SUI3002)	
	Placebo + SOC 112	Spravato + SOC 112	Placebo + SOC 113	Spravato + SOC 114	Placebo + SOC 225	Spravato + SOC 226
1. nap, 4 órával az első dózis után Betegek, akiknél az MDD remisszióba került	9 (8,0%)	12 (10,7%)	4 (3,5%)	12 (10,5%)	13 (5,8%)	24 (10,6%)
2. nap, 24 órával az első dózis után Betegek, akiknél az MDD remisszióba került	10 (8,9%)	21 (18,8%)	12 (10,6%)	25 (21,9%)	22 (9,8%)	46 (20,4%)
25. nap (adagolás előtt) Betegek, akiknél az MDD remisszióba került	38 (33,9%)	46 (41,1%)	31 (27,4%)	49 (43,0%)	69 (30,7%)	95 (42,0%)
25. nap (4 órával az adagolás után) Betegek, akiknél az MDD remisszióba került	42 (37,5%)	60 (53,6%)	42 (37,2%)	54 (47,4%)	84 (37,3%)	114 (50,4%)

SOC=hagyományos kezelés

Megjegyzés: A remisszió a ≤ 12 MADRS-összpontszámon alapul. Úgy számolták, hogy azok a betegek, akik nem feleltek meg ezeknek a kritériumoknak, vagy az időpont előtt bármilyen okból abbahagyták a vizsgálatban való részvételt, nincsenek remisszióban.

Az öngyilkossági hajlamra gyakorolt hatások

Összességében a betegek mindkét csoportban azt tapasztalták, hogy a „klinikai összbenyomás – az öngyilkossági hajlam súlyossága (javított verzió)” (*Clinical Global Impression – Severity of Suicidality - revised* – CGI-SS-r) skálával mérve a 24 órás végponton, javult az öngyilkossági hajlamuk súlyossága, noha nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a terápiás csoportok között.

Az eszketamin öngyilkosság megelőzésében mutatott hosszú távú hatásosságát nem igazolták.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Spravato vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a major depresszív zavar kezelése esetén (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az orrspray formájában adott 84 mg eszketamin átlagos abszolút biohasznosulása megközelítőleg 48%.

Az eszketamin a nasalis alkalmazás után gyorsan felszívódott az orrnyálkahártyáról, és egy 28 mg-os dózis után 7 percen belül mérhető volt a plazmában. A maximális plazmakoncentráció (t_{max}) eléréséig eltelt idő tipikusan 20–40 perc a terápiás ülés utolsó orrspray-e után (lásd 4.2 pont).

A 28 mg-os, 56 mg-os és 84 mg-os dózisok az eszketamin-orspray maximális plazmakoncentrációjának (C_{max}) és a plazmakoncentráció-idő görbe alatti területének dóziszfüggő emelkedését idézték elő.

Az eszketamin farmakokinetikai profilja egyetlen dózis és ismételt dózisok alkalmazása után hasonló, és nincs akkumuláció a plazmában, amikor az eszketamint hetente kétszer alkalmazzák.

Eloszlás

Az eszketamin dinamikus egyensúlyi állapotú, átlagos megoszlási térfogata intravénás beadás után 709 liter.

A teljes eszketamin-koncentráció proteinekhez kötődő aránya a humán plazmában átlagosan 43–45%. A plazmafehérjékhez történő eszketamin-kötődés mértéke nem függ a máj- vagy vesefunkciótól.

Az eszketamin nem szubsztátja a P-glikoprotein transzportereknek (P-gp; multidrug rezisztencia protein 1), az emlőrák rezisztencia proteinnek (BCRP) vagy a szerves anion-transzporter (OATP) 1B1-nek vagy OATP1B3-nak. Az eszketamin nem gátolja ezeket a transzportereket vagy a multidrug- és toxin-extrúziós transzporter 1-et (MATE1) és MATE2-K-t vagy a szerves kation-transzporter 2-t (OCT2), OAT1-et vagy OAT3-t.

Biotranszformáció

Az eszketamin nagymértékben a májban metabolizálódik. Az eszketamin elsődleges metabolikus útvonala a humán hepaticus mikroszómákban a noreszketamin kialakulásához vezető N-demetiláció. Az eszketamin N-demetilációjáért felelős fő citokróm P450 (CYP) enzimek a CYP2B6 és a CYP3A4. Más CYP-enzimek, köztük a CYP2C19 és a CYP2C9 kisebb mértékben vesznek részt benne. Ezt követően a noreszketamin CYP-dependens útvonalakon keresztül egyéb metabolitokká metabolizálódik, melyek közül néhány glükuronizáción megy keresztül.

Elimináció

Az intravénásan adott eszketamin átlagos clearance-e megközelítőleg 89 l/óra volt. Miután a nasalis alkalmazást követően a C_{max} elérésre került, a plazma eszketamin-koncentráció csökkenése az első néhány órában gyors volt, majd ezt követően fokozatossá vált. Az orrspray formájában történő alkalmazás után az átlagos terminális felezési idő általában 7–12 óra közé esett.

Izotóppal jelölt eszketamin intravénás alkalmazása után a beadott radioaktivitás 78%-a volt visszanyerhető a vizeletből és 2%-a székletből. Az izotóppal jelölt eszketamin szájon át történő alkalmazását követően a beadott radioaktivitás 86%-a volt visszanyerhető a székletből és 2%-a vizeletből. A visszanyert radioaktivitást elsősorban az eszketamin metabolitok adták. Az intravénás és szájon át történő alkalmazás esetén a dózis < 1%-a választódott ki a vizeletbe változatlan gyógyszer formájában.

Linearitás/nem-linearitás

Az eszketamin-expozíció a 28 mg–84 mg-os dózisok között dózisfüggően emelkedik. A C_{max} és az AUC-értékek emelkedése a 28 mg-os és 56 mg-os vagy 84 mg-os dózisok között a dózisaránynál kisebb, de az 56 mg-os és 84 mg-os dózisok között majdnem dózisarányos volt.

Kölcsönhatások

Más gyógyszerek eszketaminra gyakorolt hatása

Hepaticus enziminhibitorok

Egészséges vizsgálati alanyoknak a hepaticus CYP2B6-aktivitást gátló orális tiklopidinnel történő előzetes kezelésének (naponta kétszer 250 mg 9 napig az eszketamin adása előtt és annak a napján), nem volt az orrspray formájában adott eszketamin C_{max} -ára gyakorolt hatása. Az eszketamin AUC_∞-je megközelítőleg 29%-kal növekedett. Az eszketamin terminális felezési idejét nem befolyásolta a tiklopidinnel végzett előzetes kezelés.

A hepaticus CYP3A4-aktivitást gátló klaritromicinnel történő előzetes kezelés (naponta kétszer 500 mg 3 napig az eszketamin adása előtt és annak a napján) megközelítőleg 11%-kal emelte a

nasalisan adott eszketamin átlagos $C_{\max}$ -át, és körülbelül 4%-kal az átlagos AUC_{∞} -át. Az eszketamin terminális felezési idejét nem befolyásolta a klaritromicinnel végzett előzetes kezelés.

Hepaticus enziminduktorok

A szájon át adott rifampicinnel végzett előzetes kezelés (napi 600 mg 5 napig az eszketamin alkalmazása előtt), ami hatékonyan indukálja többféle hepaticus CYP-enzim, például a CYP3A4 és a CYP2B6 aktivitását, az orrspray formájában adott eszketamin átlagos $C_{\max}$ -értékét megközelítőleg 17%-kal és az AUC_{∞} -értékét 28%-kal csökkentette.

Más orrspray készítmények

Azoknak a fűpollen hatásának kitett betegeknek az oximetazolin orrspray-vel történő előzetes kezelése (0,05%-os oldat, 2 bepermetezés, 1 órával az eszketamin nasalis alkalmazása előtt), akiknek az anamnézisében allergiás rhinitis szerepel, csekély hatással volt az eszketamin farmakokinetikai tulajdonságaira.

Egészséges vizsgálati alanyoknak nasalisan adott mometazon-furoáttal történő előzetes kezelése (napi 200 mikrogramm 2 hétig, és az utolsó mometazon-furoát dózis alkalmazása 1 órával az eszketamin nasalis alkalmazása előtt), csekély hatással volt az eszketamin farmakokinetikai tulajdonságaira.

Az eszketamin hatása más gyógyszerekre

Két héten át 84 mg eszketamin heti kétszeri nasalis alkalmazása a hepaticus CYP3A4-szubsztrát orális midazolám (egyszeri 6 mg-os dózis) átlagos plazma AUC_{∞} -jét megközelítőleg 16%-kal csökkentette.

Két héten át 84 mg eszketamin heti kétszeri nasalis alkalmazása nem befolyásolta a hepaticus CYP2B6-szubsztrát orális bupropion (egyszeri 150 mg-os dózis) átlagos plazma AUC -jét.

Különleges betegcsoportok

Idősek (65 évesek és idősebbek)

Az orrspray formájában adott eszketamin farmakokinetikai tulajdonságait idős, de egyébként egészséges vizsgálati alanyok és fiatalabb egészséges felnőttek esetén hasonlították össze. Egy 28 mg-os dózis alkalmazása után mért átlagos eszketamin $C_{\max}$ - és AUC_{∞} -értékek sorrendben 21%-kal és 18%-kal magasabbak voltak az idős vizsgálati alanyoknál (az életkor-tartomány 65–81 év), mint a fiatalabb felnőtt vizsgálati alanyoknál (az életkor-tartomány 22–50 év). Egy 84 mg-os dózis alkalmazása után mért átlagos eszketamin $C_{\max}$ - és AUC -értékek sorrendben 67%-kal és 38%-kal magasabbak voltak az idős vizsgálati alanyoknál (az életkor-tartomány 75–85 év), mint a fiatalabb felnőtt vizsgálati alanyoknál (az életkor-tartomány 24–54 év). Az eszketamin terminális felezési ideje az idős és a fiatalabb felnőtt vizsgálati alanyoknál hasonló volt (lásd 4.2 pont).

Vesekárosodás

Egy 28 mg-os eszketamin-orspray-dózis alkalmazása után az egészséges veseműködésű (kreatinin-clearance [CL_{CR}] 88–140 ml/perc) vizsgálati alanyokhoz képest az eszketamin $C_{\max}$ -értéke átlagosan 20%–26%-kal nagyobb volt az enyhe (CL_{CR} , 58–77 ml/perc), közepes súlyos fokú (CL_{CR} , 30–47 ml/perc) vagy súlyos fokú (CL_{CR} , 5–28 ml/perc, nem dializált) vesekárosodásban szenvedő betegeknél. Az AUC_{∞} 13%–36%-kal volt nagyobb az enyhe - súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél.

Az orrspray formájában adott eszketaminnal nincs klinikai tapasztalat a dializált betegeknél.

Májkárosodás

Az egy 28 mg-os dózis alkalmazása után mért eszketamin $C_{\max}$ és AUC_{∞} hasonló volt a Child-Pugh A stádiumú (enyhe) májkárosodásban szenvedő betegnél és az egészséges vizsgálati alanyoknál. Az eszketamin $C_{\max}$ és AUC_{∞} sorrendben 8%-kal és 103%-kal nagyobb volt a Child-Pugh B stádiumú (közepesen súlyos) májkárosodásban szenvedő betegnél, mint az egészséges vizsgálati alanyoknál.

Az orrspray formájában adott eszketaminnal nincs klinikai tapasztalat a Child-Pugh C stádiumú (súlyos) májkárosodásban szenvedő betegeknel (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Rassz

Az eszketamin-orspray farmakokinetikai tulajdonságait egészséges ázsiai vizsgálati alanyok és fehér bőrű vizsgálati alanyok között hasonlították össze. Egy egyszeri 56 mg-os eszketamin dózis alkalmazása után mért átlagos plazma eszketamin C_{max} -érték 14%-kal, az AUC_{∞} -érték pedig 33%-kal magasabb volt a kínai, mint a fehér bőrű vizsgálati alanyoknál. Átlagosan az eszketamin C_{max} 10%-kal alacsonyabb, az AUC_{∞} 17%-kal magasabb volt a koreai vizsgálati alanyoknál, mint a fehér bőrű vizsgálati alanyoknál. Egy populációs farmakokinetikai analízist végeztek, amelyben terápiareszisztens depresszióban szenvedő japán betegek, valamint egészséges japán vizsgálati alanyok vettek részt. Ezen analízis alapján, az alkalmazott dózis esetén a plazma-eszketaminra vonatkozó C_{max} és AUC_{24h} a japán vizsgálati alanyoknál megközelítőleg 20%-kal magasabb volt, mint a nem ázsiai vizsgálati alanyoknál. Az eszketamin átlagos terminális felezési ideje a plazmában az ázsiai betegeknel 7,1-8,9 óra közé esett, és 6,8 óra volt a fehér bőrű vizsgálati alanyoknál.

Nem és testtömeg

A populációs farmakokinetikai analízis alapján nem figyeltek meg jelentős különbségeket az eszketamin-orspray farmakokinetikai tulajdonságaiban a nem és a teljes testtömeg (> 39–170 kg) alapján.

Allergiás rhinitis

Az orrspray formájában adott 56 mg-os eszketamin dózis farmakokinetikai tulajdonságai hasonlóak voltak azoknál az allergiás rhinitisben szenvedő betegeknel, akik fűpollen hatásának voltak kitéve, mint az egészséges vizsgálati alanyoknál.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, neurotoxicitási, reprodukzív toxicitási és karcinogén potenciálra kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. A ketaminnal végzett állatkísérletek fejlődés alatti neurotoxicitásra utaló bizonyítékokat mutattak. Nem zárható ki annak lehetősége, hogy az eszketaminnak neurotoxikus hatásai vannak a fejlődő magzatra (lásd 4.6 pont).

Genotoxicitás

A metabolikus aktivációval vagy anélkül végzett Ames tesztekben az eszketamin nem volt mutagén. Metabolikus aktiváció jelenlétében az eszketamin genotoxikus hatásait észlelték egy szűrővizsgálati jellegű *in vitro* mikronukleusz tesztben. Ugyanakkor az intravénásan adott eszketamin nem mutatott genotoxikus tulajdonságokat egy *in vivo* csontvelő mikronukleusz tesztben patkányoknál és egy *in vivo* Comet-tesztben patkány májsejtek esetén.

Reprodukatív toxicitás

Egy patkányoknál nasalisán alkalmazott ketaminnal végzett embryo-foetalis fejlődés toxicitási vizsgálatban az utódokra nézve nem volt ártalmas az olyan dózisok melletti anyai toxicitás, amelyek az AUC-értékek alapján legfeljebb 6-szor magasabb expozíciót eredményeztek, mint a humán expozíció. Egy nyulaknál, nasalisán adott ketaminnal végzett embryo-foetalis fejlődés toxicitási vizsgálatban skeletális malformációkat észleltek, és az anyai toxikus dózisok mellett a magzati testtömeg csökkent. Az AUC-értékek alapján nyulaknál az expozíció a humán expozíciós tartományban volt.

Az enyhe–közepes mértékű anaesthesiát eredményező dózisokkal állatokon (beleértve a főemlősöket is) végzett, publikált kísérletek azt igazolták, hogy az anaestheticumok alkalmazása az agy gyors növekedési időszaka vagy a synaptogenesis alatt a fejlődő agy sejtszámának csökkenését eredményezi,

ami tartós kognitív zavarokkal társulhat. Ezeknek a nem klinikai eredménynek a klinikai jelentősége nem ismert.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

citromsav-monohidrát
nátrium-edetát
nátrium-hidroxid (a pH beállításához)
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

I. típusú üveg injekciós üveg, klórbutil gumidugóval. A feltöltött és ledugaszolt injekciós üveg egy kézzel aktivált orrspray-eszközbe van beszerelve. Az eszközzel két bepermetezés végezhető.

Minden egyes csomagoláson belül mindegyik eszköz egyesével, egy leforrasztott buborékcsoomagolásba van csomagolva.

1, 2, 3 vagy 6 orrspray-eszközt tartalmazó csomagolás, vagy egy gyűjtőcsomagolás, ami 12 db (4, 3 db-os csomagolás) vagy 24 db (8, 3 db-os csomagolás) orrspray-eszközt tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 Különleges tárolási előírások

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1410/001 (1 db orrspray)
EU/1/19/1410/002 (2 db orrspray)
EU/1/19/1410/003 (3 db orrspray)

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

**9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK /
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2019. december 18.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2024. augusztus 22.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Különleges és korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalombahozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A Spravato forgalmazásának elkezdése előtt a forgalombahozatali engedély jogosultjának minden tagállamban jóvá kell hagyatnia az illetékes nemzeti hatósággal (Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézettel) a **képzési anyagok** formáját és tartalmát, valamint a **kontrollált hozzáférési programot**, beleértve a kommunikációs csatornákat, a forgalmazás módjait és a program minden más aspektusát is.

A forgalombahozatali engedély jogosultjának gondoskodnia kell arról, hogy minden tagállamban, ahol a Spravato forgalomba kerül, bevezetésre kerüljön egy kontrollált hozzáférési program, hogy megelőzzék/minimalizálják a gyógyszerabúzus fontos azonosított kockázatát.

A Spravato alkalmazása a beteg által önállóan, egészségügyi szakember közvetlen felügyelete mellett történik, és a helyi jogszabályok és/vagy a helyi egészségügyi ellátórendszer feltételei alapján, a tagállamok szintjén egyeztetve, abba az egészségügyi intézménybe kell kiszállítani, ahol az alkalmazása történik. Amikor ambuláns betegeknek kívánják alkalmazni, azt csak olyan környezetben szabad végezni, ahol a beteg megfelelően utánkövethető.

A Spravato átmeneti jellegű sedatiót, disszociációs és percepciós zavarokat és/vagy vérnyomás-emelkedést indukálhat. Ezért a betegeket minden terápiás ülés alatt és után egészségügyi szakembernek kell monitoroznia, beleértve annak értékelését is, hogy a beteg mikor tekinthető klinikailag stabil állapotúnak, és mikor alkalmas az egészségügyi intézmény elhagyására. A klinikailag jelentős vagy instabil cardiovascularis vagy légzési betegségekben szenvedő betegeknek a Spravato-t olyan környezetben kell beadni, ahol rendelkezésre állnak az újraélesztéshez szükséges megfelelő eszközök, valamint elérhetőek cardiopulmonalis resuscitációra kiképzett egészségügyi szakemberek.

A következő képzési anyagokat kell biztosítani az egészségügyi szakembereknek (és az átvételi elismervényt meg kell őrizni):

- Az **egészségügyi szakembereknek szóló útmutatónak** – melynek célja, hogy ismertesse a tranziens disszociatív állapotok és percepciós zavarok, a gyógyszerabúzus, a tudatzavarok és az emelkedett vérnyomás kockázatait – megfelelő felvilágosítást kell tartalmaznia a betegbiztonságra vonatkozólag, és ki kell hangsúlyoznia, hogy:
 - a Spravato alkalmazása után minden beteget megfelelően monitorozni kell, amíg az állapota klinikailag stabilnak nem tekinthető ahhoz, hogy elhagyja az egészségügyi intézményt.
 - a klinikailag jelentős vagy instabil cardiovascularis vagy légzési betegségekben szenvedő betegeknek a Spravato-t olyan környezetben kell beadni, ahol rendelkezésre állnak a cardiopulmonalis újraélesztéshez szükséges eszközök, valamint a cardiopulmonalis resuscitációra kiképzett személyzet.
 - a cardialis nemkívánatos események potenciális kockázata miatt a beteg vérnyomását gondosan monitorozni kell a Spravato alkalmazása előtt és azt követően.
- Az „egészségügyi szakembereknek szóló ellenőrzőlista” (az egészségügyi szakembereknek szóló útmutató melléklete): ennek a képzési anyagnak az a célja, hogy segítsen az egészségügyi szakembereknek kiértékelni azt, hogy a Spravato alkalmazása után mikor tekinthető a beteg stabil állapotúnak, és mikor biztonságos számára, hogy elhagyja azt a kórházat/intézményt, ahol a Spravato-t alkalmazták.

Az alábbi képzési anyagot kell átadni a betegeknek:

- A **betegeknek szóló útmutatót**, melynek célja, hogy ismertesse a tranziens disszociatív állapotok és percepciós zavarok, a gyógyszerabúzus, a tudatzavarok és emelkedett vérnyomás kockázatait. Ennek a képzési anyagnak az a célja, hogy részletezze:
 - milyen mellékhatások várhatók a Spravato alkalmazása után, és hogyan lehet a lehető legkisebbre csökkenteni azok hatásait,
 - a kockázati tényezőket/csoportokat/, a gyógyszerabúzus és gyógyszerfüggőség jeleit, amelyeket rendszeresen értékelni és monitorozni kell.
 - a Spravato intranasalis alkalmazásának folyamatát, beleértve az előkészítést is (2 óras éhezés és az ivás kerülése 30 percig), valamint a beteg monitorozását.

A betegeknek szóló útmutató az alábbiakkal kapcsolatos ismeretek növelését is célozza:

- a Spravato önálló alkalmazásának lépései egészségügyi szakember közvetlen felügyelete mellett.
- a vérnyomás monitorozása a Spravato adagolása előtt és azt követően.
- milyen követelményei vannak az egészségügyi szakember által végzett felügyeletnek és az adagolást követő obszervációnak, amíg az egészségügyi szakember meg nem erősíti, hogy a beteg állapota klinikailag stabil, és megengedhető, hogy elhagyja azt a kórházat/intézményt, ahol a Spravato-t alkalmazták.
- A Spravato-nak a beteg gépjárművezetéshez vagy gépek kezeléséhez szükséges képességeire gyakorolt befolyása.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ (1 és 6 orrspray-eszköz)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Spravato 28 mg oldatos orrspray
eszketamin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden egyes orrspray-eszköz 28 mg eszketaminnak megfelelő eszketamin-hidrokloridot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: citromsav-monohidrát, nátrium-edetát, nátrium-hidroxid, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos orrspray

1 orrspray-eszköz

6 orrspray-eszköz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Orrnyálkahártyán történő alkalmazásra.
Használat előtt ne légtelenítse, és ne próbálja ki az eszközt!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1410/001 (1 db orrspray)
EU/1/19/1410/004 (6 db orrspray)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

spravato

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ (2 és 3 orrspray-eszköz)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Spravato 28 mg oldatos orrspray
eszketamin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden egyes orrspray-eszköz 28 mg eszketaminnak megfelelő eszketamin-hidrokloridot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: citromsav-monohidrát, nátrium-edetát, nátrium-hidroxid, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos orrspray

2 orrspray-eszköz

3 orrspray-eszköz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Orrnyálkahártyán történő alkalmazásra.

Használat előtt ne légtelenítse, és ne próbálja ki az eszközt!

56 mg-os csomagolás = 2 orrspray-eszköz

84 mg-os csomagolás = 3 orrspray-eszköz

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1410/002 (2 db orrspray)
EU/1/19/1410/003 (3 db orrspray)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

spravato

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Spravato 28 mg oldatos orrspray
eszketamin

2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Janssen-Cilag International NV

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ORRSPRAY/ESZKÖZ CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Spravato 28 mg oldatos orrspray
eszketamin
Orrnyálkahártyán történő alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

28 mg

6. EGYÉB

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

3 ORRSpray-ESZKÖZT TARTALMAZÓ KARTONDOBOZ, MINT KÖZTES CSOMAGOLÁS, A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS RÉSZE (BLUEBOX NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Spravato 28 mg oldatos orrspray
eszketamin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden egyes orrspray-eszköz 28 mg eszketaminnak megfelelő eszketamin-hidrokloridot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: citromsav-monohidrát, nátrium-edetát, nátrium-hidroxid, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos orrspray

3 db orrspray-eszköz
Gyűjtőcsomagolás része, önmagában nem forgalmazható.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Orrnnyálkahártyán történő alkalmazásra.
Használat előtt ne légtelenítse, és ne próbálja ki az eszközt!

84 mg-os csomagolás = 3 db orrspray-eszköz

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

spravato

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

12 DB ORRSpray-ESZKÖZT (4 × 3 db-os csomagolás) vagy 24 DB ORRSpray-ESZKÖZT (8 × 3 db-os csomagolás) TARTALMAZÓ GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KARTONDOBOZA, BLUEBOX-SZAL EGYÜTT

1. A GYÓGYSZER NEVE

Spravato 28 mg oldatos orrspray
eszketamin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden egyes orrspray-eszköz 28 mg eszketaminnak megfelelő eszketamin-hidrokloridot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: citromsav-monohidrát, nátrium-edetát, nátrium-hidroxid, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos orrspray

Gyűjtőcsomagolás: 24 db (8 × 3 db-os csomagolás) orrspray-eszköz

Gyűjtőcsomagolás: 12 db (4 × 3 db-os csomagolás) orrspray-eszköz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Orrnnyálkahártyán történő alkalmazásra.

Használat előtt ne légtelenítse, és ne próbálja ki az eszközt!

84 mg-os csomagolás = 3 db orrspray-eszköz

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MEL Y SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1410/005 (8 csomag, mindegyik 3 db orrspray-t tartalmaz)
EU/1/19/1410/006 (4 csomag, mindegyik 3 db orrspray-t tartalmaz)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Spravato 28 mg oldatos orrspray eszketamin

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Spravato és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Spravato alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Spravato-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Spravato-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Spravato és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Spravato?

A Spravato hatóanyagként eszketamint tartalmaz. Ez az antidepresszánsoknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik, és a depressziója kezelésére adták Önnek ezt a gyógyszert.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Spravato?

A Spravato egy orrspray, amit felnőtteknél a depresszió tüneteinek csökkentésére alkalmaznak, mint például a szomorúságérzés, szorongás (belső feszültség) vagy értéktelenség érzése, alvászavarok, az étvágy megváltozása, a kedvenc tevékenységekkel szembeni érdeklődés elvesztése, lelassultság érzése. Ezt egy másik antidepresszánssal együtt adják, ha Önt legalább két másik antidepresszáns gyógyszerrel kezelték, de azok nem segítettek.

A Spravato-t használják még felnőtteknél a depresszió tüneteinek gyors csökkentésére olyan helyzetben, ami azonnali kezelést igényel (pszichiátriai sürgősségi állapotként is ismert).

2. Tudnivalók a Spravato alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Spravato-t

- ha allergiás az eszketaminra, egy ketaminnak nevezett, hasonló gyógyszerre, amit altatás során alkalmaznak, vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha Önnek valaha bizonyos betegségei voltak, mint például:
 - egy aneurizma (ez egy gyenge pont egy érfalon, ahol az kitágul vagy kitüremkedik),
 - vérzés az agyban.
- ha Önnek nemrégiben szívrohama volt (6 héten belül).
Erre azért van szükség, mert a Spravato átmenetileg emelheti a vérnyomást, ami ezekben a betegségekben súlyos szövődményekhez vezethet.

Ne alkalmazza a Spravato-t, ha a fentiek bármelyike igaz Önre. Ha nem biztos ezekben, akkor a Spravato alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával - kezelőorvosa el fogja dönteni, hogy alkalmazhatja-e ezt a gyógyszert, vagy sem.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Spravato alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, ha Önnek:

- olyan szívbetegsége van, ami nincs megfelelően kezelve, mint például: rossz véráramlás a szív ereiben, amit gyakran kísér mellkasi fájdalom (például angina), magas vérnyomás, szívbillentyű-betegség vagy szívelégtelenség,
- valaha agyi vérrellátási zavara volt (például agyi érkatasztrófa [sztrók]),
- valaha függőségi problémája volt – felírt gyógyszerekkel vagy illegális szerekkel,
- valaha pszichózisnak nevezett betegsége volt - amikor olyan dolgokban hisz, amelyek nem valósak (téveszmék), vagy olyan dolgokat lát, érez vagy hall, amelyek nincsenek ott (hallucinációk),
- valaha bipoláris zavarnak nevezett betegsége volt, vagy mániára utaló tünetei voltak – amikor Ön túlságosan aktívvá vagy nagyon izgatottá válik,
- valaha pajzsmirigy-túlműködésben szenvedett, amit nem kezeltek megfelelően (hipertireózis),
- valaha légzészavarokat okozó tüdőbetegsége volt (légzési elégtelenség), beleértve a krónikus obstruktív tüdőbetegséget is (COPD),
- alvási apnoéja van, és nagymértékű túlsúllyal küzd,
- valaha légszomjat, szívdobogásérzést vagy kellemetlen mellkasi érzést, kábultságot vagy ájulást okozó lassú vagy gyors szívverése volt,
- valaha súlyos fejsérülése vagy súlyos, agyat érintő problémái voltak, különösen akkor, ha emelkedett a nyomás a koponyájában,
- ha súlyos májbetegsége van.

Ha a fentiek bármelyike igaz Önre (vagy nem biztos benne), akkor a Spravato alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. Kezelőorvosa el fogja majd dönteni, hogy szabad-e alkalmaznia ezt a gyógyszert.

Súlyosbodó depresszió

Azonnal mondja el kezelőorvosának, vagy menjen a legközelebbi kórházba, ha bármikor olyan gondolata támad, hogy kárt tesz Önmagában vagy megöli magát.

Segíthet, ha beszél egy rokonnal vagy közeli baráttal, ha lehangolt, és kérdezze meg őket, nem gondolják-e, hogy az Ön depressziója súlyosbodott, és nem nyugtalanítja-e őket az Ön viselkedése. Megkérheti őket, hogy olvassák el ezt a betegájékoztatót.

Vérnyomás

A Spravato körülbelül 1–2 órával azt követően, hogy alkalmazta, növelheti a vérnyomását, ezért az Ön vérnyomását meg fogják mérni, mielőtt elkezdi alkalmazni a Spravato-t, és azután is, hogy alkalmazta azt.

Ha az Ön vérnyomása magas a gyógyszer alkalmazása előtt, akkor kezelőorvosa el fogja dönteni, hogy elkezdje-e a gyógyszer alkalmazását, vagy várjon, amíg az Ön vérnyomása lecsökken.

Ha ennek a gyógyszernek az alkalmazása után felmegy a vérnyomása, és néhány óránál hosszabb ideig magas marad, Önnél néhány további vizsgálat elvégzésére lehet szükség.

Ez a gyógyszer az adag beadását követően a vérnyomása átmeneti megemelkedését okozhatja. Vérnyomását ellenőrizni fogják a gyógyszer alkalmazása előtt és azt követően is. Azonnal szóljon az egészségügyi dolgozóknak, ha Önnek mellkasi fájdalma, légszomja, hirtelen kialakuló erős fejfájása van, megváltozik a látása vagy görcsrohamra van a gyógyszer alkalmazása után.

Mondja el kezelőorvosának, ha az alábbiak közül bármelyik jelentkezik Önnél a Spravato alkalmazása alatt:

- probléma a figyelmével, ítélőképességével és gondolkodásával (lásd még „A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre” és „Lehetséges mellékhatások”). A gyógyszer minden egyes alkalmazása alatt és azt követően kezelőorvosa ellenőrizni fogja az Ön állapotát, és eldönti, milyen hosszú ideig kell megfigyelni Önt.
- álmoság (szedáció), ájulás, szédülés, forgó jellegű szédülés, szorongás, vagy kívülállónak érezheti magát a gondolataitól, érzéseitől, a tértől és időtől (disszociáció), légzési nehézség

(légzésdepresszió). Azonnal szóljon az egészségügyi dolgozóknak, ha úgy érzi, hogy nem tud ébren maradni, vagy, ha úgy érzi, hogy el fog ájulni.

- vizeletürítéskor jelentkező fájdalom vagy véres vizelet – ezek a húgyhólyag betegségének jelei lehetnek. Ezek egy hasonló gyógyszer (ketaminnak nevezik) hosszú ideig, nagy dózisokban történő alkalmazásakor jelentkezhetnek.

Mondja el kezelőorvosának, ha a fentiek közül bármelyik jelentkezik Önnél a Spravato alkalmazása alatt.

Idősek (65 évesnél idősebbek)

Ha Ön idős (65 évesnél idősebb), Önt körültekintően ellenőrizni fogják, mert Önnél nagyobb lehet az elesés kockázata, amikor mozogni kezd a kezelést követően.

Gyermekek és serdülők

Ne adja ezt a gyógyszert 18 évesnél fiatalabb gyermekeknek és serdülőknek. Ennek az az oka, hogy a Spravato-t ebben a korcsoportban nem vizsgálták a terápiarezisztens depresszió kezelésére.

Egyéb gyógyszerek és a Spravato

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

A Spravato bizonyos gyógyszerekkel történő alkalmazása mellékhatásokat okozhat. Különösen fontos, hogy elmondja kezelőorvosának, ha az alábbiakat szedi:

- idegrendszeri betegségek és erős fájdalom kezelésére alkalmazott gyógyszerek (például benzodiazepinek, opioidok).
- stimulálószer, például azok, amelyeket olyan betegségekben alkalmaznak, mint például a narkolepszia, vagy a figyelemhiányos hiperaktivitás-zavarban alkalmazott gyógyszerek (például amfetaminok, metilfenidát, modafinil, armodafinil).
- olyan gyógyszerek, amelyek növelhetik a vérnyomást, mint például a pajzsmirigyhormonok, az asztma elleni gyógyszerek (például a xantin-származékok); a szülés utáni vérzés csökkentésére alkalmazott gyógyszerek (ergometrin) és a szívgyógyszerek (például a vazopresszin).
- A monoaminoxidáz-inhibitorok (MAOI-k) néven ismert, a depresszió vagy a Parkinson-kór kezelésére alkalmazott gyógyszerek (például a tranilcipromin, szelegilin, fenelzin).

Az étel, az ital és az alkohol hatása a Spravato-ra

A Spravato-t alkalmazó betegek egy része hányingert érezhet vagy hányhat. A kezelést megelőző 2 órában ne egyen, és a gyógyszer alkalmazása előtt 30 percben már folyadékot se igyon. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha olyan gyógyszert szed, vagy olyan italt fogyaszt, ami tartalmaz alkoholt.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Fogamzásgátlás

Ha Ön teherbe eshet, akkor a kezelés alatt fogamzásgátlást kell alkalmaznia. Beszéljen kezelőorvosával a megfelelő fogamzásgátló módszerekről.

Terhesség

Ne alkalmazza a Spravato-t, ha terhes.

Ha a Spravato-kezelés alatt teherbe esik, azonnal beszéljen kezelőorvosával annak érdekében, hogy eldöntsék, leállítsák-e a kezelést, valamint, hogy más kezelési lehetőségekről is tájékoztathassa Önt.

Szoptatás

Ne alkalmazza a Spravato-t, ha szoptat. A Spravato alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, ha Ön szoptat. Kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel, hogy a szoptatást vagy a gyógyszer alkalmazását

hagyja-e abba. Kezelőorvosa figyelembe fogja venni a szoptatás előnyét Ön és gyermeke szempontjából, valamint a kezelés kedvező hatását az Ön szempontjából.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Spravato elálmosíthatja, továbbá szédülést és olyan mellékhatásokat okozhat, amelyek átmenetileg befolyásolhatják az Ön gépjárművezetéshez vagy gépek kezeléséhez szükséges képességeit, valamint olyan tevékenységek végzését, amelyekhez teljes éberségre van szüksége. Az ezzel a gyógyszerrel végzett kezelés után, egy pihentető alvást követő másnapig ne végezzen ilyen tevékenységeket.

3. Hogyan kell alkalmazni a Spravato-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát.

Ön saját maga fogja alkalmazni a Spravato orrspray-t, a kezelőorvosa vagy más egészségügyi szakember felügyelete mellett, egy egészségügyi intézményben, például rendelőben vagy kórházban.

Kezelőorvosa vagy egy egészségügyi szakember meg fogja mutatni Önnek, hogyan használja az orrspray-eszközt (lásd még az Alkalmazási utasítás című részben).

Mennyit kell alkalmazni?

Kezelőorvosa el fogja dönteni, hogy Önnek 1, 2 vagy 3 orrspray-eszközt van-e szüksége, és azt, hogy milyen gyakran kell a rendelőbe vagy a kórházba mennie a gyógyszerért.

- Egy orrspray-eszközzel két bepermetezés végezhető (egy bepermetezés orrnyílásonként).
- A Spravato-t az első 4 héten hetente kétszer kell alkalmazni.

Ha az Ön kezelése folytatódik:

- A Spravato-t rendszerint hetente egyszer kell alkalmazni a következő 4 héten.
- Ezt követően a Spravato-t rendszerint vagy hetente egyszer, vagy kéthetente egyszer kell alkalmazni.

A gyógyszer minden egyes alkalmazása alatt és azt követően kezelőorvosa ellenőrizni fogja Önt, és el fogja dönteni, milyen hosszú ideig kell megfigyelni Önt.

Orrspray-k

Ha Önnek orrspray formájában adott szteroidra vagy orrdugulás elleni gyógyszerre van szüksége, ne alkalmazza ezeket a Spravato-kezelést megelőző 1 órában.

Ha az előírtnál több Spravato-t alkalmazott

Ön kezelőorvosa felügyelete mellett fogja alkalmazni ezt a gyógyszert egy rendelőben vagy kórházban. Ezért nem valószínű, hogy túl sokat fog alkalmazni.

Ha Ön túl sok Spravato-t alkalmaz, nagyobb valószínűséggel alakulnak ki Önnél mellékhatások (lásd „Lehetséges mellékhatások”).

Ha idő előtt abbahagyja a Spravato alkalmazását

Fontos, hogy gondoskodjon arról, hogy a tervezett időben megjelenjen az orvosnál, mert így lesz hatásos Önnél ez a gyógyszer.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Mondja el kezelőorvosának, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli.

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet)

- kívülállónak érzi magát a gondolataitól, érzéseitől, az Önt körülvevő dolgoktól;
- szédülés;
- fejfájás;
- álmoság érzése;
- az ízérzés megváltozása;
- csökkent érzékelés vagy érzékenység, beleértve a száj körüli területet is;
- forgó jellegű szédülés (vertigó);
- hányás;
- hányinger;
- emelkedett vérnyomás.

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- szorongásérzés;
- rendkívüli boldogság érzése (eufória);
- zavartság érzése;
- a valóságtól való elszakadás érzése;
- ingerlékenység;
- olyan dolgok látása, érzése, hallása vagy szagának érzése, amelyek nincsenek ott (hallucinációk);
- izgatottság;
- a szemei, fülei vagy tapintásérzése egy bizonyos értelemben becsapják, megtévesztik (valami nem olyan, mint amilyennek érzékeli);
- pánikrohamok;
- az időérzés megváltozása;
- szokatlan érzés a szájban (például bizsergés vagy hangyamászás érzése);
- izomremegés;
- gondolkodási problémák;
- nagyon erős álmoság vagy energiátlanság érzése;
- beszédzavar;
- koncentrálnálási nehézség;
- homályos látás;
- tartós fülzúgás (tinnitus);
- fokozott érzékenység a zajokra vagy a hangokra;
- gyors szívverés;
- magas vérnyomás;
- kellemetlen érzés az orrban;
- torokirritáció;
- torokfájás;
- szárazság az orrüregben, beleértve a beszáradt orrváladékot is;
- orrvizketés;
- csökkent érzékelés vagy csökkent érzékenység a szájüregben;
- szájszárazság;
- fokozott verejtékezés;
- gyakori vizeletürítés;
- vizeletürítés közben jelentkező fájdalom;
- sürgető vizeletürítés inger;
- kóros érzetek;
- részegségérzés;
- gyengeség érzése;
- sírás;
- a testhőmérséklet megváltozásának érzése.

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- a gondolkodás, a beszéd, illetve a fizikális mozgások lelassulása;

- érzelmi szorongás (distressz);
- nyugtalanság vagy feszültség;
- gyors szemmozgások, amelyeket nem tud irányítani;
- hiperaktivitás;
- fokozott nyáleválasztás;
- hideg veríték;
- járászavar;
- alacsony vérnyomás;
- lassú szívverés.

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- légzési nehézségek (légzésdepresszió);
- görcsroham.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben** található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Spravato-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a címkén feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Spravato?

A készítmény hatóanyaga az eszketamin.

Minden egyes orrspray-eszköz 28 mg eszketaminnak megfelelő eszketamin-hidrokloridot tartalmaz.

Egyéb összetevők:

citromsav-monohidrát

nátrium-edetát

nátrium-hidroxid (a pH beállításához)

injekcióhoz való víz

Milyen a Spravato külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Spravato egy oldatos orrspray. Ez a gyógyszer tiszta, színtelen oldat, egy egyszer használatos orrspray-eszközben.

A Spravato 1, 2, 3 vagy 6 orrspray-eszközt tartalmazó csomagolásban kapható, valamint gyűjtőcsomagolásként, ami 12 db (4 × 3 db-os csomagolás) vagy 24 db (8 × 3 db-os csomagolás) orrspray-eszközt tartalmaz.

Minden egyes orrspray-eszköz külön-külön van becsomagolva egy leforrasztott buboréksomagolásba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

**Alkalmazási utasítás
SPRAVATO
(eszketamin)
Orrspray-eszköz**



28 mg eszközönként

Minden egyes orrspray-eszköz két
bepermetezésre elegendő, 28 mg eszketamint tartalmaz.

Fontos

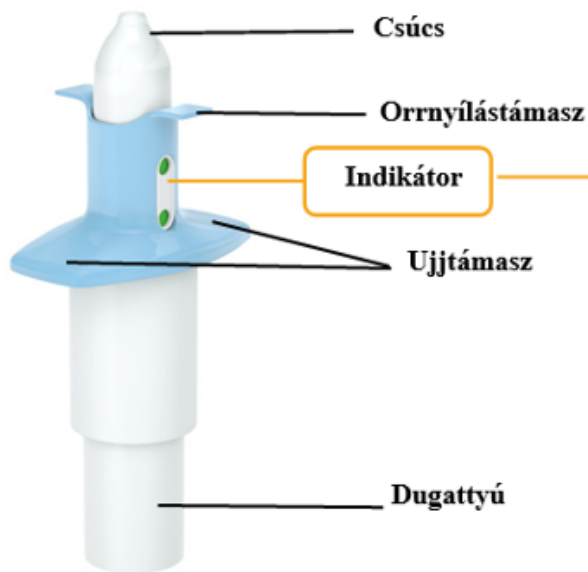
Az eszköz alkalmazása a beteg által önállóan, **egészségügyi szakember felügyelete mellett** történik. A beteg oktatása és felügyelete előtt olvassa el a teljes Alkalmazási utasítást!



Segítségre van szüksége?

További segítségért, vagy ha visszajelzést kíván küldeni, nézze meg a betegtájékoztatóban a forgalombahozatali engedély jogosultja helyi képviselőjének elérhetőségét.

Orrspray-eszköz

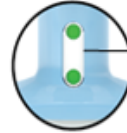


Minden egyes orrspray-eszköz két bepermetezésre elegendő, 28 mg eszketamint tartalmaz.

Indikátor

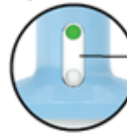
Egy eszköz két bepermetezésre elegendő
(1 bepermetezés minden ornyílásba)

2 zöld pont (0 mg bepermetezve)



Teli eszköz

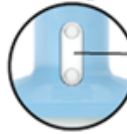
1 zöld pont



Egy
bepermetezés
történt

Nincs zöld pont

Két bepermetezés (28 mg) történt



Üres eszköz

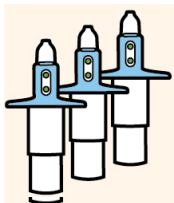
1. lépés

Készüljön fel!

Csak az első eszköz alkalmazása előtt:



Utassítsa a beteget, hogy fújja ki az orrát, **de csak az első eszköz alkalmazása előtt!**



Ellenőrizze le, hány eszközre van szükség.

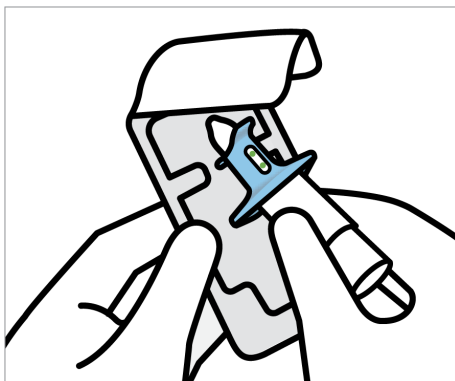
28 mg = 1 eszköz

56 mg = 2 eszköz

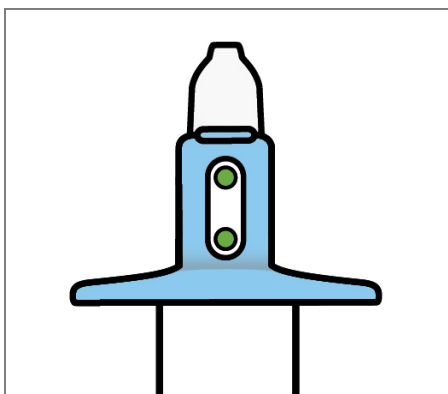
84 mg = 3 eszköz

2. lépés

Az eszköz előkészítése



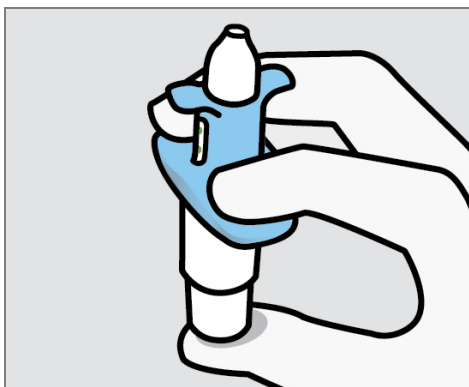
- Ellenőrizze le a lejáratí idót („EXP”). Ha már elmúlt, használjon egy új eszközt.
- Tépje fel a buborékcsoomagolást, és vegye ki az eszközt.



- **Ne légtelenítse az eszközt!** Ez gyógyszervesztéshez vezetne.
- Ellenőrizze, hogy az indikátor **2 zöld pontot** jelez. Ha nem, semmisítse meg az eszközt, és használjon egy újat.
- Adja át az eszközt a betegnek.

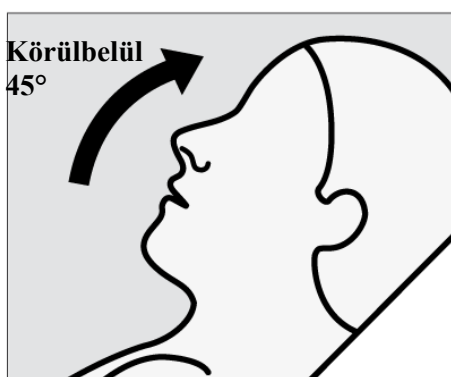
3. lépés

A beteg felkészítése



Utasítsa a beteget, hogy:

- Az ábrán mutatottnak megfelelően tartsa az eszközt, úgy, hogy a hüvelykujja finoman megtámasztja a dugattyút.
- **Ne nyomja meg a dugattyút!**

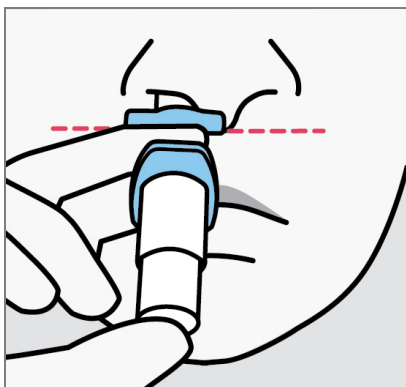


Utasítsa a beteget, hogy:

- a gyógyszer beadása alatt körülbelül **45 fokban** hajtsa hátra a fejét, hogy a gyógyszer bennmaradjon az orrában.

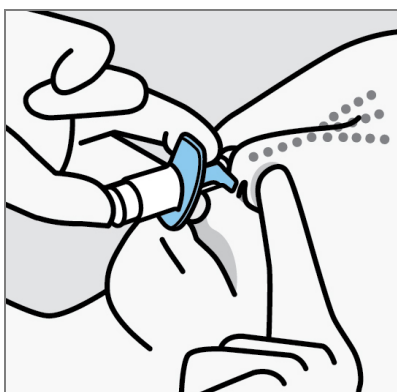
4. lépés

A beteg mindkét orrnyílásába permetezzen be egyet



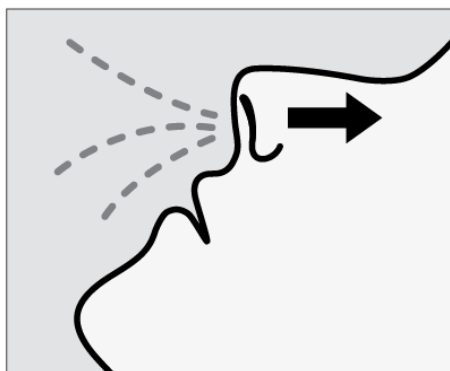
Utassítsa a beteget, hogy:

- Helyezze az eszköz csúcsát közvetlenül az **egyik orrnyílásba**.
- Az orrnyílástámasznak hozzá kell érnie az **orrnyílások közötti bőrhöz**.



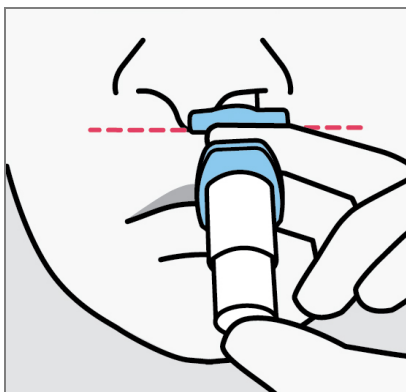
Utassítsa a beteget, hogy:

- Fogja be a másik orrnyílását.
- Miközben teljesen, ütközésig benyomja a dugattyút, **az orrán keresztül lélegezzen be**.



Utassítsa a beteget, hogy:

- A bepermetezés után **szípjogjon óvatosan**, hogy benntartsa a gyógyszert az orrában.

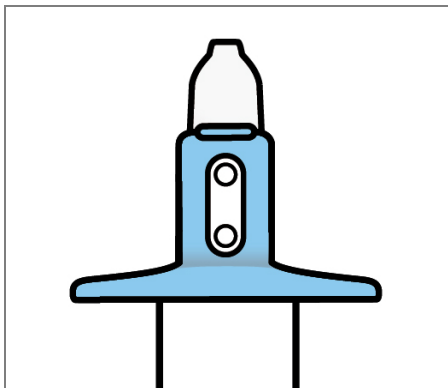


Utasítsa a beteget, hogy:

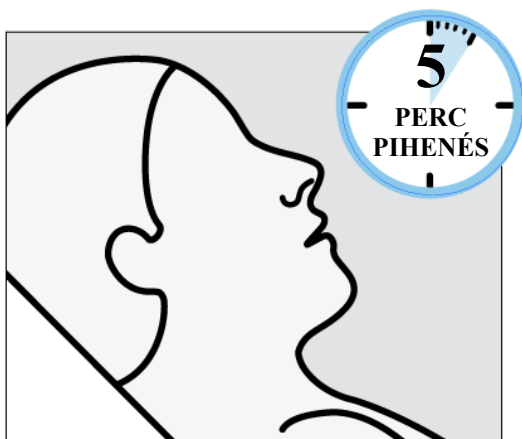
- Tegye át az eszközt a másik kezébe, és helyezze a készülék **csúcsát** a **másik orrnyílásba**.
- A második bepermetezéshez ismételje meg a 4. lépést.

5. lépés

Ellenőrizze a gyógyszer beadását és a pihenést



- Vegye el a betegtől az eszközt.
- Ellenőrizze, hogy az indikátoron **nem látszik zöld pont**. Ha egy zöld pontot lát, permetezzen be a beteg újra a második orrnyílásba.
- Ellenőrizze le ismét az eszközt, és győződjön meg róla, hogy az üres.



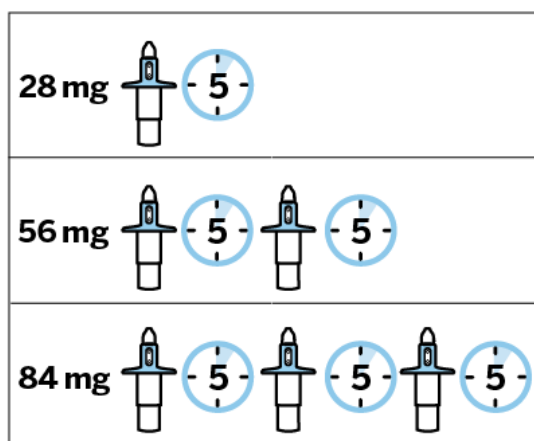
Utasítsa a beteget, hogy:

- **Minden egyes eszköz alkalmazása után 5 percig** pihenjen kényelmes testhelyzetben (lehetőség szerint félig hátrahajtott fejjel).
- Ha folyadék csepeg ki, papírzsebkendővel törölje meg az orrát.

Ne fújja ki az orrát!



Következő eszköz (ha szükséges)



- Ha egynél több eszköz szükséges, **ismételje meg a 2–5. lépéseket.**

FONTOS: Gondoskodjon arról, hogy a beteg **minden egyes eszköz alkalmazása után várjon 5 percet**, hogy a gyógyszer felszívódhasson.

Megsemmisítés

A használt eszköz(öke)t a gyógyszerekre vonatkozó, helyi előírásoknak megfelelően kell megsemmisíteni.

A felülvizsgálat időpontja: {ÉÉÉÉ. hónap.}

IV. MELLÉKLET

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY(EK) FELTÉTELEIT ÉRINTŐ MÓDOSÍTÁSOK INDOKLÁSA

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottságnak (PRAC) az eszketaminra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Tekintettel a bradycardiára és görcsrohamra vonatkozóan elérhető, klinikai vizsgálat(ok)ból, illetve spontán jelentésekből származó adatokra – olyan eseteket is beleértve, amelyeknél szoros időbeli összefüggés, pozitív *de-challenge* vagy *re-challenge* állt fenn –, valamint figyelembe véve a valószínűsíthető hatásmechanizmust, a PRAC úgy ítéli meg, hogy az eszketamin (nasalis formában alkalmazva) és a bradycardia, valamint a görcsroham közötti ok-okozati összefüggés fennállása legalábbis észszerű lehetőség. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy ennek megfelelően módosítani kell az eszketamint (nasalis formában) tartalmazó készítmények kísérőiratait.

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CHMP egyetért a PRAC általános következtetéseivel és az ajánlás indoklásával.

A forgalombahozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

Az eszketaminra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP-nek az a véleménye, hogy az eszketamin hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CHMP a forgalombahozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.