I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Spravato 28 mg nosies purškalas (tirpalas)

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename nosies purškalo prietaise yra esketamino hidrochlorido, atitinkančio 28 mg esketamino (*esketaminum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Nosies purškalas (tirpalas).
Skaidrus, bespalvis, vandeninis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Spravato derinyje su SSRI ar SNRI yra skirtas gydyti suaugusiems pacientams, kuriems yra gydymui atsparios didžiosios depresijos sutrikimas, kai, gydant šiuo metu esantį vidutinio sunkumo ar sunkų depresijos epizodą, nebuvo atsako į gydymą mažiausiai dviem skirtingais antidepresantais.

Spravato kartu su per burną vartojamais antidepresantais skiriamas suaugusių pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus didžiosios depresijos sutrikimo (DDS) epizodas, ūminiam trumpalaikiam gydymui, kai sprendžiant pagal klinkinę būklę reikia skubios psichiatrinės pagalbos, siekiant greitai sumažinti depresijos simptomus.

Populiacijos tyrimų aprašymą žr. 5.1 skyriuje.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Sprendimas skirti šį vaistinį preparatą turi būti nuspręstas psichiatro.

Jis yra skirtas pacientui vartoti savarankiškai, tiesiogiai prižiūrint sveikatos priežiūros specialistui.

Gydymo seansą sudaro vartojimas į nosį ir stebėjimo periodas po vaistinio preparato pavartojimo. Vaistinis preparatas turi būti vartojamas ir pacientas po pavartojimo stebimas tinkamoje sveikatos priežiūros įstaigoje.

<u>Įvertinimas prieš gydymą</u>

Prieš Spravato vartojimą reikia įvertinti kraujospūdį.

Jei kraujospūdis prieš vaistinio preparato vartojimą yra padidėjęs, egzistuoja trumpalaikio kraujospūdžio padidėjimo rizika ir reikia apsvarstyti gydymo naudą (žr. 4.4 skyrių). Šio vaistinio preparato negalima vartoti, jei yra padidėjęs kraujospūdis arba intrakranijinis spaudimas kelia didelę riziką (žr. 4.3 skyrių).

Pacientai, kuriems yra kliniškai reikšmingų ar nestabilių širdies ir kraujagyslių arba kvėpavimo takų būklių, reikia imtis papildomų atsargumo priemonių. Šie pacientai vaistinio preparato turėtų vartoti vietoje, kur būtų atitinkama gaivinimo įranga ir sveikatos priežiūros specialistai, galintys atlikti kardiopulmoninį gaivinimą (žr. 4.4 skyrių).

Stebėjimas po vartojimo

Kraujospūdį reikia pakartotinai įvertinti po Spravato vartojimo praėjus 40 minučių ir vėliau, esant klinikiniam poreikiui (žr. 4.4 skyrių).

Dėl sedacijos, disociatyvumo ir padidėjusio kraujospūdžio pasireiškimo galimybės pacientą, kol jis bus kliniškai stabilus ir pasirengęs išvykti iš sveikatos priežiūros įstaigos, turi stebėti sveikatos priežiūros specialistas (žr. 4.4 skyrių).

Dozavimas

Gydymui atsparios didžiosios depresijos sutrikimas
Dozavimo rekomendacijos gydymui atsparios didžiosios depresijos sutrikimui gydyti pateikiamos 1 lentelėje ir 2 lentelėje (≥65 metų suaugusiesiems). Rekomenduojama palaikymo fazės metu išlaikyti tokią dozę, kokią pacientas vartojo indukcijos fazės pabaigoje. Dozė turi būti koreguojama, remiantis ankstesnės dozės veiksmingumu ir toleravimu. Palaikymo fazės metu dozavimas apskaičiuojamas individualiai, kad pacientas vartotų vaistinį preparatą kaip įmanoma rečiau ir būtų išlaikoma remisija / atsakas.

1 lentelė: Rekomenduojamas Spravato dozavimas <65 metų suaugusiesiems gydymui atsparios didžiosios depresijos sutrikimui gydyti

Indukcijos fazė	**Palaikymo fazė**
1–4-oji savaitės: Pradinė 1-osios dienos dozė: 56 mg Vėlesnės dozės: po 56 mg ar 84 mg du kartus per savaitę	**5–8-oji savaitės**: Po 56 mg arba 84 mg kartą per savaitę **Nuo 9-osios savaitės:** Po 56 mg arba 84 mg kas 2 savaites arba kartą per savaitę
Indukcijos fazės pabaigoje reikia įvertinti gydomojo poveikio rezultatus, siekiant nuspręsti, ar reikia tęsti gydymą.	Reikia periodiškai iš naujo įvertinti, ar reikia tęsti gydymą.

2 lentelė: Rekomenduojamas Spravato dozavimas ≥65 metų suaugusiesiems gydymui atsparios didžiosios depresijos sutrikimui gydyti

Indukcijos fazė	**Palaikymo fazė**
1–4-oji savaitės: Pradinė 1-osios dienos dozė: 28 mg Vėlesnės dozės: po 28 mg, 56 mg ar 84 mg du kartus per savaitę, visi dozės keitimai turi būti didinant po 28 mg	**5–8-oji savaitės**: Po 28 mg, 56 mg arba 84 mg kartą per savaitę, visi dozės keitimai turi būti didinant po 28 mg **Nuo 9-osios savaitės:** Po 28 mg, 56 mg arba 84 mg kas 2 savaites arba kartą per savaitę, visi dozės keitimai turi būti didinant po 28 mg
Indukcijos fazės pabaigoje reikia įvertinti gydomojo poveikio rezultatus, siekiant nuspręsti, ar reikia tęsti gydymą.	Reikia periodiškai iš naujo įvertinti, ar reikia tęsti gydymą.

Depresijos simptomams pagerėjus, gydyti rekomenduojama mažiausiai 6 mėnesius.

Didžiosios depresijos sutrikimo ūminis trumpalaikis gydymas, kai reikia skubios psichiatrinės pagalbos
Rekomenduojama dozė suaugusiems pacientams (<65 metų) yra po 84 mg du kartus per savaitę 4 savaites. Dozę sumažinti iki po 56 mg reikia atsižvelgiant į toleravimą. Po 4 savaičių gydymo Spravato, remiantis klinikiniu sprendimu, reikia tęsti gydymą per burną vartojamu antidepresantu (AD).

Gydymas Spravato šiems pacientams turi būti skiriamas kaip bendrojo klinikinės priežiūros plano dalis.

Maisto ir skysčių vartojimo rekomendacijos prieš vaistinio preparato vartojimą
Kadangi kai kuriems pacientams po vaistinio preparato vartojimo gali pasireikšti pykinimas ir vėmimas, pacientams reikia patarti prieš vaistinio preparato vartojimą bent 2 val. nevalgyti ir bent 30 min. nevartoti skysčių (žr. 4.8 skyrių).

Į nosį vartojami kortikosteroidai ar dekongestantai
Pacientams, kuriems vaistinio preparato vartojimo dieną reikia skirti į nosį vartojamų kortikosteroidų ar dekongestantų, reikia patarti šių vaistinių preparatų nevartoti 1 val. prieš jo vartojimą.

Praleistas (-i) gydymo seansas (-ai)
Pacientai, praleidžiantys gydymo seansą (-us) per pirmąsias 4 gydymo savaites, toliau turi tęsti dabartinį dozavimo planą.

Pacientams, sergantiems gydymui atsparios didžiosios depresijos sutrikimu, kurie praleidžia gydymo seansą (-us) palaikymo fazės metu ir jiems paūmėja depresijos simptomai, remiantis klinikiniu sprendimu toliau reikia paskirti ankstesnį dozavimo planą (žr. 1 ir 2 lenteles).

Ypatingos populiacijos

Senyviems žmonėms (65 metų ir vyresniems)
Senyviems pacientams pradinė Spravato dozė gydymui atsparios didžiosios depresijos sutrikimui gydyti yra 28 mg esketamino (1-osios dienos pradinę dozę žr. anksčiau 2 lentelėje). Vėlesnės dozės turi būti didinamos po 28 mg iki 56 mg arba 84 mg, atsižvelgiant į vaistinio preparato veiksmingumą ir toleravimą.

Spravato nebuvo tirtas ūminiam trumpalaikiam senyvų pacientų didžiosios depresijos sutrikimui gydyti, kai reikia skubios psichiatrinės pagalbos.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi
Pacientams, kurių kepenų funkcijos sutrikimas yra lengvas (A klasės pagal *Child-Pugh*) arba vidutinio sunkumo (B klasės pagal *Child-Pugh*), dozės koreguoti nereikia. Tačiau pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, didžiausią 84 mg dozę reikia vartoti atsargiai.

Spravato netirtas su pacientais, kuriems yra sunkus (C klasės pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimas. Šiai populiacijai vaistinio preparato vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi
Pacientams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas yra lengvas, vidutinio sunkumo arba sunkus, dozės koreguoti nereikia. Pacientai, kuriems taikoma dializė, tirti nebuvo.

Vaikų populiacija
Spravato saugumas ir veiksmingumas 17 metų ir jaunesniems vaikams neištirti. Spravato nėra skirtas jaunesniems kaip 7 metų vaikams.

Vartojimo metodas

Šis vaistinis preparatas skirtas tik vartoti į nosį. Nosies purškalo prietaisas yra vienkartinio naudojimo prietaisas, kurio dviejuose įpurškimuose (po vieną įpurškimą į vieną šnervę) iš viso yra 28 mg esketamino. Siekiant išvengti vaistinio preparato praradimo, prietaiso prieš naudojimą paruošti nereikia. Prietaisas skirtas vartoti pačiam pacientui, prižiūrint sveikatos priežiūros specialistui. Gali būti naudojamas 1 prietaisas (28 mg dozei), 2 prietaisai (56 mg dozei) arba 3 prietaisai (84 mg dozei), tarp kiekvieno prietaiso naudojimo darant 5 minučių pertrauką.

Čiaudėjimas po vartojimo
Jeigu iškart po vaistinio preparato vartojimo pasireiškia čiaudulys, kito prietaiso pakartotinai vartoti nereikia.

Purškimas į tą pačią šnervę 2 kartus iš eilės
Jei vaistinio preparato į tą pačią šnervę įpurškiama du kartus, kito prietaiso vartoti nereikia.

Gydymo nutraukimas nereikalauja palaipsninio dozės mažinimo: remiantis klinikinių tyrimų duomenimis, nutraukimo simptomų pasireiškimo rizika yra maža.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, ketaminui arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Pacientams, kuriems padidėjęs kraujospūdis arba intrakranijinis spaudimas kelia didelę riziką (žr. 4.8 skyrių):
  - pacientams, kuriems yra aneurizminė kraujagyslių liga (įskaitant intrakranijinę, krūtininės ar pilvinės aortos arba periferinių arterijų);
  - pacientams, kuriems yra buvęs kraujavimas į smegenis;
  - neseniai įvykęs (6 savaičių laikotarpiu) širdies ir kraujagyslių sutrikimas, įskaitant miokardo infarktą (MI).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

<u>Savižudybė / savižudiškos mintys ar klinikinės būklės blogėjimas</u>

Esketamino veiksmingumas savižudybės prevencijai ar savižudiškų minčių ar elgesio slopinimui nenustatytas (žr. 5.1 skyrių). Esketamino vartojimas nesumažina hospitalizacijos būtinybės, jei to reikia remiantis klinikiniais duomenimis, net ir tuo atveju, jei po pradinės esketamino dozės suvartojimo paciento būklė pagerėja.

Pacientus, o ypač tuos, kuriems yra didelė rizika, reikia atidžiai stebėti ypač gydymo pradžioje ir pakeitus dozę. Pacientus (ir pacientų globėjus) reikia įspėti apie būtinybę stebėti, ar nepasireiškia bet koks klinikinės būklės blogėjimas, savižudiškas elgesys ar mintys bei neįprasti elgesio pokyčiai, o šiems simptomams pasireiškus, nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos.

Depresija yra susijusi su padidėjusia savižudiškų minčių, savęs žalojimo ir savižudybės rizika (su savižudybėmis susijusi rizika). Ši rizika išlieka tol, kol pasireiškia reikšminga remisija, todėl pacientus reikia atidžiai stebėti. Bendra klinikinė patirtis rodo, kad savižudybės rizika gali padidėti ankstyvuoju gijimo periodu.

Žinoma, kad pacientams, kuriems prieš pradedant gydymą yra buvę su savižudybėmis susijusių įvykių, arba tiems, kuriems yra daug su savižudybėmis susijusių minčių, yra didesnė savižudiškų minčių ar mėginimo žudytis rizika, tad gydymo metu juos reikia atidžiai stebėti.

<u>Neuropsichiatriniai ir motoriniai sutrikimai</u>

Buvo gauta pranešimų, kad klinikinių tyrimų metu esketaminas sukėlė mieguistumą, sedaciją, disociatyvius simptomus, suvokimo sutrikimus, galvos svaigimą, svaigulį ir nerimą (žr. 4.8 skyrių). Šie poveikiai gali pabloginti dėmesio koncentraciją, sprendimų priėmimą, mąstymą, reakcijų greitį ir motorinius gebėjimus. Kiekvieno gydymo seanso metu pacientus turi stebėti sveikatos priežiūros specialistas, kad įvertintų, kada remiantis klinikiniu įvertinimu paciento būklė yra stabili (žr. 4.7 skyrių).

Kvėpavimo slopinimas

Kvėpavimo slopinimas gali pasireikšti skiriant dideles greitai į veną suleidžiamas esketamino ar ketamino dozes, vartojamas anestezijai. Retais atvejais buvo pranešimų apie gilią sedaciją. Esketamino vartojant kartu su CNS depresantais gali padidėti sedacijos rizika (žr. 4.5 skyrių). Vaistinį preparatą pateikus į rinką buvo pastebėta retų kvėpavimo slopinimo atvejų. Apie daugumą šių atvejų pranešimai buvo gauti esketamino vartojant kartu su CNS depresantais ir (arba) kai pacientai sirgo gretutinėmis ligomis, tokiomis kaip nutukimas, nerimas, širdies ir kraujagyslių bei kvėpavimo sutrikimai. Šie reiškiniai buvo laikini ir praeidavo pritaikius žodinę / taktilinę stimuliaciją ar deguonies terapiją. Reikia atidžiai stebėti, ar nepasireiškia sedacija ir kvėpavimo slopinimas.

Poveikis kraujospūdžiui

Esketaminas gali sukelti laikiną sistolinio ir (arba) diastolinio kraujospūdžio padidėjimą, kuris didžiausias būna praėjus maždaug 40 min. po vaistinio preparato pavartojimo ir išsilaiko maždaug 1–2 val. (žr. 4.8 skyrių). Reikšmingas kraujospūdžio padidėjimas gali pasireikšti po bet kurio gydymo seanso. Esketamino negalima vartoti pacientams, kuriems padidėjęs kraujospūdis arba intrakranijinis spaudimas kelia didelę riziką (žr. 4.3 skyrių). Prieš skiriant esketaminą pacientams, kuriems yra kitų širdies ir kraujagyslių bei cerebrovaskulinių būklių, reikia atidžiai įvertinti ir nustatyti, ar galima esketamino nauda viršija jo keliamą riziką.

Prieš pradedant gydymą esketaminu pacientams, kurių kraujospūdis prieš dozės vartojimą yra laikomas padidėjusiu (bendrosios gairės: > 140/90 mmHg < 65 metų pacientams ir > 150/90 mmHg ≥ 65 metų pacientams), siekiant sumažinti kraujospūdį reikėtų keisti gyvenimo būdą ir (arba) taikyti farmakologinį gydymą. Jei kraujospūdis yra padidėjęs prieš vartojant esketamino, sprendimas atidėti gydymą esketaminu turi būti priimtas individualiai, atsižvelgiant į galimą naudą ir riziką.

Po dozės suvartojimo reikia stebėti kraujospūdį. Kraujospūdis turi būti matuojamas praėjus maždaug 40 min. po vaistinio preparato vartojimo ir vėliau pagal klinikines indikacijas, iki kol rodikliai sumažės. Jeigu kraujospūdis ilgą laiką išlieka padidėjęs, reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją, turintį kraujospūdžio gydymo patirties. Pacientams, kuriems pasireiškia hipertenzinės krizės simptomai, nedelsiant reikia suteikti skubią pagalbą.

Pacientai, kuriems yra kliniškai reikšmingos ar nestabilios širdies ir kraujagyslių arba kvėpavimo takų būklės

Pacientams, kuriems yra kliniškai reikšmingos ar nestabilios širdies ir kraujagyslių arba kvėpavimo takų būklės, gydymą esketaminu pradėkite tik tuomet, jeigu nauda viršija riziką. Šie pacientai esketaminą turėtų vartoti įstaigoje, kurioje yra tinkama gaivinimo įranga ir sveikatos priežiūros specialistai, galintys atlikti kardiopulmoninį gaivinimą. Būklių, kurioms esant reikia atidžiai apsvarstyti vaistinio preparato skyrimą ir kuriomis neapsiribojama, pavyzdžiai:

- reikšmingas plaučių funkcijos nepakankamumas, įskaitant LOPL;
- miego apnėja su patologiniu nutukimu (KMI ≥ 35);
- pacientai, kuriems yra nekontroliuojama bradiaritmija ar tachiartimija, galinti sąlygoti hemodinamikos nestabilumą;
- pacientai, kuriems yra buvęs MI. Prieš vaistinio preparato vartojimą šių pacientų būklė turi būti kliniškai stabili ir jiems neturi būti širdies sutrikimų simptomų;
- hemodinamiškai reikšminga širdies vožtuvų liga ar širdies nepakankamumas (III-IV klasės pagal Niujorko Širdies asociaciją [angl. *New York Heart Association, NYHA*]).

Piktnaudžiavimas vaistiniu preparatu, priklausomybė, nutraukimo simptomai

Asmenims, kurie piktnaudžiavo vaistiniais preparatais ar buvo priklausomi nuo vaistinių preparatų, gali būti didesnė piktnaudžiavimo ir neteisingo esketamino vartojimo rizika. Prieš skirdami esketaminą, įvertinkite piktnaudžiavimo vaistiniais preparatais ar neteisingo vartojimo riziką kiekvienam pacientui, ir stebėkite pacientus, vartojančius esketaminą, ar jiems gydymo metu

nepasireiškia piktnaudžiavimo ar priklausomybės elgesys ar būklės, įskaitant elgesį, kai siekiama papildomai gauti vaistinio preparato.

Ilgai vartojant ketaminą buvo gauta pranešimų apie priklausomybės ir tolerancijos išsivystymą. Asmenys, kuriems anksčiau buvo priklausomybė nuo ketamino, pranešė apie nutraukimo simptomus: abstinenciją, nerimą, drebulį, prakaitavimą ir širdies plakimą, pasireiškusius nutraukus ketamino vartojimą.

Ketaminas, arketamino ir esketamino raceminis mišinys, yra vaistinis preparatas, apie piktnaudžiavimą kuriuo yra buvę pranešimų. Piktnaudžiavimo esketaminu, jo neteisingo vartojimo ir vartojimo pramogai galimybes mažina tai, kad vaistinis preparatas vartojamas tiesiogiai prižiūrint sveikatos priežiūros specialistui. Spravato sudėtyje yra esketamino ir juo gali būti piktnaudžiaujama bei vartojama pramogai.

Kitos populiacijos, kurioms yra rizika

Spravato reikia vartoti atsargiai pacientams, kuriems yra toliau išvardytos būklės. Prieš skiriant Spravato, šiuos pacientus reikia atidžiai įvertinti ir pradėti gydymą tik jeigu nauda viršija riziką:

- esanti ar buvusi psichozė;
- esanti ar buvusi manija ar bipolinis sutrikimas;
- hipertirozė, kuri nebuvo tinkamai gydyta;
- buvusi galvos smegenų trauma, hipertenzinė enecefalopatija, intratekalinis gydymas įvedant skilvelių šuntus ar bet kokios kitos būklės, susijusios su padidėjusiu intrakranijiniu spaudimu.

Senyviems pacientams (65 metų ir vyresniems)

Senyviems Spravato gydomiems pacientams gali būti didesnis pavojus pargriūti judant po dozės vartojimo, todėl šiuos pacientus reikia atidžiai stebėti.

Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas

Spravato nerekomenduojama vartoti pacientams, kurių kepenų funkcijos sutrikimas yra C klasės pagal *Child-Pugh* (sunkus), nes yra tikėtinas ekspozicijos padidėjimas ir trūksta klinikinės patirties.

Buvo pranešimų apie pasireiškusį toksinį poveikį kepenims nuolat vartojant ketaminą, todėl negalima atmesti galimybės, kad ilgai vartojant Spravato pasireikš panašus poveikis. Ilgalaikiame klinikiniame tyrime, kuriame gydytų pacientų vidutinė bendra ekspozicijos trukmė buvo 42,9 mėnesio (iki 79 mėnesių), toksinio poveikio kepenims požymių stebėta nebuvo.

Šlapimo takų simptomai

Buvo gauta pranešimų apie Spravato vartojimo metu pasireiškusius šlapimo takų ir šlapimo pūslės sutrikimų simptomus (žr. 4.8 skyrių). Gydymo kurso metu rekomenduojama stebėti, ar nepasireiškia šlapimo takų ir šlapimo pūslės sutrikimų simptomų, o simptomams nepraeinant nukreipti pas atitinkamą sveikatos priežiūros specialistą.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Spravato vartojimas kartu su CNS depresantais (pvz., benzodiazepinais, opioidais, alkoholiu) gali padidinti sedaciją, dėl to reikia atidžiai stebėti dėl jos pasireiškimo.

Reikia atidžiai stebėti kraujospūdį, kai Spravato vartojamas kartu su psichostimuliantais (pvz., amfetaminais, metilfenidatu, modafiniliu, armodafiniliu) ar kitais vaistiniais preparatais, kurie gali padidinti kraujospūdį (pvz., ksantino dariniais, ergometrinu, skydliaukės hormonais, vazopresinu ar MAOI, tokiais, kaip tranilciprominu, selegilinu, fenelzinu).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

Spravato nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nevartoja / nenaudoja kontraceptinių priemonių.

Nėštumas

Duomenų apie esketamino vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad ketaminas, arketamino ir esketamino raceminis mišinys, sukelia neurotoksinį poveikį besivystančiam vaisiui (žr. 5.3 skyrių). Negalima atmesti panašios rizikos, vartojant esketaminą.

Jeigu Spravato vartojanti moteris pastojo, gydymą reikia kuo greičiau nutraukti ir pacientę informuoti apie galimą riziką vaisiui ir klinikines / gydymo alternatyvas.

Žindymas

Nežinoma, ar esketaminas išsiskiria į motinos pieną. Tyrimų su gyvūnais duomenys parodė, kad esketaminas išsiskiria į pieną. Pavojaus žindomam kūdikiui atmesti negalima. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti / susilaikyti nuo gydymo Spravato.

Vaisingumas

Tyrimai su gyvūnais parodė, kad esketaminas neturėjo neigiamo poveikio vaisingumui ir reprodukciniams pajėgumams.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Spravato gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia stipriai. Klinikinių tyrimų metu buvo pranešimų, kad Spravato sukelia mieguistumą, sedaciją, disociatyvius simptomus, suvokimo sutrikimus, galvos svaigimą, svaigulį ir nerimą (žr. 4.8 skyrių). Prieš pradedant vartoti Spravato, pacientus reikia informuoti neužsiimti potencialiai pavojinga veikla, reikalaujančia visiško protinio budrumo ir judesių koordinacijos, pvz., transporto priemonių vairavimu ar mechanizmų valdymu, iki kitos dienos, kai bus išsimiegoję ir pailsėję (žr. 4.4 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios pastebėtos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios Spravato gydant pacientus, buvo galvos svaigimas (31 %), disociacija (27 %), pykinimas (27 %), galvos skausmas (23 %), mieguistumas (18 %), disgeuzija (18 %), svaigulys (16 %), hipestezija (11 %), vėmimas (11 %) ir padidėjęs kraujospūdis (10 %).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta vartojant esketaminą, yra išvardytos 3 lentelėje. Nurodytose organų sistemų klasėse nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos pagal dažnį, naudojant tokius dažnio apibūdinimus: labai dažnas (≥ 1/10), dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10), nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100), retas (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000), labai retas (< 1/10 000), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

3 lentelė: Nepageidaujamų reakcijų sąrašas

Organų sistemų klasės	Nepageidaujama reakcija į vaistinį preparatą			
	Dažnis			
	Labai dažnas	**Dažnas**	**Nedažnas**	**Retas**
Psichikos sutrikimai	disociacija	nerimas, euforinė nuotaika, sumišimo būsena, derealizacija, sudirgimas, haliucinacijos, įskaitant regos haliucinacijas, susijaudinimas, iliuzijos, panikos priepuoliai, pakitęs laiko suvokimas	psichomotorinis sulėtėjimas, emocinis sukrėtimas, disforija	
Nervų sistemos sutrikimai	galvos svaigimas, galvos skausmas, mieguistumas, disgeuzija, hipestezija	parestezija, sedacija, tremoras, protinis sutrikimas, letargija, dizartrija, dėmesio sutrikimas	nistagmas, psichomotorinis hiperaktyvumas	traukuliai
Akių sutrikimai		neryškus matymas		
Ausų ir labirintų sutrikimai	svaigulys	spengimas ausyse, hiperakuzija		
Širdies sutrikimai		tachikardija	bradikardija	
Kraujagyslių sutrikimai		hipertenzija	hipotenzija	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		diskomfortas nosyje, gerklės sudirgimas, burnos ir ryklės skausmas, nosies sausumas, įskaitant šašus nosyje, nosies niežėjimas		kvėpavimo slopinimas
Virškinimo trakto sutrikimai	pykinimas, vėmimas	burnos hipestezija, burnos sausmė	padidėjęs seilėtekis	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		padidėjęs prakaitavimas	šaltas prakaitas	
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		gausus šlapinimasis, dizurija, skubus šlapinimosi poreikis		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		neįprasta savijauta, apsvaigimas tarsi išgėrus alkoholio, astenija, verkimas, kūno temperatūros pokyčių jutimas	eisenos sutrikimas	
Tyrimai	padidėjęs kraujospūdis			

Ilgalaikis saugumas

Ilgalaikis saugumas buvo įvertintas III fazės daugiacentrio atvirojo tęstinio tyrimo (TRD3008) metu su 1 148 gydymui atsparios didžiosios depresijos sutrikimu sergančiais suaugusiais pacientais,

atitinkančiais 3 777 pacientų ekspozicijos metus. Pacientai buvo gydyti esketaminu, kai vidutinė bendra ekspozicijos trukmė buvo 42,9 mėnesio (iki 79 mėnesių), o 63 % ir 28 % pacientų buvo gydomi, atitinkamai, mažiausiai 3 ir 5 metus. Esketamino saugumo duomenys atitiko žinomus saugumo duomenis, stebėtus pagrindinių klinikinių tyrimų metu. Naujų saugumo duomenų nustatyta nebuvo.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Disociacija
Disociacija (27 %) buvo vienas iš dažniausiai pasireiškusių esketamino psichologinių poveikių. Kiti susiję terminai apėmė derealizaciją (2,2 %), depersonalizaciją (2,2 %), iliuzijas (1,3 %) ir neteisingą laiko pojūčio suvokimą (1,2 %). Buvo pranešta, kad šios nepageidaujamos reakcijos buvo laikinos ir savaime praeinančios bei pasireiškė vaistinio preparato vartojimo dieną. Pranešimuose buvo minima didelio intensyvumo disociacija, kurios dažnis visų tyrimų metu buvo mažiau kaip 4 %. Disociacijos simptomai paprastai išnyko po dozės vartojimo pradėjus 1,5 valandos, o jos stiprumas laikui einant ir kartojant gydymą mažėjo.

Sedacija / mieguistumas / kvėpavimo slopinimas
Sedacijos (9,3 %) ir mieguistumo (18,2 %) nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios klinikinių tyrimų metu vaistinio preparato vartojimo dieną, buvo lengvos ar vidutinio sunkumo ir savaime išnyko tą pačią dieną. Raminamasis poveikis paprastai išnykdavo po pavartojimo praėjus 1,5 val. Mieguistumo dažnis ilgalaikio gydymo metu buvo santykinai stabilus. Pasireiškus sedacijai, nebuvo pastebėta jokių kvėpavimo sutrikimo simptomų ir hemodinamikos rodikliai (įskaitant gyvybinius požymius ir deguonies prisotinimą) išliko normos ribose. Vaistinį preparatą pateikus į rinką buvo pastebėta retų kvėpavimo slopinimo atvejų (žr. 4.4 skyrių).

Kraujospūdžio pokyčiai
Gydymui atsparios didžiosios depresijos sutrikimo klinikinių tyrimų metu sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio (SKS ir DKS) padidėjimas pacientams, vartojantiems Spravato ir per burną vartojamų antidepresantų, per tam tikrą laiką buvo maždaug 7-9 mmHg SKS ir 4–6 mmHg DKS praėjus 40 minučių po dozės pavartojimo ir 2–5 mmHg SKS bei 1–3 mmHg DKS praėjus 1,5 valandos po dozės pavartojimo (žr. 4.4 skyrių). Reikšmingai nenormalaus kraujospūdžio padidėjimo dažnis SKS (≥40 mmHg padidėjimas) svyravo nuo 8 % (<65 metų asmenims) iki 17 % (≥65 metų) ir DKS (≥25 mmHg padidėjimas) svyravo nuo 13 % (<65 metų) iki 14 % (≥65 metų) pacientams, vartojantiems esketaminą kartu su geriamaisiais antidepresantais. SKS (≥ 180 mmHg) padidėjimo dažnis buvo 3 %, o DKS (≥ 110 mmHg) – 4 %.

Pažinimo ir atminties sutrikimas
Ilgai vartojant ketaminą ar piktnaudžiaujant vaistiniu preparatu buvo gauta pranešimų apie pažinimo ir atminties sutrikimą. Šie poveikiai bėgant laikui nestiprėjo ir nutraukus ketamino vartojimą išnykdavo. Ilgalaikių klinikinių tyrimų metu, įskaitant klinikinį tyrimą, kurio metu gydytų pacientų vidutinė bendra ekspozicijos trukmė buvo 42,9 mėnesio (iki 79 mėnesių), buvo įvertintas esketamino nosies purškalo poveikis pažinimo funkcijoms laikui bėgant ir gebėjimai išliko nepakitę.

Šlapimo takų simptomai
Buvo pranešimų apie intersticinio cistito atvejus kiekvieną dieną ir ilgai vartojant ketaminą didelėmis dozėmis. Klinikinių esketamino tyrimų metu nepasireiškė intersticinio cistito atvejų, tačiau buvo pastebėtas didesnis apatinių šlapimo takų sutrikimų simptomų pasireiškimo dažnis (poliakiurijos, dizurijos, skubaus šlapinimosi poreikio, nikturijos ir cistito) esketaminu gydytiems pacientams, lyginant su placebu gydytais pacientais. Ilgalaikiame klinikiniame tyrime, kuriame gydytų pacientų vidutinė bendra ekspozicijos trukmė buvo 42,9 mėnesio (iki 79 mėnesių), intersticinio cistito atvejų stebėta nebuvo.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas
Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi

pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Spravato perdozavimo galimybė pacientui yra sumažinta dėl vaistinio preparato pakuotės dizaino ir vartojimo prižiūrint sveikatos priežiūros specialistui (žr. 4.2 skyrių).

Simptomai

Didžiausia vienkartinė su sveikais savanoriais tirta esketamino nosies purškalo dozė, kuri nesukėlė toksiškumo ir (arba) nepageidaujamų klinikinių baigčių, buvo 112 mg. Tačiau lyginant su rekomenduojamos dozės ribomis, 112 mg esketamino nosies purškalo dozė buvo susijusi su didesniu nepageidaujamų reakcijų dažniu, įskaitant galvos svaigimą, sustiprėjusį prakaitavimą, mieguistumą, hipesteziją, nenormalius pojūčius, pykinimą ir vėmimą.

Gyvybei pavojingi simptomai yra tikėtini, remiantis patirtimi su 25 kartais didesnėmis nei įprastomis anestezijai vartojamomis ketamino dozėmis. Aprašyti šie klinikiniai simptomai: konvulsijos, širdies aritmija ir kvėpavimo sustojimas. Sulyginamos didesnės nei terapinė esketamino dozės vartojimas į nosį mažai tikėtinas.

Gydymas

Specifinio priešnuodžio perdozavus esketamino nėra. Perdozavus reikėtų apsvarstyti galimybę skirti keletą vaistinių preparatų. Spravato perdozavimo gydymas susideda iš klinikinių simptomų gydymo ir atitinkamo stebėjimo. Pacientą reikia atidžiai prižiūrėti ir stebėti, iki kol jis pasveiks.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – psichoanaleptikai; kiti antidepresantai, ATC kodas – N06AX27.

Veikimo mechanizmas

Esketaminas yra raceminio ketamino mišinio S-enantiomeras. Esketaminas yra neselektyvusis, nekonkurencinis *N*-metil-*D*-aspartato (NMDA) receptorių (jonotropinių glutamato receptorių) antagonistas. Esketaminas, blokuodamas NMDA receptorius, laikinai padidina glutamato išsiskyrimą, todėl padidėja α-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropiono rūgšties receptorių (AMPAR) stimuliavimas ir dėl to sustiprėja neurotropinis signalų perdavimas, kuris gali prisidėti prie sinapsinės funkcijos atkūrimo galvos smegenų srityse, susijusiose su nuotaikos ir emocinio elgesio reguliavimu. Dopaminerginės nervinių impulsų pernašos atkūrimas smegenų srityse, susijusiose su atpildu ir motyvacija, ir smegenų sričių, susijusių su negalėjimu patirti malonumo (anhedonija), stimuliavimo sumažėjimas gali prisidėti prie greito atsako.

Farmakodinaminis poveikis

Piktnaudžiavimo potencialas
Remiantis piktnaudžiavimo potencialo tyrimo, kuriame dalyvavo kelių narkotinių medžiagų vartotojai (n = 41), duomenimis, vartojant vienkartines esketamino nosies purškalo dozes (84 mg ir 112 mg) ir suleidžiant į veną veikliojo kontrolinio vaistinio preparato ketamino (0,5 mg/kg infuzija per 40 minučių), subjektyvaus požiūrio į vaistinį preparatą ir kitokio vaistinio preparato poveikio subjektyvaus „vaistinio preparato patikimo“ vertinimo balai buvo reikšmingai didesni nei vartojant placebą.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Esketamino nosies purškalo veiksmingumas ir saugumas buvo tirti penkių III fazės klinikinių tyrimų (TRD3001, TRD3002, TRD3003, TRD3004 ir TRD3005) metu su suaugusiais (18–86 metų) pacientais, sergančiais gydymui atsparia depresija (GAD), atitinkančiais didžiosios depresijos sutrikimo diagnostinius DSM-5 kriterijus, kai šio didžiosios depresijos epizodo metu jiems nebuvo atsako į gydymą tinkamomis bent dviejų per burną vartojamų antidepresantų (AD) dozėmis tinkamą laiką. Buvo įtraukti 1 833 suaugę pacientai, iš kurių 1 601 pacientas vartojo esketamino. Papildomai 202 pacientai (122 iš jų vartojo esketamino) buvo randomizuoti II fazės tyrime TRD2005 Japonijoje, 252 pacientai (126 iš jų vartojo esketamino) buvo randomizuoti III fazės tyrime TRD3006 pirmiausiai Kinijoje ir 676 pacientai buvo randomizuoti III fazės tyrime TRD3013 (334 pacientai vartojo esketamino).

Esketamino nosies purškalo veiksmingumas ir saugumas buvo tirtas dviejuose III fazės klinikiniuose tyrimuose su suaugusiais pacientais (nuo 18 iki 64 metų), sergančiais vidutinio sunkumo ar sunkiu DDS (bendrasis MADVS balas > 28), ir kurie teigiamai atsakė į tarptautinės struktūrizuotos neuropsichiatrinės apklausos (angl. *Mini International Neuropsychiatric Interview, MINI*) B3 klausimą („Galvojate [kad ir akimirką] apie savęs žalojimą ar skaudinimą arba sužeidimą: turint bent tam tikrą ketinimą ar suvokimą, kad dėl to galite mirti; arba apie savižudybę [t.y. gyvybės sau atėmimą]?“) ir B10 klausimą („Ketinimas realizuoti mintis apie savižudybę per pastarąsias 24 valandas?“). Į tyrimą buvo įtraukti 456 suaugę pacientai, iš kurių 227 pacientai vartojo esketamino.

Gydymui atspari depresija – trumpalaikiai tyrimai

Esketamino poveikis buvo vertintas trijuose III fazės trumpalaikiuose (4-ių savaičių trukmės) atsitiktinių imčių dvigubai koduotuose veikliuoju preparatu kontroliuojamuose tyrimuose su pacientais, kuriems yra GAD. Tyrimai TRANSFORM-1 (TRD3001) ir TRANSFORM-2 (TRD3002) buvo vykdomi su suaugusiais (18–< 65 metų) pacientais, o tyrime TRANSFORM-3 (TRD3005) dalyvavo ≥ 65 metų amžiaus suaugusieji. Tyrimuose TRD3001 ir TRD3002 dalyvaujantys pacientai 1-ąją dieną buvo pradėti gydyti 56 mg esketamino doze kartu naujai pradedant vartoti geriamojo AD kasdieninę dozę arba naujai pradedant vartoti geriamojo AD kartu su placebo nosies purškalu. Tada toliau buvo vartojamos palaikomosios 56 mg esketamino dozės arba dozės palaipsniui didinamos iki 84 mg, skiriant du kartus per savaitę 4 savaičių trukmės dvigubai koduoto gydymo indukcijos fazės metu, arba vartojamas atitinkamas placebo nosies purškalas. Tyrimo TRD3001 metu buvo vartotos fiksuotos esketamino 56 mg arba 84 mg dozės, o tyrimo TRD3002 metu – dozės buvo kintamos. Tyrimo TRD3005 metu pacientai (65 metų ir vyresni) 1-ąją dieną buvo pradėti gydyti esketamino 28 mg doze kartu naujai pradedant vartoti kasdieninę geriamojo AD dozę arba naujai pradedant vartoti geriamojo AD kartu su placebo nosies purškalu. Esketamino dozės buvo palaipsniui didinamos iki 56 mg arba 84 mg, 4 savaičių trukmės dvigubai koduoto gydymo indukcijos fazės metu skiriant du kartus per savaitę, arba vartojamas atitinkamas placebo nosies purškalas. Kintamos dozės tyrimų (TRD3002 ir TRD3005) metu laipsniškas esketamino dozės didinimas priklausė nuo klinikinio sprendimo ir, atsižvelgiant į toleravimą, dozė galėjo būti sumažinama. Atviru būdu 1-ąją visų tyrimų dieną buvo pradėti vartoti nauji per burną vartojami AD (SNRI: duloksetinas, pailginto atpalaidavimo venlafaksinas; SSRI: escitalopramas, sertralinas). Naujus per burną vartojamus AD parinko tyrėjas, remdamasis ankstesne paciento gydymo istorija. Visų trumpalaikių tyrimų metu svarbiausioji vertinamoji baigtis buvo bendrojo MADVS balo pokytis nuo pradinio vertinimo iki 28-os dienos.

Pradinės pacientų demografinės ir ligos charakteristikos tyrimų TRD3002, TRD3001 ir TRD3005 metu pateikiamos 4 lentelėje.

4 lentelė: Pradinės demografinės charakteristikos tyrimų TRD3002, TRD3001 ir TRD3005 metu (išsamus analizuojamų duomenų rinkinys)

	Tyrimas TRD3002 (N=223)	**Tyrimas TRD3001 (N=342)**	**Tyrimas TRD3005 (N=137)**
Amžius, metai			
Mediana (Intervalas)	47,0 (19; 64)	47,0 (18; 64)	69,0 (65; 86)

Lytis, n (%)			
Vyriškoji	85 (38,1 %)	101 (29,5 %)	52 (38,0 %)
Moteriškoji	138 (61,9 %)	241 (70,5 %)	85 (62,0 %)
Rasė, n (%)			
Baltaodžiai	208 (93,3 %)	262 (76,6 %)	130 (94,9 %)
Juodaodžiai arba afroamerikiečiai	11 (4,9 %)	19 (5,6 %)	--
Anksčiau vartoti geriamieji antidepresantai, į kuriuos nebuvo atsako (pvz., gydymo antidepresantais nesėkmė)			
Konkrečių antidepresantų skaičius, n (%)			
2	136 (61,0 %)	167 (48,8 %)	68 (49,6 %)
3 ar daugiau	82 (36,8 %)	167 (48,8 %)	58 (42,3 %)
Randomizacijos metu naujai paskirti per burną vartojami antidepresantai n (%)			
SNRI	152 (68,2 %)	196 (57,3 %)	61 (44,5 %)
SSRI	71 (31,8 %)	146 (42,7 %)	76 (55,5 %)
Pašalinti iš tyrimo (dėl bet kokios priežasties), n/N (%)	30 iš 227 (13,2 %)	31 iš 346 (9,0 %)	16 iš 138 (11,6 %)

Remiantis kintamos dozės tyrimo TRD3002 duomenimis, 67 % pacientų, kuriems atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirta esketamino, 28-ąją dieną vartojo 84 mg dozę. Tyrimo TRD3002 metu skiriant esketamino, vartojamo kartu su nauju geriamuoju AD, nustatytas kliniškai reikšmingai ir statistiškai patikimai pranašesnis poveikis, lyginant su nauju geriamuoju AD (SNRI: duloksetinu, pailginto atpalaidavimo venlafaksinu; SSRI: escitalopramu, sertralinu), vartojamu kartu su placebo nosies purškalu (5 lentelė), o simptomų sumažėjimas buvo pastebėtas jau praėjus 24 val. po dozės suvartojimo.

Tyrimo TRD3001 metu pradinį vertinimą lyginant su 4 savaičių indukcijos fazės pabaiga buvo stebimas bendrųjų MADVS balų pokyčio rodomas kliniškai reikšmingas gydomasis poveikis, kuris buvo palankus esketaminui ir naujai paskirtam per burną vartojamam AD, lyginant su naujai paskirtu per burną vartojamu AD (SNRI: duloksetinu, pailginto atpalaidavimo venlafaksinu; SSRI: escitalopramu, sertralinu) kartu su placebo nosies purškalu (5 lentelė). Tyrimo TRD3001 metu gydymo veiksmingumas 84 mg esketamino dozės ir per burną vartojamo AD grupėje lyginant su per burną vartojamu AD kartu su placebu nebuvo statistiškai reikšmingas.

Tyrimo TRD3005 duomenimis, 64 % pacientų, kuriems atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirta esketamino, 28-ąją dieną vartojo 84 mg dozę, 25 % vartojo 56 mg dozę, o 10 % – 28 mg dozę. Remiantis tyrimo TRD3005 duomenimis, atsižvelgiant į bendrojo MADVS balo pokytį 4 savaičių trukmės indukcijos fazės pabaigoje, palyginti su pradiniu rodmeniu, buvo stebėtas kliniškai reikšmingas, bet ne statistiškai patikimas, gydomasis poveikis, rodantis esketamino, vartojamo kartu su naujai pradėtu vartoti geriamuoju AD, pranašumą, palyginti su naujai pradėtu vartoti geriamuoju AD (SNRI: duloksetinu, pailginto atpalaidavimo venlafaksinu; SSRI: escitalopramu, sertralinu), vartojamu kartu su placebo nosies purškalu (5 lentelė). Pogrupių analizės rodo ribotą veiksmingumą vyresnių kaip 75 metų amžiaus asmenų populiacijoje.

5 lentelė: 4 savaičių trukmės klinikinių tyrimų metu nustatyti bendrojo MADVS balo pokyčių pagrindiniai veiksmingumo rezultatai (ANCOVA BOCF*)

Tyrimo Nr.	Gydymo grupė§	Pacientų skaičius	Vidutinis pradinis balas (SN)	MK vidutinis pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 4-os savaitės pabaigos (SK)	MK vidurkio skirtumas (95 % PI)†
TRD3001	Spravato 56 mg + per burną vartojamas AD	115	37,4 (4,8)	-18,9 (1,3)	-4,3 (-7,8, -0,8)#
	Spravato 84 mg + per burną vartojamas AD	114	37,8 (5,6)	-16,2 (1,3)	-1,2 (-4,7, 2,3)#

	Per burną vartojamas AD + placebo nosies purškalas	113	37,5 (6,2)	-14,7 (1,3)	
TRD3002	Spravato (56 mg arba 84 mg) + per burną vartojamas AD	114	37,0 (5,7)	-17,7 (1,3)	-3,5 (-6,7, -0,3)‡
	Per burną vartojamas AD + placebo nosies purškalas	109	37,3 (5,7)	-14,3 (1,3)	
TRD3005 (≥ 65 metų)	Spravato (28 mg, 56 mg arba 84 mg) + per burną vartojamas AD	72	35,5 (5,9)	-10,1 (1,7)	-2,9 (-6,5, 0,6)#
	Per burną vartojamas AD + placebo nosies purškalas	65	34,8 (6,4)	-6,8 (1,7)	

SN = standartinis nuokrypis; SK = standartinė klaida; MK vidurkis = mažiausių kvadratų vidurkis; PI = pasikliautinasis intervalas; AD = antidepresantas

* ANCOVA analizė naudojant pradinius stebėjimo rezultatus (angl. *Baseline Observation Carried Forward*), tai reiškia, kad pacientui nutraukus gydymą, manoma, jog depresija grįžo pradinį lygį (t.y. depresijos lygis yra toks pat, kaip prieš pradedant gydymą)

§ Į nosį vartojamas esketaminas arba placebas; per burną vartojami AD = nauji AD (SNRI: duloksetinas, pailginto atpalaidavimo venlafaksinas; SSRI: escitalopramas, sertralinas)

† Mažiausių kvadratų vidurkio pokyčio nuo pradinio vertinimo skirtumas (Spravato + per burną vartojamas AD minus per burną vartojamas AD + placebo nosies purškalas)

‡ Gydymo grupė, kuri buvo statistiškai reikšmingai pranašesnė nei grupė, kurioje buvo skiriami per burną vartojami AD + placebo nosies purškalas

\# Objektyvaus įvertinio (t. y. MK įvertinio svertinio vidurkio skirtumo, palyginti su per burną vartojamu AD + placebo nosies purškalu, derinys) mediana ir 95 % kintamojo pasikliautinasis intervalas

Atsako ir remisijos dažniai

Atsakas buvo apibrėžtas, kaip ≥ 50 % bendrojo MADVS balo sumažėjimas indukcijos fazėje, lyginant su pradinėmis reikšmėmis. 4 savaičių trukmės dvigubai koduotos indukcijos fazės metu, remiantis sumažėjusiu bendruoju MADVS balu, lyginant su pradiniu vertinimu, pacientų procentinė dalis, kuriai pasireiškė atsakas į gydymą esketaminu kartu su per burną vartojamu AD tyrimuose TRD3001, TRD3002 ir TRD3005, buvo didesnė nei gavusių per burną vartojamą AD kartu su placebo nosies purškalu (6 lentelė).

Remisija buvo apibrėžta, kaip bendrasis MADVS balas ≤ 12. Visuose trijuose tyrimuose 4 savaičių trukmės dvigubai koduotos indukcijos fazės metu remisija pasireiškė didesnei procentinei daliai pacientų, gydytų esketaminu kartu su per burną vartojamu AD, nei tiems, kurie gavo per burną vartojamą AD kartu su placebo nosies purškalu (6 lentelė).

6 lentelė: Atsako ir remisijos dažnis 4 savaičių trukmės klinikinių tyrimų metu, remiantis BOCF* duomenimis

		Pacientų skaičius (%)					
		Atsako dažnis†					**Remisijos dažnis‡**
Tyrimo Nr.	**Gydymo grupė§**	**24 valandų**	**1 savaitę**	**2 savaitę**	**3 savaitę**	**4 savaitę**	**4 savaitę**
TRD3001	Spravato 56 mg + per burną vartojamas AD	20 (17,4 %)	21 (18,3 %)	29 (25,2 %)	52 (45,2 %)	61 (53,0 %)	40 (34,8 %)
	Spravato 84 mg + per burną vartojamas AD	17 (14,9 %)#	16 (14,0 %)	25 (21,9 %)	33 (28,9 %)	52 (45,6 %)	38 (33,3 %)

	Per burną vartojamas AD + placebo nosies purškalas	8 (7,1 %)	5 (4,4 %)	15 (13,3 %)	25 (22,1 %)	42 (37,2 %)	33 (29,2 %)
TRD3002	Spravato 56 mg arba 84 mg + per burną vartojamas AD	18 (15,8 %)	15 (13,2 %)	29 (25,4 %)	54 (47,4 %)	70 (61,4 %)	53 (46,5 %)
	Per burną vartojamas AD + placebo nosies purškalas	11 (10,1 %)	13 (11,9 %)	23 (21,1 %)	35 (32,1 %)	52 (47,7 %)	31 (28,4 %)
TRD3005 (≥ 65 metų)	Spravato 28 mg, 56 mg arba 84 mg + per burną vartojamas AD	DN	4 (5,6 %)	4 (5,6 %)	9 (12,5 %)	17 (23,6 %)	11 (15,3 %)
	Per burną vartojamas AD + placebo nosies purškalas	DN	3 (4,6 %)	8 (12,3 %)	8 (12,3 %)	8 (12,3 %)	4 (6,2 %)

AD = antidepresantai; DN = duomenų nėra

* Naudojami pradiniai stebėjimo rezultatai (angl. *Baseline Observation Carried Forward*), tai reiškia, kad pacientui nutraukus gydymą, manoma, jog depresija grįžo pradinį lygį (t.y. depresijos lygis yra toks pat, kaip prieš pradedant gydymą)

§ Į nosį vartojamas Spravato arba placebas; per burną vartojamas AD = naujas AD (SNRI: duloksetinas, pailginto atpalaidavimo venlafaksinas; SSRI: escitalopramas, sertralinas)

† Atsakas buvo apibrėžtas, kaip ≥ 50 % bendrojo MADVS balo sumažėjimas, lyginant su pradiniu vertinimu

‡ Remisija apibrėžta, kaip bendrasis MADVS balas ≤ 12

\# Pirmoji Spravato dozė buvo 56 mg + per burną vartojamas AD

Gydymui atspari depresija – ilgalaikiai tyrimai

Atkryčio prevencijos tyrimas

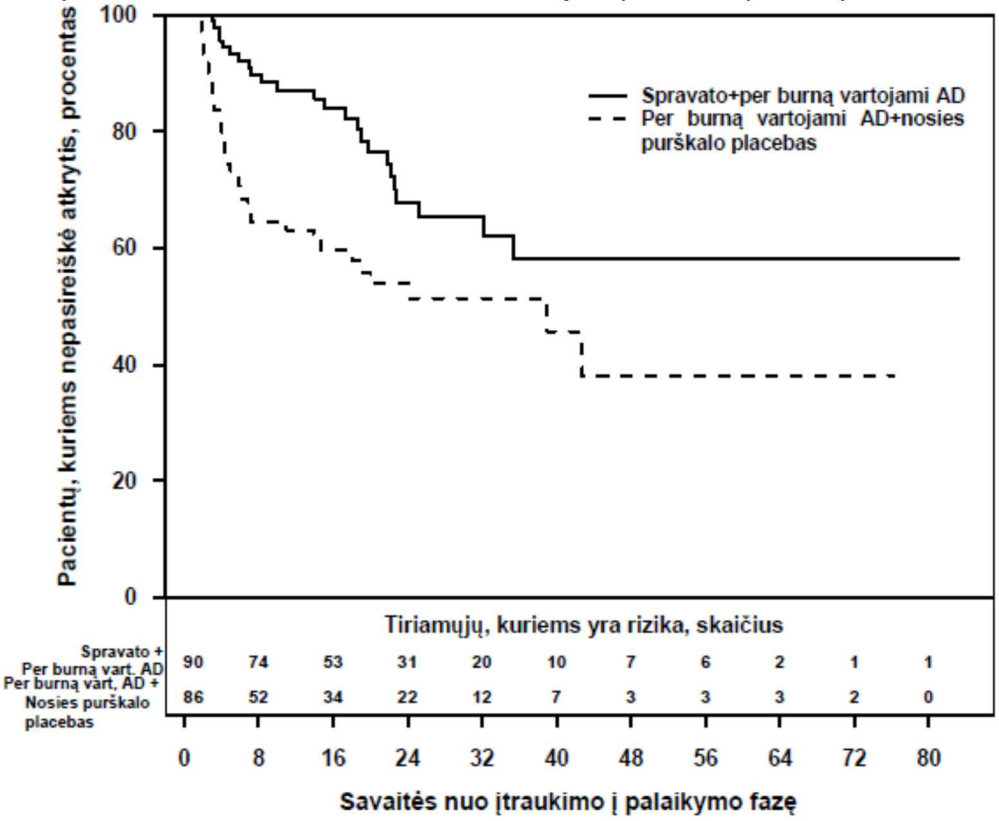
Antidepresinio poveikio išlaikymas buvo įrodytas atkryčio prevencijos tyrime. SUSTAIN-1 (TRD3003) tyrimas buvo ilgalaikis atsitiktinių imčių dvigubai koduotas paralelinių grupių veikliuoju preparatu kontroliuojamas daugiacentris atkryčio prevencijos tyrimas. Pagrindinis poveikio vertinimo kriterijus, skirtas depresijos atkryčio prevencijai įvertinti, buvo laiko iki atkryčio matavimas. Iš viso buvo įtraukti 705 pacientai; 437 buvo įtraukti tiesiogiai; 150 perkelti iš tyrimo TRD3001 ir 118 buvo perkelti iš tyrimo TRD3002. Tiesiogiai įtraukti pacientai 4 savaičių trukmės atviros indukcijos fazės metu vartojo esketamino (po 56 mg arba 84 mg du kartus per savaitę) kartu su per burną vartojamu AD. Atviros indukcijos fazės pabaigoje 52 % pacientų pasireiškė remisija (bendrasis MADVS balas ≤ 12) ir 66 % pacientų pasireiškė atsakas (≥ 50 % bendrojo MADVS balo pagerėjimas). Pacientai, kuriems pasireiškė atsakas (455), toliau tęsė gydymą esketaminu kartu su per burną vartojamu AD 12 savaičių trukmės optimizavimo fazės metu. Po indukcijos fazės pacientai vartojo esketamino kartą per savaitę 4 savaites ir pradedant nuo 8-os savaitės dozavimo dažniui nustatyti buvo naudojamas algoritmas (remiantis MADVS); siekiant išlaikyti mažiausią dozavimo dažnį išlaikant atsaką / remisiją, pacientai, kuriems pasireiškė remisija (t.y., bendrasis MADVS balas buvo ≤ 12), dozę vartojo kas antrą savaitę, tačiau, jeigu bendrasis MADVS balas padidėjo iki > 12, dozavimo dažnis buvo padidintas iki vieno karto per savaitę kitas 4 savaites. 16 savaičių gydymo periodo pabaigoje pacientai, kuriems pasireiškė stabili remisija (n=176) arba stabilus atsakas (n=121), atsitiktiniu būdu buvo paskirti tęsti gydymą esketaminu arba nutraukti gydymą esketaminu ir pereiti prie placebo nosies purškalo. Stabili remisija apibrėžiama kaip bendrasis MADVS balas ≤ 12 mažiausiai 3 iš 4 paskutiniųjų optimizavimo fazės savaičių, o stabilus atsakas apibrėžiamas kaip ≥ 50 % bendrojo

MADVS balo sumažėjimas, lyginant su pradiniu vertinimu, paskutines 2 optimizavimo fazės savaites, kai nėra stabilios remisijos.

Stabili remisija

Pacientams, kuriems buvo stabili remisija ir kurie tęsė gydymą esketaminu kartu su per burną vartojamu AD, statistiškai reikšmingai ilgesnį laiką nebuvo depresijos simptomų atkryčio, nei pacientams, kurie vartojo naują per burną vartojamą AD (SNRI: duloksetiną, pailginto atpalaidavimo venlafaksiną; SSRI: escitalopramą, sertraliną) kartu su placebo nosies purškalu (1 pav.). Atkrytis buvo apibrėžtas kaip bendrasis MADVS balas ≥ 22 2 savaites iš eilės arba hospitalizacija dėl depresijos pablogėjimo arba dėl kitų atkrytį rodančių kliniškai reikšmingų priežasčių. Laiko iki atkryčio mediana naujo per burną vartojamo AD (SNRI: duloksetino, pailginto atpalaidavimo venlafaksino; SSRI: escitalopramo, sertralino), vartojamo kartu su placebo nosies purškalu, grupėje buvo 273 dienos, tuo tarpu esketamino kartu su per burną vartojamu AD grupėje mediana buvo neįvertinama, nes šioje grupėje 50 % atkryčio dažnis niekada nebuvo pasiektas.

1 pav.: Laikas iki atkryčio pacientams, kuriems pasireiškė stabili remisija tyrimo TRD3003 metu (išsamus analizuojamų duomenų rinkinys)



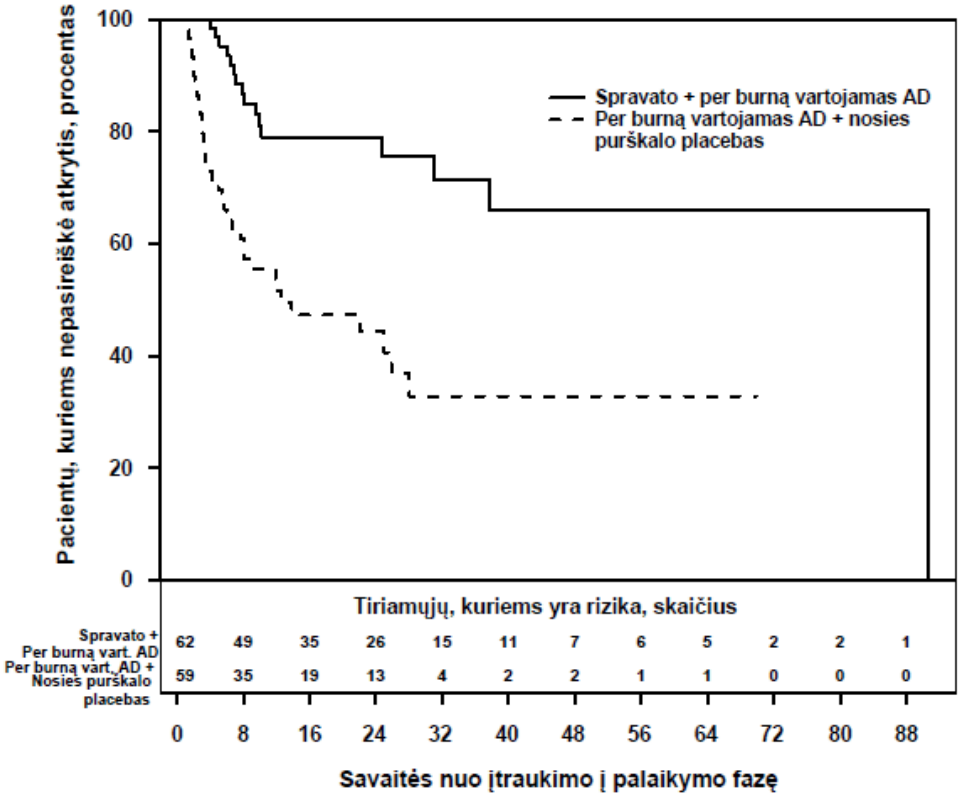
Pacientams, kuriems pasireiškė stabili remisija, atkryčio dažnis, remiantis Kaplano-Mejerio (angl. *Kaplan-Meier*) įverčiais, 12-ąją ir 24-ąją dvigubai koduoto stebėjimo periodo savaitę, atitinkamai, buvo 13 % ir 32 %, vartojantiems esketamino, bei 37 % ir 46 %, vartojantiems placebo nosies purškalą.

Stabilus atsakas

Veiksmingumo rezultatai taip pat buvo nuoseklūs pacientams, kuriems pasireiškė stabilus atsakas ir kurie tęsė gydymą esketaminu kartu su per burną vartojamu AD; šiems pacientams pasireiškė statistiškai reikšmingai ilgesnis laikas iki depresijos simptomų atkryčio nei pacientams, kurie vartojo naujus per burną vartojamus AD (SNRI: duloksetiną, pailginto atpalaidavimo venlafaksiną; SSRI: escitalopramą, sertraliną) kartu su placebo nosies purškalu (2 pav.). Laiko iki atkryčio mediana naujų per burną vartojamų AD (SNRI: duloksetino, pailginto atpalaidavimo venlafaksino; SSRI:

escitalopramo, sertralino), vartojamų kartu su placebo nosies purškalu, grupėje buvo trumpesnė (88 dienos), lyginant su esketamino, vartojamo kartu su per burną vartojamu AD, grupe (635 dienos).

2 pav.: Laikas iki atkryčio pacientams, kuriems pasireiškė stabilus atsakas tyrimo TRD3003 metu (išsamus analizuojamų duomenų rinkinys)



Pacientams, kuriems pasireiškė stabilus atsakas, atkryčio dažnis, remiantis Kaplano-Mejerio (*Kaplan-Meier*) įverčiais, 12-ąją ir 24-ąją dvigubai koduoto stebėjimo periodo savaitę, atitinkamai, buvo 21 % ir 21 %, vartojantiems esketamino, bei 47 % ir 56 %, vartojantiems placebo nosies purškalą.

Įtraukimas į tyrimą TRD3003 vyko palaipsniui maždaug 2-jus metus. Palaikymo fazė buvo kintamos trukmės ir tęsėsi iki tol, kol individualiai kiekvienam pacientui pasireiškė depresijos simptomų atkrytis arba dalyvavimas tyrime buvo nutrauktas dėl bet kokios kitos priežasties, arba tyrimas buvo nutrauktas, pasireiškus reikiamam atkryčio atvejų skaičiui. Ekspozicijos dydžiui įtakos turėjo tyrimo sustabdymas, įvykus iš anksto nustatytam atkryčio atvejų skaičiui, remiantis tarpine duomenų analize. Po pirmųjų 16-os gydymo esketaminu kartu su per burną vartojamu AD savaičių, esketamino ekspozicijos trukmės mediana šiuo vaistiniu preparatu gydytiems pacientams (stabili remisija ir stabilus atsakas) palaikymo fazės metu buvo 4,2 mėnesio (intervalas: nuo 1 dienos iki 21,2 mėnesio). Šio tyrimo palaikymo fazės metu 31,6 % pacientų esketamino vartojo ilgiau nei 6 mėnesius, o 7,9 % pacientų esketamino vartojo ilgiau nei 1 metus.

Dozavimo dažnumas

Dozavimo dažnis, išlaikytas didžiąją palaikymo fazės laiko dalį, pateiktas 7 lentelėje. Iš pacientų, kuriems atsitiktiniu būdu buvo paskirta vartoti Spravato, 60 % vartojo 84 mg vaistinio preparato dozę ir 40 % vartojo 56 mg vaistinio preparato dozę.

7 lentelė: Didžiąją laiko dalį naudotas dozavimo dažnis; palaikymo fazė (tyrimas TRD3003)

	Stabili remisija		Stabilus atsakas	
	Spravato + per burną vartojamas AD (N=90)	**Per burną vartojamas AD + placebo nosies purškalas (N=86)**	**Spravato + per burną vartojamas AD (N=62)**	**Per burną vartojamas AD + placebo nosies purškalas (N=59)**
Dažniausiai naudotas dozavimo dažnis				
Kas savaitę	21 (23,3 %)	27 (31,4 %)	34 (54,8 %)	36 (61,0 %)
Kas antrą savaitę	62 (68,9 %)	48 (55,8 %)	21 (33,9 %)	19 (32,2 %)
Kas savaitę arba kas antrą savaitę	7 (7,8 %)	11 (12,8 %)	7 (11,3 %)	4 (6,8 %)

Tyrimas TRD3013 (ESCAPE-TRD)

Spravato veiksmingumas buvo įvertintas ilgalaikio atsitiktinių imčių atvirojo vertintojui koduoto aktyviu vaistiniu preparatu kontroliuojamo tyrimo (TRD3013) metu, lyginant esketaminą su prailginto atpalaidavimo (PA) kvetiapinu 676 suaugusiems pacientams (18-74 metų), sergantiems GAD, kurie toliau vartojo paskirtų per burną vartojamų antidepresantų (SSRI ar SNRI). Pacientai buvo gydomi pritaikoma esketamino doze (28, 56 ar 84 mg) arba PA kvetiapinu pagal tyrimo pradžioje galiojusias PCS pateikiamas dozavimo rekomendacijas.

Svarbiausioji vertinamoji baigtis buvo remisija (bendrasis MADVS balas ≤ 10) 8-ąją savaitę ir svarbiausioji antrinė vertinamoji baigtis buvo išliekantis laikas be atkryčio iki 32-osios savaitės po 8-ąją savaitę pasiektos remisijos. Atkrytis buvo apibrėžtas kaip bendrasis MADVS balas ≥ 22 dvi iš eilės savaites arba hospitalizavimas dėl sunkėjančios depresijos arba bet koks kitas atkrytį rodantis kliniškai reikšmingas reiškinys.

Pradiniai pacientų demografiniai duomenys ir ligos charakteristikos buvo panašios esketamino su per burną vartojamu AD gydymo ir PA kvetiapino su per burną vartojamu AD gydymo grupėse. Vidutinis bendrasis MADVS balas (SN) tyrimo pradžioje buvo 31,4 (6,06) esketamino ir per burną vartojamo AD grupėje ir 31,0 (5,83) PA kvetiapino ir per burną vartojamo AD grupėje.

Gydymas esketaminu ir per burną vartojamu AD pasirodė kliniškai reikšmingai ir statistiškai geresnis, lyginant su gydymu PA kvetiapinu ir per burną vartojamu AD tiek pagal svarbiausiąjį (8 lentelė), tiek ir pagal svarbiausią antrinį (9 lentelė) veiksmingumo matą.

8 lentelė: Pagrindiniai tyrimo TRD3013 veiksmingumo rezultatai[a]

Gydymo grupė	**Spravato + per burną vartojamas AD**	**PA kvetiapinas + per burną vartojamas AD**
Pacientų skaičius, kuriems remisija pasireiškė 8-ąją savaitę	91/336 (27,1 %)	60/340 (17,6 %)
Pritaikytas rizikos skirtumas procentais (95 % PI) [b]	9,5 (3,3, 15,8)	–
P reikšmė [c]	P = 0,003	–

PI = pasikliautinasis intervalas; AD = antidepresantas; PA = pailginto atpalaidavimo

[a] Buvo laikoma, kad, pacientui tyrimo intervenciją nutraukus anksčiau kaip 8-ąją savaitę, jo baigtis yra neigiama (t.y. jam nepasireiškė remisija). Pacientams, kurių MADVS rezultatų nebuvo 8-osios savaitės vizito metu, tačiau jie nenutraukė tyrimo intervencijos ar nenutraukė dalyvavimo tyrime anksčiau kaip 8-ąją savaitę, MADVS balui buvo taikomas paskutinio stebėjimo perkėlimo į ateitį (angl. *Last Observation Carried Forward, LOCF*) metodas.

[b] Buvo naudotas *Mantel-Haenszel* rizikos skirtumo testas, stratifikuotas pagal amžiaus grupes (18-64; ≥65) ir bendrą nesėkmingo gydymo atvejų skaičių. Šis apskaičiuotas skirtumas rodo esketamino pranašumą.

[c] *Cochran–Mantel–Haenszel* (*CMH*) testas, pritaikytas pagal amžiaus grupes (18-64; ≥65) ir bendrą nesėkmingo gydymo atvejų skaičių.

9 lentelė: Svarbiausieji antriniai tyrimo TRD3013 veiksmingumo rezultatai[a]

Gydymo grupė	Spravato + per burną vartojamas AD	PA kvetiapinas + per burną vartojamas AD
Pacientų, kuriems 8-ąją savaitę buvo remisija ir 32-ąją savaitę nebuvo atkryčio, skaičius	73/336 (21,7 %)	48/340 (14,1 %)
Pritaikytas rizikos skirtumas procentais (95 % PI) [b]	7,7 (2,0, 13,5)	–
P reikšmė [c]	P = 0,008	–

PI = pasikliautinasis intervalas; AD = antidepresantas; PA = pailginto atpalaidavimo

[a] Buvo laikoma, kad, pacientui nutraukus tyrimo intervenciją, jo baigtis yra neigiama. Pacientams, kurių MADVS rezultatų nebuvo 8-osios savaitės vizito metu, tačiau jie nenutraukė tyrimo intervencijos ar nenutraukė dalyvavimo tyrime anksčiau kaip 8-ąją savaitę, MADVS balui buvo taikomas paskutinio stebėjimo perkėlimo į ateitį (angl. *Last Observation Carried Forward, LOCF*) metodas.

[b] Buvo naudotas *Mantel-Haenszel* rizikos skirtumo testas, stratifikuotas pagal amžiausi grupes (18-64; ≥65) ir bendrą nesėkmingo gydymo atvejų skaičių. Šis apskaičiuotas skirtumas rodo esketamino pranašumą.

[c] *Cochran–Mantel–Haenszel* (*CMH*) testas, pritaikytas pagal amžiaus grupes (18-64; ≥65) ir bendrą nesėkmingo gydymo atvejų skaičių.

32-iejų savaičių gydymo metu gydymo nutraukimo dažnis dėl nepageidaujamų reiškinių, veiksmingumo trūkumo ir bendrai esketamino bei per burną vartojamo AD grupėje buvo atitinkamai 4,2 %, 8,3 % ir 23,2 %, o PA kvetiapino ir per burną vartojamo AD grupėje atitinkamai 11,5 %, 15,0 % ir 40,3 %.

Gydymui atspari depresija – trumpalaikis tyrimas su japonų kilmės pacientais

Spravato veiksmingumas taip pat buvo įvertintas trumpalaikio (4 savaičių trukmės) atsitiktinių imčių dvigubai koduoto aktyviai kontroliuojamo tyrimo (TRD2005) metu 202 japonų kilmės suaugusiems pacientams, sergantiems GAD. Pacientams kartu su tuo metu per burną vartojamu antidepresantu buvo taikomas 4 savaičių indukcinis gydymas fiksuota 28 mg, 56 mg arba 84 mg esketamino doze arba placebo nosies purškalu. Svarbiausioji vertinamoji baigtis buvo bendrojo MADVS balo pokytis nuo pradinio vertinimo iki 28-osios dienos. Pradiniai pacientų demografiniai duomenys ir ligos charakteristikos buvo panašios esketamino su AD gydymo ir placebo nosies purškalo su AD gydymo grupėse.

Tyrimo TRD2005 metu nebuvo stebėta jokio statistiškai reikšmingo bendrojo MADVS balo pokyčio nuo pradinio vertinimo indukcinės fazės 4-os savaitės pabaigoje esketamino ir per burną vartojamo AD dozavimo grupėje, lyginant su per burną vartojamo AD ir placebo nosies purškalo grupe (10 lentelė).

10 lentelė: Pagrindiniai veiksmingumo rezultatai bendrojo MADVS balo pokyčiui 4 savaičių trukmės tyrimo TRD2005 metu su japonų kilmės pacientais (MMRM)

Gydymo grupė	Pacientų skaičius	Vidutinis pradinis balas (SN)	MK vidutinis pokytis nuo pradinio vertinimo iki 4-os savaitės pabaigos (SK)	MK vidutinis skirtumas (90 % PI)[†,#]
Spravato 28 mg + per burną vartojamas AD	41	38,4 (6,1)	-15,6 (1,8)	-1,0 -5,77; 3,70
Spravato 56 mg + per burną vartojamas AD	40	37,9 (5,4)	-14,0 (1,9)	0,6 -4,32; 5,47
Spravato 84 mg + per burną vartojamas AD	41	35,9 (5,3)	-15,5 (1,8)	-0,9 -5,66; 3,83
Per burną vartojamas AD + placebo nosies purškalas	80	37,7 (5,7)	-14,6 (1,3)	

SN = standartinis nuokrypis; SK = standartinė klaida; MK vidurkis = mažiausių kvadratų vidurkis; PI = pasikliautinasis intervalas; AD = antidepresantas.

† Mažiausių kvadratų vidutinio pokyčio nuo pradinio vertinimo skirtumas (Spravato + per burną vartojamas AD minus per burną vartojamas AD + placebo nosies purškalas).

Pasikliautinasis intervalas remiasi koregavimu pagal *Dunnett*.

Gydymui atspari depresija – trumpalaikis tyrimas su kinų kilmės pacientais

Spravato veiksmingumas taip pat buvo įvertintas trumpalaikio (4 savaičių trukmės) atsitiktinių imčių dvigubai koduoto aktyviai kontroliuojamo tyrimo (TRD3006) metu 252 suaugusiems pacientams (224 kinų kilmės pacientams, 28 ne kinų kilmės pacientams), sergantiems GAD.

Pacientams kartu su naujai paskirtu per burną vartojamu AD buvo taikomas 4 savaičių indukcinis gydymas pritaikoma esketamino doze (56 mg arba 84 mg) arba placebo nosies purškalu. Svarbiausioji vertinamoji baigtis buvo bendrojo MADVS balo pokytis nuo pradinio vertinimo iki 28-osios dienos. Pradiniai pacientų demografiniai duomenys ir ligos charakteristikos buvo panašios esketamino su AD gydymo ir placebo nosies purškalo su AD gydymo grupėse.

Tyrimo TRD3006 metu nebuvo stebėta jokio statistiškai reikšmingo bendrojo MADVS balo pokyčio nuo pradinio vertinimo indukcinės fazės 4-os savaitės pabaigoje esketamino ir per burną vartojamo AD grupėje, lyginant su per burną vartojamo AD ir placebo nosies purškalo grupe (11 lentelė).

11 lentelė: Pagrindiniai veiksmingumo rezultatai bendrojo MADVS balo pokyčiui 4 savaičių trukmės tyrimo TRD3006 metu (MMRM)

Gydymo grupė	Pacientų skaičius#	Vidutinis pradinis balas (SN)	MK vidutinis pokytis nuo pradinio vertinimo iki 4-os savaitės pabaigos (SK)	MK vidutinis skirtumas (95 % PI)†
Visi pacientai				
Spravato (56 mg arba 84 mg) + per burną vartojamas AD	124	36,5 (5,21)	-11,7 (1,09)	-2,0 -4,64; 0,55
Per burną vartojamas AD + placebo nosies purškalas	126	35,9 (4,50)	-9,7 (1,09)	
Kinų populiacija				
Spravato (56 mg arba 84 mg) + per burną vartojamas AD	110	36,2 (5,02)	-8,8 (0,95)	-0,7 -3,35; 1,94
Per burną vartojamas AD + placebo nosies purškalas	112	35,9 (4,49)	-8,1 (0,95)	

SN = standartinis nuokrypis; SK = standartinė klaida; MK vidurkis = mažiausių kvadratų vidurkis; PI = pasikliautinasis intervalas; AD = antidepresantas.

Du pacientai negavo per burną vartojamo AD ir į veiksmingumo analizę įtraukti nebuvo.

† Mažiausių kvadratų vidutinio pokyčio nuo pradinio vertinimo skirtumas (Spravato + per burną vartojamas AD minus per burną vartojamas AD + placebo nosies purškalas).

Didžiosios depresijos sutrikimo ūminis trumpalaikis gydymas, kai reikia skubios psichiatrinės pagalbos

Spravato buvo tirtas dviejuose identiškuose III fazės trumpalaikiuose (4 savaičių trukmės) atsitiktinių imčių dvigubai koduotuse daugiacentriuose placebu kontroliuojamuose tyrimuose Aspire I (SUI3001) ir Aspire II (SUI3002) su suaugusiais pacientais, sergančiais vidutinio sunkumo ir sunkiu DDS (bendrasis MADVS balas > 28) ir kurie teigiamai atsakė į MINI klausimyno B3 klausimą („Galvojate [kad ir akimirką] apie savęs žalojimą ar skaudinimą arba sužeidimą: turint bent tam tikrą ketinimą ar suvokimą, kad dėl to galite mirti; arba apie savižudybę [t.y. gyvybės sau atėmimą]?“) ir B10 klausimą („Ketinimas realizuoti mintis apie savižudybę per pastarąsias 24 valandas?“). Šių tyrimų metu pacientai buvo gydomi 84 mg esketamino doze arba placebo nosies purškalu du kartus per savaitę 4 savaites. Visiems pacientams buvo taikomas bendras standartinis gydymas, įskaitant pradinę hospitalizaciją ir naujai skirtą ar optimizuotą gydymą per burną vartojamais antidepresantais (AD)

(monoterapija AD ar AD ir papildomas antidepresantas), kaip nuspręsta tyrėjo. Gydytojo manymu, hospitalizacija dėl ūminės psichiatrinės būklės buvo kliniškai reikalinga dėl tiriamajam iškilusios tiesioginės savižudybės rizikos. Po pirmosios dozės pacientams, kurie netoleravo 84 mg dozės, buvo leidžiama vieną kartą sumažinti esketamino dozę iki 56 mg.

Tyrimuose SUI3001 ir SUI3002 pradiniai pacientų demografiniai duomenys ir ligos charakteristikos buvo panašios esketamino ir standartinio gydymo ar placebo nosies purškalo ir standartinio gydymo grupėse. Pacientų amžiaus mediana buvo 40 metų (intervalas nuo 18 iki 64 metų), 61 % buvo moterys; 73 % baltųjų rasės ir 6 % buvo juodaodžiai; ir 63 % pacientų anksčiau bent kartą buvo mėginę žudytis. Prieš įtraukimą į tyrimą 92 % pacientų vartojo antidepresantus. Tyrimo metu kaip standartinio gydymo dalį 40 % pacientų vartojo AD monoterapiją, 54 % pacientų vartojo AD ir papildomą antidepresantą, ir 6 % vartojo ir AD monoterapiją, ir AD su papildomu antidepresantu.

Pagrindinis veiksmingumo vertinimo kriterijus buvo DDS simptomų susilpnėjimas, matuojamas kaip bendrojo MADVS balo pokytis nuo pradinio vertinimo praėjus 24 valandoms po pirmosios dozės (2 diena).

Tyrimų SUI3001 ir SUI3002 metu Spravato ir standartinis gydymas buvo statistiškai pranašesnis vertinant pagrindinį veiksmingumo vertinimo kriterijų lyginant su placebo nosies purškalu ir standartiniu gydymu (žr. 12 lentelėje).

12 lentelė: Pagrindiniai veiksmingumo rezultatai, vertinant MADVS bendrojo balo pokytį nuo pradinio vertinimo praėjus 24 valandoms po pradinės dozės (tyrimai SUI3001 ir SUI3002) (ANCOVA BOCF*)

Tyrimo Nr.	Gydymo grupė‡	Pacientų skaičius	Vidutinis pradinis balas (SN)	MK vidutinis pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 24 val. po pirmosios dozės pavartojimo (SK)	MK vidurkio skirtumas (95 % PI)§
1 tyrimas (SUI3001)	Spravato 84 mg + standartinis gydymas	112	41,2 (5,87)	-15,7 (1,05)	-3,7 (-6,41; -0,92)# P=0,006
	Placebo nosies purškalas + standartinis gydymas	112	41,0 (6,29)	-12,1 (1,03)	–
2 tyrimas (SUI3002)	Spravato 84 mg + standartinis gydymas	114	39,5 (5,19)	-15,9 (1,02)	-3,9 (-6,65; -1,12)# P=0,006
	Placebo nosies purškalas + standartinis gydymas	113	39,9 (5,76)	-12,0 (1,06)	–
Apibendrinti 1 ir 2 tyrimai	Spravato 84 mg + standartinis gydymas	226	40,3 (5,60)	-15,8 (0,73)	-3,8 (-5,69; -1,82)
	Placebo nosies purškalas + standartinis gydymas	225	40,4 (6,04)	-12,1 (0,73)	–

SN = standartinis nuokrypis; SK = standartinė klaida; MK vidurkis = mažiausių kvadratų vidurkis; PI = pasikliautinasis intervalas

* ANCOVA analizė, naudojant pradinius stebėjimo rezultatus (angl. *Baseline Observation Carried Forward*): tyrimo SUI3001 metu 2 tiriamiesiems (po 1 tiriamąjį kiekvienoje grupėje) nebuvo 2-osios dienos bendrojo MADVS balo įvertinimo (praėjus 24 valandoms po pirmosios dozės), o tyrimo SUI3002 metu 6 tiriamiesiems (4 tiriamiesiems esketamino grupėje ir 2 placebo grupėje) nebuvo 2-osios dienos bendrojo MADVS balo įvertinimo (praėjus 24 valandoms po pirmosios dozės). Buvo laikoma, kad šiems tiriamiesiems depresija grįžo į pradinį lygį (t.y. depresijos lygis yra toks pat, kaip prieš pradedant gydymą) ir analizei buvo paimtas pradinis bendrasis MADVS balas

‡ Į nosį vartojamas esketaminas arba placebas

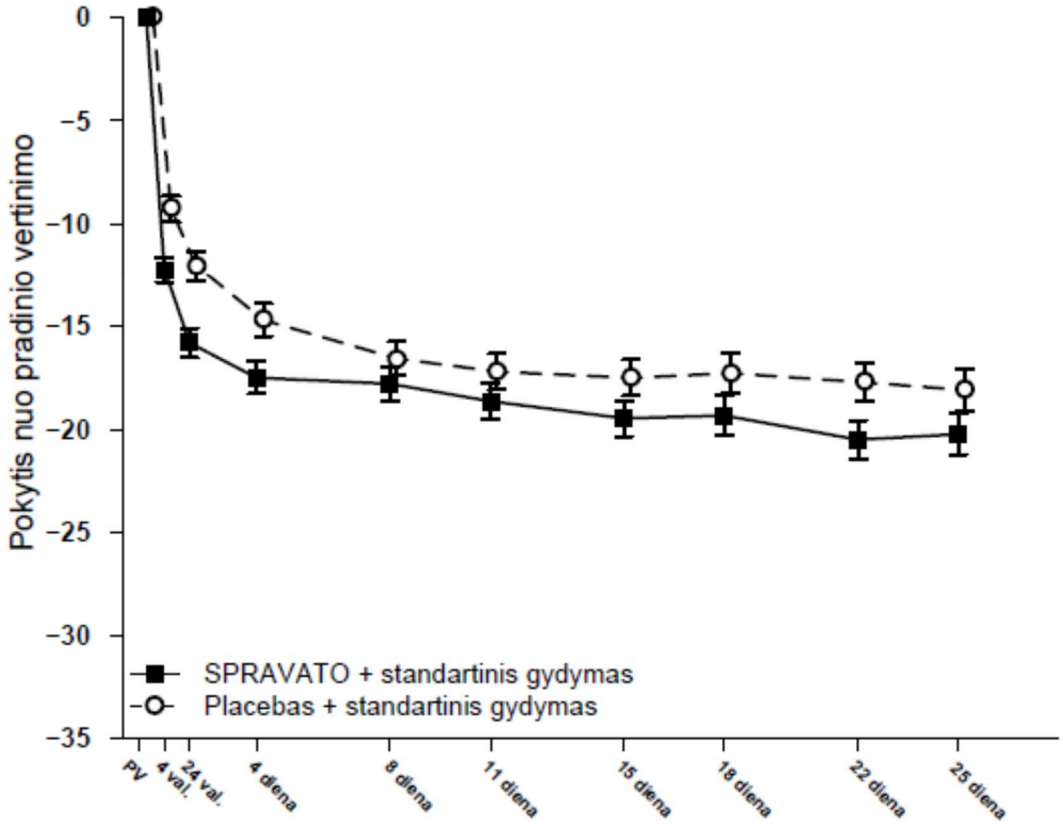
§ Mažiausių kvadratų vidurkio pokyčio nuo pradinio vertinimo skirtumas (Spravato + standartinis gydymas minus placebo nosies purškalas + standartinis gydymas)

Gydymo grupė, kuri buvo statistiškai reikšmingai pranašesnė, nei grupė, kurioje buvo skiriami placebo nosies purškalas + standartinis gydymas

Gydymo pokyčių skirtumai (95 % PI) tarp esketamino + standartinio gydymo ir placebo + standartinio gydymo, matuojami bendruoju MADVS balu lyginant su pradiniu vertinimu, 2-ąją dieną (praėjus 24 valandoms po pirmosios dozės) buvo -4,70 (-7,16; -2,24) tam pogrupiui, kuris pranešė apie buvusį bandymą nusižudyti (n = 284) ir -2,34 (-5,59; 0,91) tam pogrupiui, kuris nepranešė apie prieš tai buvusį bandymą nusižudyti (n = 166).

Atsako į gydymą laikas
Tiek tyrime SUI3001, tiek ir tyrime SUI3002 gydymo esketaminu skirtumas lyginant su placebu buvo stebėtas jau praėjus 4 valandoms. Tarp 4 valandų ir 25-os dienos, gydymo fazės pabaigos, tiek esketamino, tiek placebo grupėse būklė toliau gerėjo; skirtumas tarp grupių išliko, bet iki 25-os dienos nepadidėjo. 3 paveiksle vaizduojamas pagrindinio veiksmingumo rezultato pokytis per laiką, matuojamas bendruoju MADVS balu, naudojant apibendrintus tyrimų SUI3001 ir SUI3002 duomenis.

3 pav.: Mažiausių kvadratų vidurkio pokytis nuo pradinio vertinimo matuojamas MADVS bendruoju balu per laiką tyrimuose SUI3001 ir SUI3002* (apibendrinti duomenys, saugumo analizės rinkinys) – ANCOVA BOCF



* Pastaba: šių tyrimų metu po pirmosios dozės buvo leidžiama vieną kartą sumažinti Spravato dozę iki 56 mg tiems pacientams, kurie netoleravo 84 mg dozės. Maždaug 16 % pacientų Spravato dozė buvo sumažinta nuo po 84 mg iki po 56 mg du kartus per savaitę.

Remisijos dažnis
III fazės tyrimuose 4 savaičių trukmės dvigubai koduotos gydymo fazės metu remisiją (bendrasis MADVS balas ≤ 12 bet kuriuo metu vykstant tyrimui) pasiekusių pacientų procentinė dalis visais laiko tarpais buvo didesnė esketamino + standartinio gydymo grupėje nei placebo + standartinio gydymo grupėje (13 lentelė).

13 lentelė: DDS remisiją pasiekę pacientai; dvigubai koduota gydymo fazė; pilnas analizės rinkinys

	SUI3001		SUI3002		Apibendrinti tyrimai (SUI3001 ir SUI3002)	
	Placebas + SG 112	Spravato + SG 112	Placebas + SG 113	Spravato + SG 114	Placebas + SG 225	Spravato + SG 226
1 diena, 4 val. po pirmosios dozės suvartojimo DDS remisiją pasiekę pacientai	9 (8,0 %)	12 (10,7 %)	4 (3,5 %)	12 (10,5 %)	13 (5,8 %)	24 (10,6 %)
2 diena, 24 val. po pirmosios dozės suvartojimo DDS remisiją pasiekę pacientai	10 (8,9 %)	21 (18,8 %)	12 (10,6 %)	25 (21,9 %)	22 (9,8 %)	46 (20,4 %)
25 diena (prieš dozę) DDS remisiją pasiekę pacientai	38 (33,9 %)	46 (41,1 %)	31 (27,4 %)	49 (43,0 %)	69 (30,7 %)	95 (42,0 %)
25 diena (4 val. po dozės suvartojimo) DDS remisiją pasiekę pacientai	42 (37,5 %)	60 (53,6 %)	42 (37,2 %)	54 (47,4 %)	84 (37,3 %)	114 (50,4 %)

SG = standartinis gydymas
Pastaba: remisija paremta MADVS bendruoju balu ≤12. Tiriamieji, kurie neatitinka tokių kriterijų arba anksčiau laiko dėl bet kokios priežasties nutraukė tyrimą, nelaikomi pasiekusiais remisiją.

Poveikis polinkiui į savižudybę
Bendrai pacientams abejose gydymo grupėse pasireiškė polinkio į savižudybę sunkumo pagerėjimas, matuojamas naudojant bendro klinikinio polinkio į savižudybę sunkumo vertinimo peržiūrėtą skalę (angl., *Clinical Global Impression – Severity of Suicidality – revised*, CGI-SS-r), 24 valandų laiko taške, tačiau tarp gydymo grupių statistiškai reikšmingo skirtumo nebuvo.

Ilgalaikis esketamino veiksmingumas, siekiant išvengti savižudybių, neištirtas.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Spravato tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis didžiosios depresijos sutrikimui gydyti (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Vidutinis absoliutus biologinis prieinamumas, pavartojus 84 mg esketamino nosies purškalo dozę, buvo maždaug 48 %.

Esketaminas pavartojus į nosį yra greitai absorbuojamas per nosies gleivinę ir pavartojus 28 mg dozę po 7 minučių gali būti išmatuojamas plazmoje. Didžiausia koncentracija (t_{max}) plazmoje paprastai pasiekiama po paskutinės nosies purškalo dozės gydymo seanso praėjus 20-40 minučių (žr. 4.2 skyrių).

Vartojant 28 mg, 56 mg ir 84 mg dozes, buvo stebėtas nuo esketamino nosies purškalo dozės priklausomas didžiausios koncentracijos plazmoje (C_{max}) ir ploto po koncentracijų plazmoje laiko atžvilgiu kreive (AUC_{∞}) rodmenų padidėjimas.

Esketamino farmakokinetinės savybės po vienkartinės dozės pavartojimo ar kartotinių dozių vartojimo yra panašios. Du kartus per savaitę vartojamas esketaminas plazmoje nesikaupia.

Pasiskirstymas

Į veną leidžiamo esketamino vidutinis pasiskirstymo tūris pusiausvyros apykaitos sąlygomis yra 709 l.

Esketamino bendrosios koncentracijos dalis, kuri prisijungia prie žmogaus plazmos baltymų, sudaro vidutiniškai 43–45 %. Esketamino prisijungimo prie plazmos baltymų laipsnis nepriklauso nuo kepenų ar inkstų funkcijos.

Esketaminas nėra pernašos baltymų P-glikoproteino (P-gp; atsparumo įvairiems vaistams baltymo 1), krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. *breast cancer resistance protein*, *BCRP*) arba organinių anijonų pernašos baltymų OATP1B1 ar OATP1B3 (angl. *organic anion transporter protein, OATP*) substratas. Esketaminas neslopina šių pernašos baltymų ar įvairių vaistinių preparatų ir toksinų šalinimo iš ląstelės baltymų MATE1 ir MATE2-K (angl. *multi-drug and toxin extrusion, MATE*) bei organinių katijonų pernašos baltymo OCT2 (angl. *organic cation transporter, OCT*), OAT1 ar OAT3.

Biotransformacija

Daug esketamino metabolizuojama kepenyse. Pagrindinis esketamino metabolizmo žmogaus kepenų mikrosomose būdas yra N-demetilinimas, kuriuo susiformuoja noresketaminas. Pagrindiniai citochromo P450 (CYP) izofermentai, dalyvaujantys esketamino N-demetilinime, yra CYP2B6 ir CYP3A4. Kiti CYP izofermentai, įskaitant CYP2C19 ir CYP2C9, veikia gerokai mažiau. Noresketaminas, veikiant CYP izofermentams, yra toliau metabolizuojamas į kitus metabolitus, kai kurie iš jų sujungiami su gliukuronidais.

Eliminacija

Į veną suleisto esketamino vidutinis klirensas yra maždaug 89 l per valandą. Pasiekus C_{max} po pavartojimo į nosį, esketamino koncentracija plazmoje greitai mažėja per pirmąsias kelias valandas, o vėliau mažėjimas sulėtėja. Vidutinis galutinis pusinės eliminacijos periodas po nosies purškalo pavartojimo paprastai trunka 7–12 valandų.

Į veną suleidus radioaktyviuoju izotopu žymėto esketamino, atitinkamai maždaug 78 % ir 2 % suvartotos radioaktyvios medžiagos pasišalina su šlapimu ir išmatomis. Radioaktyvaus esketamino pavartojus per burną, atitinkamai maždaug 86 % ir 2 % suvartotos radioaktyvios medžiagos pasišalina su šlapimu ir išmatomis. Pašalintą radioaktyvią medžiagą daugiausiai sudaro esketamino metabolitai. Leidžiant į veną arba vartojant per burną, mažiau kaip 1 % dozės pasišalino su šlapimu nepakitusios medžiagos pavidalu.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Vartojant nuo 28 mg iki 84 mg dozes, esketamino ekspozicija didėja. C_{max} ir AUC rodmenų padidėjimas buvo mažesnis nei būtų proporcingas tarp 28 mg ir 56 mg ar 84 mg dozių, bet beveik proporcingas dozei tarp 56 mg ir 84 mg.

Sąveikos

Kitų vaistinių preparatų poveikis esketaminui

Kepenų fermentų inhibitoriai
Išankstinis sveikų asmenų gydymas per burną vartojamu kepenų izofermento CYP2B6 aktyvumo inhibitoriumi tiklopidinu (po 250 mg du kartus per parą 9 dienas prieš esketamino vartojimą ir jo vartojimo dieną) neveikė į nosį vartojamo esketamino $C_{max.}$ Esketamino AUC_{∞} padidėjo maždaug 29 %. Išankstinis gydymas tiklopidinu neveikė esketamino galutinio pusinės eliminacijos periodo.

Išankstinis gydymas per burną vartojamu kepenų izofermento CYP3A4 aktyvumo inhibitoriumi klaritromicinu (po 500 mg du kartus per parą 3 dienas prieš esketamino vartojimą ir jo vartojimo dieną) į nosį vartojamo esketamino vidutinį C_{max} ir AUC_{∞} atitinkamai padidino maždaug 11 % ir 4 %. Išankstinis gydymas klaritromicinu neveikė esketamino galutinio pusinės eliminacijos periodo.

<u>*Kepenų fermentų induktoriai*</u>
Išankstinis gydymas per burną vartojamu rifampicinu, stipriai įvairių kepenų CYP izofermentų, pavyzdžiui, CYP3A4 ir CYP2B6, aktyvumą sužadinančiu vaistiniu preparatu (skiriant 600 mg dozę per parą 5 paras prieš esketamino pavartojimą) sumažino vidutinius esketamino C_{max} ir AUC_{∞} rodmenis po nosies purškalo pavartojimo atitinkamai maždaug 17 % ir 28 %.

<u>*Kiti nosies purškalai*</u>
Asmenų, kuriems yra anksčiau nustatytas alerginis rinitas, prieš gydymą paveiktų žiedadulkių, išankstinis gydymas oksimetazolino nosies purškalu (0,05 % tirpalo 2 įpurškimai likus 1 valandai iki esketamino nosies purškalo pavartojimo) mažai veikė esketamino farmakokinetines savybes.

Išankstinis sveikų asmenų gydymas mometazono furoatu į nosį (po 200 mikrogramų per parą 2 savaites, paskutiniąją mometazono furoato dozę suvartojant likus 1 valandai iki esketamino nosies purškalo pavartojimo) mažai veikė esketamino farmakokinetines savybes.

Esketamino poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Į nosį 2 savaites du kartus per savaitę vartojama 84 mg esketamino dozė maždaug 16 % sumažino vidutinę midazolamo (kepenų CYP3A4 substrato) AUC_{∞} plazmoje po vienkartinės 6 mg midazolamo dozės pavartojimo per burną.

Į nosį 2 savaites du kartus per savaitę vartojama 84 mg esketamino dozė neveikė vienkartinės 150 mg geriamosios bupropiono (kepenų CYP2B6 izofermento substrato) dozės vidutinės AUC plazmoje.

<u>Ypatingos populiacijos</u>

Senyviems žmonėms (65 metų ir vyresniems)
Esketamino, vartojamo kaip nosies purškalas, farmakokinetinės savybės senyvų, bet sveikų žmonių organizme buvo palygintos su šiomis savybėmis jaunesnių sveikų suaugusiųjų organizme. Esketamino vidutiniai C_{max} ir AUC_{∞} rodmenys senyviems tiriamiesiems (amžiaus ribos nuo 65 iki 81 metų) vartojant 28 mg dozę buvo atitinkamai 21 % ir 18 % didesni, palyginti su jaunesniais suaugusiais tiriamaisiais (amžiaus ribos nuo 22 iki 50 metų). Esketamino vidutiniai C_{max} ir AUC_{∞} rodmenys senyviems tiriamiesiems (amžiaus ribos nuo 75 iki 85 metų) vartojant 84 mg dozę buvo atitinkamai 67 % ir 38 % didesni, palyginti su jaunesniais suaugusiais tiriamaisiais (amžiaus ribos nuo 24 iki 54 metų). Esketamino galutinis pusinės eliminacijos periodas senyvų ir jaunesnių suaugusių tiriamųjų organizme buvo panašus (žr. 4.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija
Palyginti su asmenimis, kurių inkstų funkcija yra normali (kreatinino klirensas [KL_{KR}] 88-140 ml/min.), esketamino C_{max} po 28 mg esketamino nosies purškalo dozės pavartojimo buvo vidutiniškai 20–26 % didesnė tiriamiesiems, kuriems yra lengvas (KL_{KR} 58–77 ml/min.), vidutinio sunkumo (KL_{KR} 30–47 ml/min.) ar sunkus (KL_{KR} 5–28 ml/min., kai neatliekamos dializės) inkstų funkcijos sutrikimas. AUC_{∞} tiriamųjų, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, organizme buvo 13–36 % didesnė.

Esketamino nosies purškalo vartojimo pacientams, kuriems atliekamos dializės, klinikinės patirties nėra.

Sutrikusi kepenų funkcija
Esketamino C_{max} ir AUC_{∞}, kurios susidaro vartojant 28 mg dozes, tiriamųjų, kuriems diagnozuotas A klasės pagal *Child-Pugh* (lengvas) kepenų funkcijos sutrikimas, organizme buvo panašios į sveikų

tiriamųjų rodmenis. Esketamino C_{max} ir AUC_{∞} tiriamųjų, kuriems diagnozuotas B klasės pagal *Child-Pugh* (vidutinio sunkumo) kepenų funkcijos sutrikimas, organizme buvo atitinkamai 8 % ir 103 % didesnės, palyginti su sveikų tiriamųjų.

Esketamino nosies purškalo vartojimo pacientams, kuriems diagnozuotas C klasės pagal *Child-Pugh* (sunkus) kepenų funkcijos sutrikimas, klinikinės patirties nėra (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Rasė
Buvo palygintos esketamino nosies purškalo farmakokinetinės savybės sveikų tiriamųjų azijiečių ir baltaodžių tiriamųjų organizme. Esketamino vidutinės C_{max} ir AUC_{∞}, kurios susidaro pavartojus vienkartinę 56 mg esketamino dozę, plazmoje buvo maždaug 14 % ir 33 % didesnės tiriamųjų kinų nei baltaodžių tiriamųjų organizme. Tiriamųjų korėjiečių organizme esketamino C_{max} buvo vidutiniškai 10 % mažesnės, o AUC_{∞} –17 % didesnės, palyginti su baltaodžiais tiriamaisiais. Populiacijos farmakokinetikos analizė buvo atlikta, įtraukiant japonų kilmės pacientus, sergančius gydymui atsparia depresija, kartu su sveikais japonų kilmės tiriamaisiais. Remiantis šia analize, vartojant paskirtą dozę, japonų kilmės tiriamųjų organizme esketamino C_{max} ir $AUC_{24\ val.}$ reikšmės kraujo plazmoje buvo maždaug 20 % didesnės, lyginant su neazijiečiais tiriamaisiais. Esketamino vidutinio galutinio pusinės eliminacijos periodo tiriamųjų azijiečių plazmoje ribos buvo nuo 7,1 iki 8,9 valandos, o baltaodžių tiriamųjų – 6,8 valandos.

Lytis ir kūno svoris
Remiantis FK populiacijoje analize, nėra pastebėta reikšmingų esketamino nosies purškalo farmakokinetinių savybių skirtumų dėl lyties ir kūno svorio (nuo > 39 iki 170 kg).

Alerginis rinitas
Vienkartinės 56 mg esketamino nosies purškalo dozės farmakokinetika alerginiu rinitu sergančių tiriamųjų, kurie buvo įkvėpę augalų žiedadulkių, organizme buvo panaši lyginant su sveikais asmenimis.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, neurotoksiškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir galimo kancerogeniškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Ketamino tyrimai su gyvūnais atskleidė neurotoksinį poveikį vystymuisi. Esketamino neurotoksinio poveikio vaisiaus vystymuisi atmesti negalima (žr. 4.6 skyrių).

Genotoksiškumas

Atliekant *Ames* testus su metabolizmo aktyvinimu ir be jo, esketaminas nesukėlė mutageninio poveikio. Esketamino genotoksinis poveikis buvo pastebėtas atrankos mikrobranduolių tyrimuose *in vitro* esant metabolinei aktyvacijai. Vis dėlto, leidžiant esketaminą į veną, kaulų čiulpų mikrobranduolių tyrime su žiurkėmis *in vivo* ir *Comet* tyrime su žiurkių kepenų ląstelėmis *in vivo* esketamino genotoksinės savybės nepasireiškė.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Remiantis į nosį vartojamo ketamino toksinio poveikio embriono ir vaisiaus vystymuisi tyrimų su žiurkėmis duomenimis, nepalankaus poveikio jaunikliams pasireiškus toksiniam poveikiui motininėms patelėms esant iki 6 kartų didesnei ekspozicijai nei žmogui, remiantis AUC rodmenimis, nebuvo. Remiantis į nosį vartojamo ketamino toksinio poveikio embriono ir vaisiaus vystymuisi tyrimų su triušiais duomenimis, buvo pastebėta griaučių apsigimimų ir vaisiaus svorio sumažėjimo, motininei patelei vartojant toksines dozes. Remiantis AUC rodmenimis, ekspozicija triušiams buvo ekspozicijos žmonėms ribose.

Paskelbti tyrimų su gyvūnais (įskaitant primatus) duomenys, jiems duodant dozes, sukeliančias lengvą ir vidutinę anesteziją, rodo, kad anestezinių preparatų vartojimas greito galvos smegenų augimo ar sinaptogenezės laikotarpiu sukelia ląstelių praradimą besivystančiose smegenyse, kas gali būti susiję

su ilgalaikiais kognityviniais sutrikimais. Šių ikiklinikinių tyrimų rezultatų reikšmė žmonėms nežinoma.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Citrinų rūgštis monohidratas
Dinatrio edetatas
Natrio hidroksidas (pH reguliuoti)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

I tipo stiklo flakonas su chlorobutilo guminiu kamščiu. Užpildytas ir užkimštas flakonas yra įdėtas į rankiniu būdu aktyvinamą prietaisą nosies purškalui. Prietaisas išpurškia du išpurškimus.

Kiekvienoje pakuotėje esantis prietaisas yra atskirai įdėtas į užplombuotą lizdinę plokštelę.

Pakuotėje yra 1, 2, 3 ar 6 nosies purškalo prietaisai. Sudėtinėse pakuotėse yra 12 (4 pakuotės po 3) arba 24 (8 pakuotės po 3) nosies purškalo prietaisai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1410/001 (1 purškalo talpyklė)
EU/1/19/1410/002 (2 purškalo talpyklės)
EU/1/19/1410/003 (3 purškalo talpyklės)
EU/1/19/1410/004 (6 purškalo talpyklės)
EU/1/19/1410/005 (24 purškalo talpyklės)

EU/1/19/1410/006 (12 purškalo talpyklių)

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2019 m. gruodžio 18 d.
Paskutinio perregistravimo data 2024 m. rugpjūčio 22 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu.

II PRIEDAS

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas, įsigyjamas pagal specialų receptą (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (EURD sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:
- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš pateikdamas Spravato rinkai kiekvienoje valstybėje narėje (VN), registruotojas privalo suderinti su nacionaline kompetentinga institucija (NKI) **kontroliuojamos prieigos programos (KPP) ir mokomosios medžiagos (MM)** turinį ir formatą, įskaitant komunikacijos priemones, paskirstymo būdus ir bet kokius kitus programos aspektus.

Registruotojas užtikrins, kad kiekvienoje VN, kur Spravato tiekiamas, būtų įdiegta KPP, siekiant užkirsti kelią / sumažinti svarbią nustatytą piktnaudžiavimo vaistiniu preparatu riziką.

Numatyta, kad Spravato vartos pats pacientas tiesiogiai prižiūrint sveikatos priežiūros specialistui (SPS) ir vaistinis preparatas bus išduodamas gydymo įstaigoje, kur bus suvartojamas, kaip sutarta VN lygmeniu, remiantis vietos teisės aktų reikalavimais ir (arba) vietine asmens sveikatos priežiūros sistema. Kai numatomas vartojimas ambulatorinėmis sąlygomis, turi būti pasirenkama tik tokia aplinka, kur pacientas galėtų būti tinkamai stebimas.

Spravato gali sukelti praeinančią sedaciją, disociatyvius ir suvokimo sutrikimus ir (arba) padidinti kraujospūdį. Todėl SPS turi stebėti pacientus vaistinio preparato vartojimo metu ir po kiekvieno

gydymo seanso, įskaitant ir įvertinimą, ar pacientas yra kliniškai stabilus ir pasirengęs išvykti iš gydymo įstaigos. Pacientai, kuriems yra kliniškai reikšminga ar nestabili širdies ir kraujagyslių arba kvėpavimo takų būklė, Spravato turi vartoti įstaigoje, kur yra tinkama gaivinimo įranga ir sveikatos priežiūros specialistai, galintys atlikti kardiopulmoninį gaivinimą.

SPS turi būti pateikta toliau išvardyta MM (ir gautas patvirtinimas apie jos gavimą):

- **Vadovas SPS**, kurio tikslas informuoti apie praeinančias disociatyvumo būkles ir suvokimo sutrikimus, piktnaudžiavimą vaistiniu preparatu, sąmonės sutrikimus ir kraujospūdžio padidėjimą, turi pateikti pakankamai informacijos apie paciento saugumą ir pabrėžti, kad:
  - po Spravato vartojimo visus pacientus reikia atitinkamai stebėti, kol bus nuspręsta, kad jų būklė yra kliniškai stabili ir jie gali išvykti iš sveikatos priežiūros įstaigos;
  - pacientai, kuriems yra kliniškai reikšmingos ar nestabilios širdies ir kraujagyslių arba kvėpavimo takų būklės, Spravato turi vartoti įstaigoje, kur yra tinkama kardiopulmoninės reanimacijos įranga ir personalas, apmokytas atlikti kardiopulmoninį gaivinimą;
  - dėl galimos širdies nepageidaujamų reiškinių pasireiškimo rizikos prieš ir po Spravato vartojimo reikia atidžiai stebėti pacientų kraujospūdį.
- „Sveikatos priežiūros specialisto kontrolinis sąrašas“ (pridėtas prie Vadovo SPS): šios MM tikslas – padėti SPS įvertinti, ar po Spravato vartojimo pacientas gali būti laikomas stabilios būklės ir jam saugu išvykti iš klinikos / įstaigos, kur jis vartojo Spravato.

Pacientams turi būti pateikta toliau išvardyta MM :

- Paciento vadovas, kurio tikslas informuoti apie praeinančių disociatyvumo būklių ir suvokimo sutrikimų, piktnaudžiavimo vaistais, sąmonės sutrikimo ir kraujospūdžio padidėjimo riziką. Šios MM tikslas – yra išsamiai aptarti:
  - kurių nepageidaujamų poveikių tikėtis pavartojus Spravato ir kaip juos sumažinti;
  - piktnaudžiavimo vaistu ir priklausomybės rizikos veiksniai / grupės / požymiai, kurie turi būti reguliariai vertinami ir stebimi;
  - Spravato vartojimo į nosį procedūra, įskaitant pasiruošimą (nevalgymą 2 valandas ir skysčių nevartojimą 30 minučių) bei paciento stebėjimą;

Paciento vadovas taip pat skirtas papildomai atkreipti dėmesį į:

- savarankiško Spravato vartojimo žingsnius tiesiogiai prižiūrint SPS;
- kraujospūdžio stebėjimą prieš ir po Spravato vartojimo;
- priežiūros ir stebėjimo po dozės vartojimo reikalavimai SPS, kol SPS patvirtins, kad paciento būklė yra kliniškai stabili ir jam leidžiama išvykti iš klinikos / įstaigos, kur jis vartojoSpravato;
- Spravato poveikį paciento gebėjimui vairuoti ar valdyti mechanizmus.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ (1 ir 6 nosies purškalo prietaisams)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Spravato 28 mg nosies purškalas (tirpalas)
esketaminum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename nosies purškalo prietaise yra esketamino hidrochlorido, atitinkančio 28 mg esketamino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: citrinų rūgštis monohidratas, dinatrio edetatas, natrio hidroksidas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Nosies purškalas (tirpalas)

1 nosies purškalo prietaisas
6 nosies purškalo prietaisai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti į nosį
Prieš vartojimą nereikia užpildyti ar išbandyti.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1410/001 (1 purškalo talpyklė)
EU/1/19/1410/004 (6 purškalo talpyklės)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

spravato

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ (2 ir 3 nosies purškalo prietaisams)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Spravato 28 mg nosies purškalas (tirpalas)
esketaminum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename nosies purškalo prietaise yra esketamino hidrochlorido, atitinkančio 28 mg esketamino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: citrinų rūgštis monohidratas, dinatrio edetatas, natrio hidroksidas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Nosies purškalas (tirpalas)

2 nosies purškalo prietaisai
3 nosies purškalo prietaisai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti į nosį
Prieš vartojimą nereikia užpildyti ar išbandyti.

56 mg pakuotė = 2 nosies purškalo prietaisai
84 mg pakuotė = 3 nosies purškalo prietaisai

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1410/002 (2 puškalo talpyklės)
EU/1/19/1410/003 (3 puškalo talpyklės)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

spravato

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Spravato 28 mg nosies purškalas (tirpalas)
esketaminum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Janssen-Cilag International NV

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

NOSIES PURŠKALO / PRIETAISO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Spravato 28 mg nosies purškalas (tirpalas)
esketaminum
vartoti į nosį

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

28 mg

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ (3 nosies purškalo prietaisams) KAIP VIDINĖS PAKUOTĖS DALIS / SUDĖTINĖS PAKUOTĖS DALIS (BE MĖLYNOJO LANGELIO)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Spravato 28 mg nosies purškalas (tirpalas)
esketaminum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename nosies purškalo prietaise yra esketamino hidrochlorido, atitinkančio 28 mg esketamino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: citrinų rūgštis monohidratas, dinatrio edetatas, natrio hidroksidas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Nosies purškalas (tirpalas)

3 nosies purškalo prietaisai
Sudėtinės pakuotės dalis, negali būti parduodama atskirai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti į nosį
Prieš vartojimą nereikia užpildyti ar išbandyti.

84 mg pakuotė = 3 nosies purškalo prietaisai

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

spravato

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

SUDĖTINIŲ PAKUOČIŲ KARTONO DĖŽUTĖS 12 NOSIES PURŠKALO PRIETAISŲ (4 pakuotės po 3 nosies purškalo prietaisus) arba 24 NOSIES PURŠKALO PRIETAISAMS (8 pakuotės po 3 nosies purškalo prietaisus), ĮSKAITANT MĖLYNĄJĮ LANGELĮ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Spravato 28 mg nosies purškalas (tirpalas)
esketaminum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename nosies purškalo prietaise yra esketamino hidrochlorido, atitinkančio 28 mg esketamino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: citrinų rūgštis monohidratas, dinatrio edetatas, natrio hidroksidas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Nosies purškalas (tirpalas)

Sudėtinė pakuotė: 24 (8 pakuotės po 3) nosies purškalo prietaisai
Sudėtinė pakuotė: 12 (4 pakuotės po 3) nosies purškalo prietaisų

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti į nosį
Prieš vartojimą nereikia užpildyti ar išbandyti.

84 mg pakuotė = 3 nosies purškalo prietaisai

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1410/005 (8 pakuotės, kurių kiekvienoje yra po 3 purškalo talpykles)
EU/1/19/1410/006 (4 pakuotės, kurių kiekvienoje yra po 3 purškalo talpykles)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Spravato 28 mg nosies purškalas (tirpalas)
esketaminas (*esketaminum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.
- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Spravato ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Spravato
3. Kaip vartoti Spravato
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Spravato
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Spravato ir kam jis vartojamas

Kas yra Spravato
Spravato sudėtyje yra veikliosios medžiagos esketamino. Jis priklauso vaistų, vadinamų antidepresantais, grupei ir buvo Jums skirtas depresijai gydyti.

Kam Spravato vartojamas
Spravato yra skirtas suaugusiesiems mažinti depresijos simptomus, tokius kaip liūdesys, nerimas ar jausmas, kad esi nieko nevertas, miego sutrikimai, apetito pokyčiai, susidomėjimo įprasta veikla praradimas, slopinimo pojūtis. Jis skiriamas kartu su kitu antidepresantu, jeigu Jums jau buvo taikytas gydymas mažiausiai 2 kitais antidepresantais, bet gydymas jais nepadėjo.

Spravato taip pat vartojamas suaugusiesiems greitam depresijos simptomų mažinimui situacijose, kai reikia skubaus gydymo (taip pat žinomo kaip skubi psichiatrinė pagalba).

2. Kas žinotina prieš vartojant Spravato

Spravato vartoti draudžiama
- jeigu yra alergija esketaminui, panašiam anestezijai vartojamam vaistui, vadinamam ketaminu, arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jums kada nors yra buvusios tam tikros būklės, tokios kaip:
  - aneurizma (silpna vieta kraujagyslės sienelėje, kuri praplatėja ar išsipučia),
  - kraujavimas į galvos smegenis;
- jeigu Jums neseniai buvo širdies miokardo infarktas (6 savaičių laikotarpiu).
  Spravato vartojimas gali laikinai padidinti kraujospūdį, dėl kurio esant šioms būklėms, gali kilti sunkių komplikacijų.

Nevartokite Spravato, jeigu kuri nors iš anksčiau paminėtų būklių Jums tinka. Jeigu nesate tikri, prieš vartojant Spravato pasitarkite su gydytoju. Jūsų gydytojas nuspręs, ar galite vartoti šį vaistą.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės
Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Spravato, jeigu Jums:
- yra širdies sutrikimų, kurie nėra tinkamai kontroliuojami, tokių kaip: kraujo tekėjimo širdies kraujagyslėse sutrikimas, dažnai kartu su krūtinės skausmu (pvz., angina), padidėjęs kraujospūdis, širdies vožtuvo liga ar širdies nepakankamumas;

- kada nors buvo sutrikusi kraujotaka galvos smegenyse (insultas);
- kada nors buvo problemų dėl priklausomybės nuo vaistų, receptinių vaistų ar narkotikų;
- kada nors yra buvusi būklė, vadinama psichoze, kai tikite dalykais, kurie nėra tiesa (kliedesiai) arba matote, jaučiate ar girdite dalykus, kurių nėra (haliucinacijos);
- kada nors yra buvusi būklė, vadinama bipoliniu sutrikimu, arba pasireiškė manijos simptomų, kai buvote per daug aktyvus arba per daug susijaudinęs;
- kada nors buvo pernelyg aktyvi skydliaukės veikla, kuri nebuvo tinkamai gydoma (hipertirozė);
- Jums kada nors buvo plaučių sutrikimų, sukeliančių kvėpavimo sunkumus (plaučių nepakankamumas), įskaitant lėtinę obstrukcinę plaučių ligą (LOPL);
- yra miego apnėja ir didelis nutukimas;
- kada nors buvo pagreitėjęs ar sulėtėjęs širdies plakimas, sukeliantis dusulį, stiprų širdies plakimą ar nemalonų pojūtį krūtinėje, jausmą, kad nualpsite, ar alpimą;
- kada nors yra buvę sunkių galvos sužeidimų ar sunkių sutrikimų, paveikiančių galvos smegenis, ypač tokių, kurios padidina spaudimą galvos smegenyse;
- kada nors yra buvę sunkių kepenų sutrikimų.

Jeigu bet kuri iš anksčiau paminėtų būklių Jums tinka arba dėl to nesate tikri, prieš pradėdami vartoti Spravato, pasitarkite su gydytoju. Jūsų gydytojas nuspręs, ar Jums reikia vartoti šį vaistą.

Depresijos pablogėjimas
Nedelsiant kreipkitės į gydytoją ar vykite į artimiausią ligoninę, jeigu bet kuriuo metu Jums atsirado minčių apie savęs žalojimą arba savižudybę.

Jeigu Jums yra depresija, gali būti naudinga pasikalbėti su giminaičiu ar artimu draugu ir paklausti, ar jie nemano, kad Jūsų depresija sunkėja, arba jų pasiteirauti, ar jiems nekelia nerimo Jūsų elgesys. Galite paprašyti jų perskaityti šį pakuotės lapelį.

Kraujospūdis
Spravato po vartojimo gali apie 1–2 val. padidinti kraujospūdį, todėl Jums jį matuos prieš pradedant vartoti Spravato ir pavartojus šio vaisto.

Jeigu prieš pradedant vartoti šį vaistą Jūsų kraujospūdis yra padidėjęs, gydytojas nuspręs, ar pradėti vartoti šį vaistą, ar palaukti, kol kraujospūdis sumažės. Jeigu kraujospūdis padidėjo pavartojus šio vaisto ir liko aukštas ilgiau nei keletą valandų, Jums gali prireikti atlikti kai kuriuos tyrimus.

Šis vaistas po dozės pavartojimo gali laikinai padidinti kraujospūdį. Jūsų kraujospūdis bus matuojamas prieš šio vaisto vartojimą ir jo pavartojus. Jeigu pavartojus šio vaisto Jums pasireiškė skausmas krūtinėje, dusulys, staigus stiprus galvos skausmas, regėjimo pokyčiai ar traukuliai (priepuoliai), nedelsiant kreipkitės į medicinos personalą.

Pasakykite gydytojui, jeigu vartojant Spravato Jums pasireiškė bet kuri iš toliau išvardytų būklių
- Sunkumas sutelkti dėmesį, priimti sprendimus ir mąstyti (taip pat žr. „Vairavimas ir mechanizmų valdymas“ ir „Galimas šalutinis poveikis“). Kiekvieną kartą vartojant šio vaisto ir jo pavartojus, gydytojas patikrins Jūsų būklę ir nuspręs, kaip ilgai Jus reikia stebėti.
- Mieguistumas (sedacija), alpimas, galvos svaigimas, sukimosi pojūtis, nerimas ar savęs, savo minčių, jausmų, erdvės ir laiko nesuvokimas (disociatyvumas), sunkumas kvėpuoti (kvėpavimo slopinimas). Nedelsiant kreipkitės į medicinos personalą, jeigu jaučiate, kad tuoj užmigsite arba prarasite sąmonę.
- Skausmas šlapinimosi metu ar kraujas šlapime – tai gali būti šlapimo pūslės sutrikimų požymiai. Šie sutrikimai gali pasireikšti ilgą laiką vartojant dideles panašaus vaisto (vadinamo ketaminu) dozes.

Jeigu vartojant Spravato Jums pasireiškė kuri nors iš ankščiau išvardytų būklių, apie tai pasakykite gydytojui.

Senyviems pacientams (> 65 metų)
Jeigu esate senyvo amžiaus (> 65 metų), būsite atidžiai stebimi, nes Jums gali būti padidėjusi griuvimo rizika pradedant judėti po vaisto vartojimo.

Vaikams ir paaugliams
Jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams šio vaisto vartoti negalima, nes Spravato nebuvo tirtas su šios amžiaus grupės pacientais gydymui atspariai depresijai gydyti.

Kiti vaistai ir Spravato
Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Spravato vartojimas su tam tikrais vaistais gali sukelti šalutinį poveikį. Ypatingai svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vartojate:
- vaistų nervų sutrikimams ar stipriam skausmui gydyti (pvz., benzodiazepinų, opioidų);
- stimuliantų, vartojamų esant tokioms būklėms kaip narkolepsija, ar vaistų, skirtų hiperaktyvumo ir dėmesio sutrikimui (ADHD) gydyti (pvz., amfetamino, metilfenidato, modafinilio, armodafinilio);
- vaistų, kurie gali padidinti kraujospūdį, tokių kaip skydliaukės hormonai, astmai gydyti skirti vaistai, pvz., ksantino dariniai, vaistai, vartojami sustabdyti kraujavimą po gimdymo (ergometrinas) ir širdies darbą veikiantys vaistai, tokie kaip vazopresinas;
- vaistų, skirtų depresijai arba Parkinsono ligai gydyti, žinomų, kaip monoaminooksidazės inhibitoriai (MAOI) (pvz., tranilcipromino, selegilino, fenelzino).

Spravato vartojimas su maistu, gėrimais ir alkoholiu
Kai kuriems Spravato vartojantiems pacientams gali pasireikšti pykinimas ar vėmimas. Turite vengti valgyti 2 valandas prieš gydymą ir 30 minučių iki šio vaisto vartojimo negerti skysčių. Pasakykite gydytojui, jei vartojate vaistus ar geriate gėrimus, kuriuose yra alkoholio.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis
Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Kontracepcija
Jeigu esate vaisingo amžiaus moteris, gydymo metu turite naudoti veiksmingą kontracepciją. Su gydytoju aptarkite tinkamus kontracepcijos metodus.

Nėštumas
Nevartokite Spravato, jeigu esate nėščia.

Jeigu gydymo Spravato metu pastojote, nedelsiant kreipkitės į gydytoją, kad galėtumėte nuspręsti, ar nutraukti gydymą, ir sužinotumėte apie kitas gydymo galimybes.

Žindymo laikotarpis
Nevartokite Spravato, jeigu žindote kūdikį. Jeigu žindote kūdikį, prieš pradėdama vartoti Spravato pasitarkite su gydytoju. Gydytojas aptars su Jumis, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti vaisto vartojimą. Gydytojas atsižvelgs į žindymo naudą Jums ir vaikui bei gydymo naudą Jums.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas
Spravato gali sukelti mieguistumą, galvos svaigimą ir kitus šalutinius poveikius, kurie laikinai gali paveikti Jūsų gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus, ar užsiimti veikla, reikalaujančia visiško Jūsų budrumo. Pavartoję šio vaisto neužsiimkite šiomis veiklomis iki kitos dienos, kol nebūsite išsimiegoję ir pailsėję.

3. Kaip vartoti Spravato

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Spravato nosies purškalą vartosite patys, prižiūrint gydytojui arba kitam sveikatos priežiūros specialistui gydymo įstaigoje, pvz., gydytojo kabinete ar klinikoje.

Jūsų gydytojas ar kitas sveikatos priežiūros specialistas parodys Jums, kaip naudotis nosies purškalo prietaisu (taip pat žr. „Vartojimo instrukciją“).

Kiek vaisto vartoti
Gydytojas nuspręs, ar Jums reikia 1, 2 ar 3 nosies purškalo prietaisų, ir kaip dažnai turėtumėte atvykti į gydytojo kabinetą ar kliniką suvartoti vaisto.
- Viename nosies purškalo prietaise yra du išpurškimai (po vieną įpurškimą į vieną šnervę).
- Spravato vartojamas du kartus per savaitę pirmąsias 4 savaites.

Jeigu gydymas tęsiamas:
- po pirmųjų 4 savaičių Spravato paprastai vartojamas kartą per savaitę;
- vėliau Spravato paprastai vartojamas kartą per savaitę arba kas 2 savaites.

Vaisto vartojimo metu ir jo pavartojus gydytojas Jus patikrins ir nuspręs, kiek laiko Jus stebėti.

Nosies purškalai
Jeigu Jums reikia purkšti į nosį steroidus ar dekongestantus, venkite vartoti šiuos vaistus valandos laikotarpiu iki gydymo Spravato.

Ką daryti pavartojus per didelę Spravato dozę?
Jūs vartosite šį vaistą gydytojo kabinete ar klinikoje prižiūrint gydytojui, todėl nėra tikėtina, kad jo pavartosite per daug.

Jeigu pavartojote per daug Spravato, Jums gali pasireikšti šalutinis poveikis (žr. „Galimas šalutinis poveikis“).

Nustojus vartoti Spravato
Svarbu, kad Jūs atvyktumėte į visus suplanuotus vizitus, tuomet šis vaistas bus veiksmingas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireiškė bet kuris toliau išvardytas šalutinis poveikis.

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)
- atsiribojimas nuo savęs, savo minčių, jausmų ir Jus supančių dalykų;
- galvos svaigimo pojūtis;
- galvos skausmas;
- mieguistumo pojūtis;
- skonio pojūčio pokyčiai;
- sumažėjęs jautrumas, įskaitant burnos sritį;
- svaigimo pojūtis (svaigulys);
- vėmimas;
- pykinimas;
- padidėjęs kraujospūdis.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)
- nerimo pojūtis;
- ypatingos laimės pojūtis (euforija);
- sumišimo jausmas;
- atsiribojimo nuo realybės pojūtis;
- dirglumas;
- matymas, jautimas, girdėjimas ar užuodimas dalykų, kurių nėra (haliucinacijos);
- susijaudinimo pojūtis;

- matymas, girdėjimas ar jautimas ne taip, kaip yra iš tikrųjų (kažkas yra ne taip, kaip turėtų būti);
- panikos priepuoliai;
- laiko suvokimo pokytis;
- neįprastas pojūtis burnoje (dilgčiojimo ar ropojimo pojūtis);
- raumenų drebulys;
- mąstymo problemos;
- didelis mieguistumas ir energijos stygius;
- sunkumas kalbėti;
- sunkumas sutelkti dėmesį;
- neryškus matymas;
- nuolatinis skambėjimas ausyse (spengimas ausyse);
- padidėjęs jautrumas triukšmui ar garsams;
- greitas širdies plakimas;
- padidėjęs kraujospūdis;
- nemalonus jausmas nosyje;
- gerklės sudirgimas;
- gerklės skausmas;
- nosies sausumas, įskaitant sausus šašus nosyje;
- niežėjimas nosyje;
- susilpnėję pojūčiai ar jautrumas burnoje;
- sausa burna;
- pernelyg gausus prakaitavimas;
- dažnas noras šlapintis;
- skausmas šlapinantis;
- staigus poreikis šlapintis;
- bloga savijauta;
- apgirtimo jausmas;
- silpnumo pojūtis;
- verkimas;
- kūno temperatūros pokyčių jutimas.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)
- sulėtėjęs mąstymas, kalbėjimas ir fiziniai judesiai;
- emocinis išgyvenimas;
- nerimastingumo ar įtampos jausmas;
- greiti akių judesiai, kurių negalite kontroliuoti;
- hiperaktyvumas;
- padidėjęs seilėtekis;
- šaltas prakaitas;
- vaikščiojimo sutrikimai;
- sumažėjęs kraujospūdis;
- retas širdies ritmas.

Reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)
- sunkumas kvėpuoti (kvėpavimo slopinimas);
- traukuliai.

Pranešimas apie šalutinį poveikį
Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Spravato

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Spravato sudėtis
- Veiklioji medžiaga yra esketaminas.
  Kiekvieno nosies purškalo prietaise yra esketamino hidrochlorido, atitinkančio 28 mg esketamino.

- Pagalbinės medžiagos yra:

  Citrinų rūgštis monohidratas
  Dinatrio edetatas
  Natrio hidroksidas (pH reguliuoti)
  Injekcinis vanduo.

Spravato išvaizda ir kiekis pakuotėje
Spravato yra nosies purškalas (tirpalas). Šis vaistas yra skaidrus, bespalvis tirpalas, tiekiamas vienkartinio naudojimo nosies purškalo prietaise.

Spravato yra tiekiamas pakuotėmis, kuriose yra 1, 2, 3 ar 6 nosies purškalo prietaisai ir sudėtinėmis pakuotėmis, kuriose yra 12 (4 pakuotės po 3) arba 24 (8 pakuotės po 3) nosies purškalo prietaisai.

Kiekvienas nosies purškalo prietaisas yra atskirai įdėtas į užplombuotą lizdinę plokštelę.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

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

Gamintojas
Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

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

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

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

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

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

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

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

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

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

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

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

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

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

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

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

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

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

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

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

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

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams

Vartojimo instrukcija
SPRAVATO
(esketaminas)
Nosies purškalo prietaisas

Prietaise yra 28 mg

Kiekviename nosies purškalo prietaise yra du išpurškimai,
kuriuose yra 28 mg esketamino.

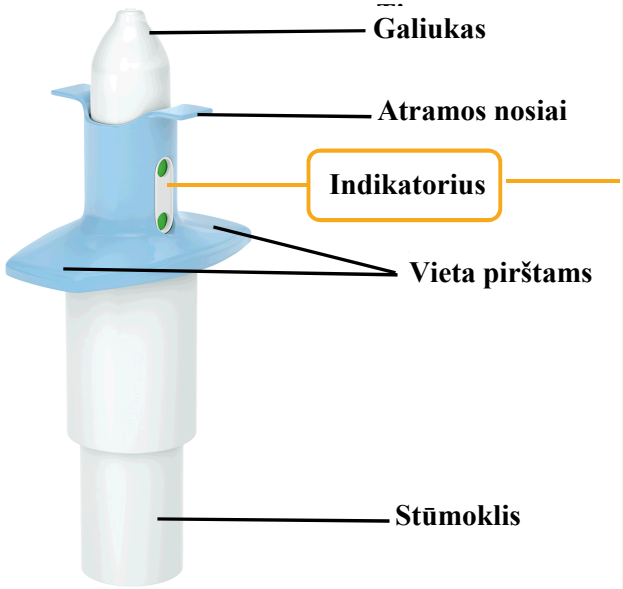
Svarbu

Šis prietaisas yra skirtas vartoti pacientui, **prižiūrint sveikatos priežiūros specialistui.** Prieš mokydami ir prižiūrėdami pacientą, perskaitykite šią vartojimo instrukciją.

Reikia pagalbos?

Norėdami gauti daugiau informacijos ar pasidalyti savo atsiliepimais, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą, kurio kontaktinę informaciją rasite pakuotės lapelyje.

Nosies purškalo prietaisas

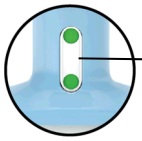


Kiekviename nosies purškalo prietaise yra 28 mg esketamino dviejuose išpurškimuose.

Indikatorius

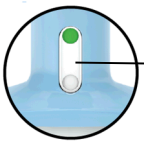
Viename purškalo prietaise yra 2 išpurškimai (po 1 įpurškimą į vieną nosies šnervę)

2 žali taškai (0 mg išpurkšta)



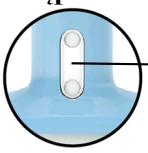
Pilnas prietaisas

1 žalias taškas



Vienas įpurškimas atliktas

Nėra žalių taškų
Du įpurškimai (28 mg) atlikti

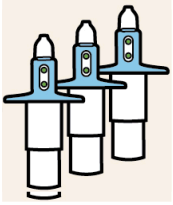


Tuščias prietaisas

1 žingsnis **Pasiruošimas**

Tik prieš pirmojo prietaiso naudojimą:

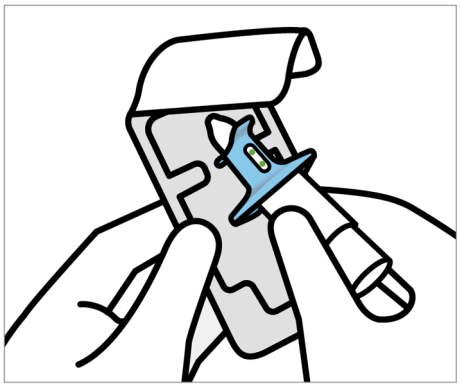
Pasakykite pacientui išsipūsti nosį **tik prieš pirmojo prietaiso naudojimą**.



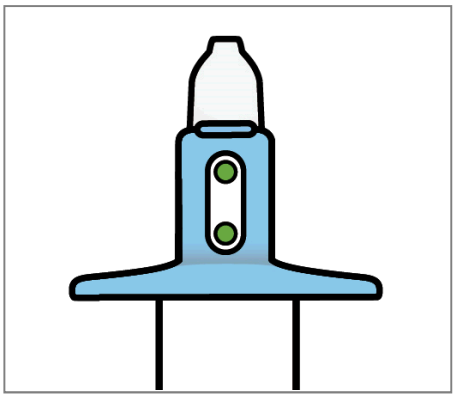
Paimkite reikiamą kiekį prietaisų.

28 mg = 1 prietaisas
56 mg = 2 prietaisai
84 mg = 3 prietaisai

2 žingsnis Prietaiso paruošimas

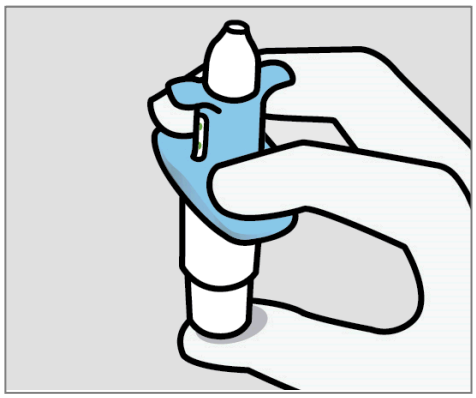


- Patikrinkite tinkamumo laiką („EXP“). Jeigu tinkamumo laikas pasibaigęs, paimkite naują prietaisą.
- Atlupkite lizdinę plokštelę ir išimkite prietaisą.



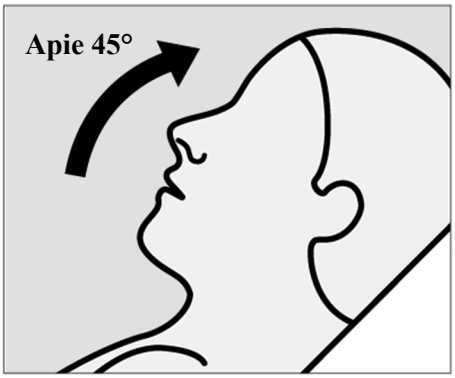
- **Prietaiso užtaisyti nereikia.** Dėl to bus prarastas vaistas.
- Patikrinkite, ar indikatorius rodo **2 žalius taškus**. Jeigu nerodo, prietaisą išmeskite ir paimkite naują.
- Perduokite prietaisą pacientui.

3 žingsnis Paciento paruošimas



Liepkite pacientui:

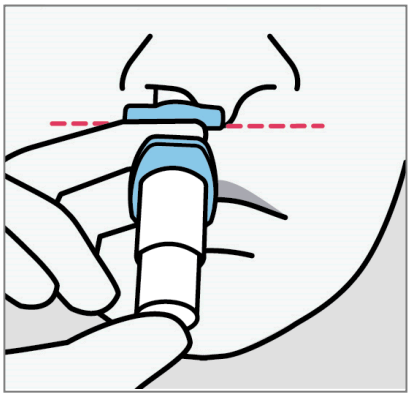
- Laikyti prietaisą, kaip parodyta, švelniai uždėjus nykštį ant stūmoklio.
- Stūmoklio **nespausti**.



Liepkite pacientui:

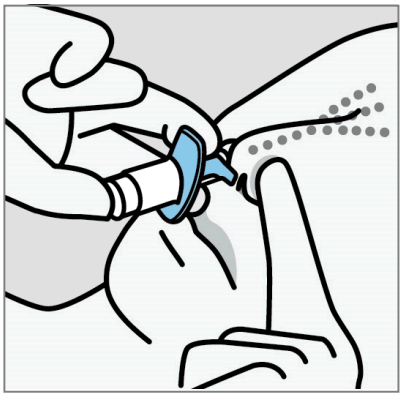
- Purkšti vaistą atlošus galvą maždaug **45 laipsnių kampu,** kad vaistas neišbėgtų iš nosies.

4 žingsnis Pacientas purškia vieną kartą į kiekvieną šnervę



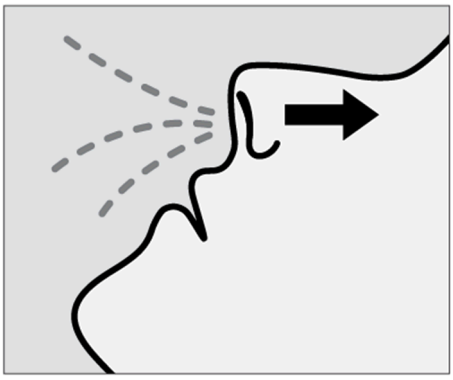
Liepkite pacientui:

- Tiesiai įkišti antgalį į **pirmąją šnervę**.
- Nosies atramos turi **liesti odą tarp šnervių**.



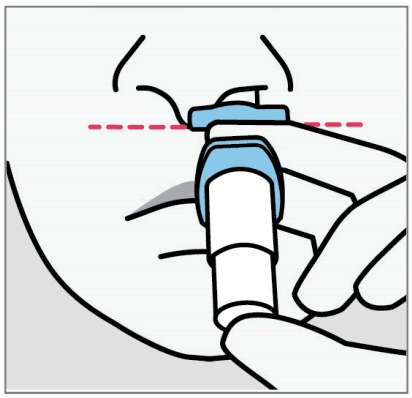
Liepkite pacientui:

- Užspausti kitą šnervę.
- **Įkvėpti per nosį** spaudžiant stūmoklį iki galo.



Liepkite pacientui:

- Po įpurškimo **švelniai įtraukti oro į nosį**, kad vaistas liktų nosyje.

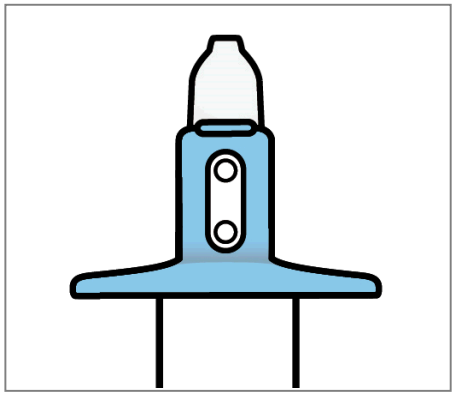


Liepkite pacientui:

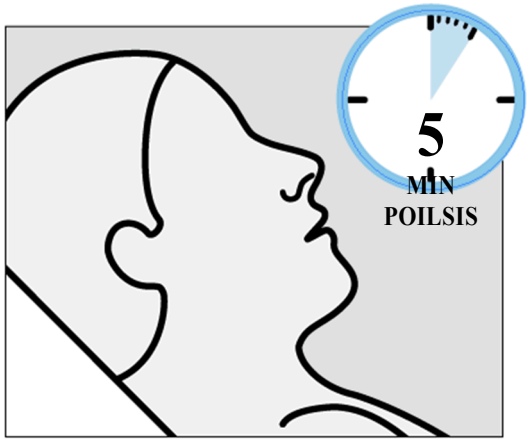
- Paimti prietaisą į kitą ranką, įkišti **galiuką į kitą šnervę**.
- Antram įpurškimui pakartoti 4 žingsnį.

5 žingsnis

Įsitikinkite, kad vaistas suvartotas ir liepkite pacientui ilsėtis



- Paimkite iš paciento prietaisą.
- Patikrinkite, ar indikatorius **nerodo žalių taškų**. Jeigu matote žalią tašką, tuomet pacientui reikia vėl purkšti į antrą šnervę.
- Vėl patikrinkite indikatorių, kad įsitikintumėte, jog prietaisas yra tuščias.

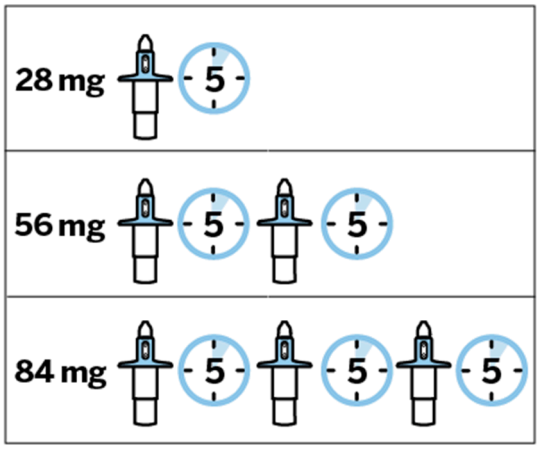


Liepkite pacientui:

- Pailsėti patogioje padėtyje (geriausia – pusiau gulomis) **5 minutes po kiekvieno prietaiso panaudojimo**.
- Jei skystis laša iš nosies, nusausinti jį servetėle.

  Nepūsti nosies.

Kitas prietaisas (jei reikia)



- **Pakartokite 2-5 žingsnius,** jeigu reikia naudoti daugiau nei vieną prietaisą.

SVARBU: įsitikinkite, kad **po kiekvieno prietaiso naudojimo** pacientas **palaukė 5 minutes**, kad vaistas galėtų susigerti.

Išmetimas

Laikantis vietinių reikalavimų, panaudotą (-us) prietaisą (-us) išmeskite.

Peržiūrėta: {MMMM mėnuo}

IV PRIEDAS

MOKSLINĖS IŠVADOS IR REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO (-Ų) SĄLYGŲ KEITIMO PAGRINDAS

Mokslinės išvados

Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (*PRAC*), atsižvelgdamas į *PRAC* parengtą esketamino periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (PASP) vertinimo ataskaitą, padarė toliau išdėstytas mokslines išvadas.

Atsižvelgiant į iš klinikinio (-ų) tyrimo (-ų) ir spontaninių pranešimų turimus duomenis apie bradikardiją ir traukulius, įskaitant glaudžiai laiko prasme susijusius, vaistinio preparato vartojimą nutraukus išnykusius ir atnaujinus vartojimą vėl pasikartojusius atvejus bei atsižvelgiant į tikėtiną veikimo mechanizmą, *PRAC* mano, kad yra bent jau pagrįsta priežastinio ryšio tarp esketamino (vartojamo į nosį) ir bradikardijos bei traukulių galimybė. *PRAC* nusprendė, kad atitinkamai turi būti atnaujinti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra esketamino (vartojamo į nosį), informaciniai dokumentai.

Peržiūrėjęs *PRAC* rekomendaciją, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (*CHMP*) pritaria *PRAC* bendrosioms išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta ši rekomendacija.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl esketamino, *CHMP* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra esketamino, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CHMP rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.