

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Spravato 28 mg deguna aerosols, šķīdums

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra deguna aerosola ierīce satur esketamīna hidrohlorīdu, kas atbilst 28 mg esketamīna (*esketaminum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Deguna aerosols, šķīdums.

Dzidrs, bezkrāsains ūdens šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Spravato kombinācijā ar SSAI vai SNAI ir paredzēts pieaugušajiem ar pret terapiju rezistentiem depresīviem traucējumiem, kuriem pašreizējā vidēji smagā vai smagā depresijas epizodē nav bijusi atbildes reakcija uz ārstēšanu ar vismaz diviem dažādiem antidepresantiem.

Spravato, lietojot vienlaicīgi ar perorālajiem antidepresantiem, ir indicēts akūtai īslaicīgai terapijai, lai psihiatriski neatliekamā stāvoklī pēc klīniska lēmuma strauji mazinātu depresijas simptomus pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu depresijas epizodi.

Informāciju par pētītajām populācijām skatīt 5.1. apakšpunktā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Lēmums par šo zāļu parakstīšanu jāpieņem psihiatram.

Paredzēts, ka pacients tās lietos pats tiešā veselības aprūpes speciālista uzraudzībā.

Terapijas sesija ietver intranazālu ievadīšanu un pēcievadīšanas novērošanas periodu. Gan ievadīšanai, gan novērošanai pēc zāļu ievadīšanas jānotiek atbilstošos klīniskos apstākļos.

Izmeklēšana pirms ārstēšanas

Pirms Spravato lietošanas sākšanas jānosaka pacienta asinsspiediens.

Ja sākotnējais asinsspiediens ir paaugstināts, jāapsver īslaicīgas asinsspiediena vēl vairāk izteiktas paaugstināšanās radītā riska un lietošanas radītā ieguvuma attiecība (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja asinsspiediena vai intrakraniālā spiediena paaugstināšanās rada nopietnu risku, šo zāļu lietošana nav atļauta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Attiecībā uz pacientiem, kuriem ir klīniski nozīmīgas vai nestabilas kardiovaskulāras vai ar elpošanas sistēmu saistītas patoloģijas, jāievēro papildu piesardzība. Šādiem pacientiem šīs zāles jālieto apstākļos, kad ir pieejamas atbilstošas reanimācijas iekārtas un kardiopulmonālas reanimācijas pasākumiem apmācīti veselības aprūpes speciālisti (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Novērošana pēc zāļu lietošanas

Aptuveni 40 minūtes pēc Spravato lietošanas vēlreiz jānosaka asinsspiediens, un vēlāk tas jādara atkarībā no klīniskas nepieciešamības (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Sedācijas, disociācijas un asinsspiediena paaugstināšanās iespējamības dēļ pacienti veselības aprūpes speciālistiem jāuzrauga, līdz pacients uzskatāms par klīniski stabilu un gatavu atstāt veselības aprūpes iestādi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas

Pret terapiju rezistentā depresija

Ieteikumi par devu pret terapiju rezistentas depresijas ārstēšanai ir sniegti 1. un 2. tabulā (≥ 65 g.v. pieaugušajiem). Ieteicams uzturēt devu, kuru pacients saņem indukcijas fāzes noslēgumā, pārejot uz balstterapiju. Deva jāpielāgo, ņemot vērā iepriekš lietotās devas efektivitāti un panesamību. Balstterapijas posmā deva jānosaka individuāli, un šīs zāles jālieto cik reti vien iespējams, lai uzturētu remisiju/atbildes reakciju.

1. tabula. Spravato ieteicamā deva < 65 gadus veciem pieaugušajiem, kuriem ir pret terapiju rezistentā depresija

Indukcijas fāze	Balstterapijas posms
<u>1.-4. nedēļa</u> 1. dienas sākumdeva: 56 mg Turpmākās devas: 56 mg vai 84 mg divreiz nedēļā	<u>5.-8. nedēļa</u> 56 mg vai 84 mg vienreiz nedēļā <u>Sākot no 9. nedēļas</u> 56 mg vai 84 mg ik pēc 2 nedēļām vai vienreiz nedēļā
Lai noteiktu, vai terapija jāturpina, indukcijas fāzes beigās jānovērtē pierādījumi par terapeitisko ieguvumu.	Periodiski atkārtoti jānovērtē nepieciešamība turpināt terapiju.

2. tabula. Spravato ieteicamā deva ≥ 65 gadus veciem pieaugušajiem, kuriem ir pret terapiju rezistentā depresija

Indukcijas fāze	Balstterapijas posms
<u>1.-4. nedēļa</u> 1. dienas sākumdeva: 28 mg Turpmākās devas: 28 mg, 56 mg vai 84 mg divreiz nedēļā, deva vienmēr jāmaina, palielinot ik pa 28 mg	<u>5.-8. nedēļa</u> 28 mg, 56 mg vai 84 mg vienreiz nedēļā, deva vienmēr jāmaina, palielinot ik pa 28 mg <u>Sākot no 9. nedēļas</u> 28 mg, 56 mg vai 84 mg reizi divās nedēļās vai vienreiz nedēļā, deva vienmēr jāmaina, palielinot ik pa 28 mg
Lai noteiktu, vai terapija jāturpina, indukcijas fāzes beigās jānovērtē pierādījumi par terapeitisko ieguvumu.	Periodiski atkārtoti jānovērtē nepieciešamība turpināt terapiju.

Pēc tam, kad depresijas simptomi ir mazinājušies, terapiju ieteicams turpināt vismaz 6 mēnešus.

Akūta īslaicīga terapija depresijas izraisīta psihiatriski neatliekama stāvokļa ārstēšanai

Pieaugušiem pacientiem līdz 65 gadu vecumam ieteicamā deva ir 84 mg divreiz nedēļā četras nedēļas. Ņemot vērā panesamību, devu var samazināt līdz 56 mg. Pēc četrām Spravato lietošanas nedēļām atkarībā no klīniskā lēmuma jāturpina ārstēšana ar perorālajiem antidepresantiem (AD).

Šādiem pacientiem ārstēšanai ar Spravato jābūt visaptverošas klīniskās aprūpes plāna daļai.

Ieteikumi par uztura un dzērienu lietošanu pirms zāļu ievadīšanas

Tā kā dažiem pacientiem pēc šo zāļu ievadīšanas var būt slikta dūša un vemšana, viņiem jāiesaka neēst vismaz 2 stundas pirms zāļu ievadīšanas un nedzert šķidrumu vismaz 30 minūtes pirms zāļu ievadīšanas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Intranazālie kortikosteroīdi vai intranazālie dekonģestanti

Pacientiem, kuriem nepieciešams intranazāls kortikosteroīds vai intranazāls dekonģestants, jāiesaka zāļu lietošanas dienā nelietot šīs zāles 1 stundu pirms ievadīšanas.

Izlaists(-i) terapijas seanss(-i)

Pacientiem, kuri izlaiduši vienu vai vairākus terapijas seansus pirmajās četrās ārstēšanas nedēļās, jāturpina nozīmētā devu shēma.

Pacientiem, kuriem ir pret terapiju rezistentas depresijas, kuri vienu vai vairākus terapijas seansus ir izlaiduši balstterapijas fāzē un kuriem ir pastiprinājušies depresijas simptomi, atbilstoši klīniskajam vērtējumam jāapsver atgriešanās pie iepriekš izmantotās devu shēmas (skatīt 1. un 2. tabulu).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki (65 gadus veci un vecāki)

Gados vecākiem pacientiem Spravato sākumdeva pret terapiju rezistentas depresijas ārstēšanai ir 28 mg esketamīna (1. diena, sākumdeva, skatīt 2. tabulu iepriekš). Nākamās devas jāpalielina ik pa 28 mg līdz 56 mg vai 84 mg, ņemot vērā efektivitāti un panesamību.

Spravato lietošana akūtai īslaicīgai terapijai depresijas izraisīta psihiatriski neatliekama stāvokļa ārstēšanai gados vecākiem pacientiem nav pētīta.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem (A pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) vai vidēji smagiem (B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Tomēr maksimālā deva 84 mg pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem jālieto piesardzīgi.

Spravato iedarbība pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) nav pētīta. Lietošana šajā populācijā nav ieteicama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Pacienti, kuriem veic dialīzi, netika pētīti.

Pediatriskā populācija

Spravato drošums un efektivitāte, lietojot 17 gadus veciem un jaunākiem pediatriskiem pacientiem, nav pierādīta. Spravato nav piemērots lietošanai bērniem līdz 7 gadu vecumam.

Lietošanas veids

Šīs zāles ir paredzētas tikai intranazālai lietošanai. Deguna aerosols ir vienreiz lietojama ierīce, kas ar diviem izsmidzinājumiem piegādā pavisam 28 mg esketamīna (viens izsmidzinājums katrā nāsī). Lai novērstu zāļu zudumu, ierīce pirms lietošanas nav speciāli jā sagatavo. Paredzēts, ka šīs zāles lietoš pacientiem veselības aprūpes speciālista uzraudzībā, izmantojot 1 ierīci (28 mg devai), 2 ierīces (56 mg devai) vai 3 ierīces (84 mg devai) ar vismaz 5 minūtes ilgu starplaiku starp katras ierīces lietošanu.

Šķaudīšana pēc zāļu ievadīšanas

Ja tūlīt pēc zāļu ievadīšanas ir bijis jāšķauda, aizstājierīci nedrīkst izmantot.

Divu secīgu devu iesmidzināšana vienā nāsī

Ja zāles ievadītas vienā un tajā pašā nāsī, aizstājierīci nedrīkst izmantot.

Lietošana nav jāpārtrauc, pakāpeniski samazinot devu; pamatojoties uz klīnisko pētījumu datiem, atcelšanas simptomu risks ir zems.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, ketamīnu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Pacienti, kuriem asinsspiediena vai intrakraniālā spiediena paaugstināšanās rada nopietnu risku (skatīt 4.8. apakšpunktu).
 - Pacienti, kuriem ir ar aneirismu veidošanos saistīta asinsvadu slimība (tai skaitā intrakraniālo, krūšu vai vēdera aortas vai perifēro artēriju slimība).
 - Pacienti, kuriem anamnēzē ir intracerebrāla asiņošana.
 - Nesen (pēdējās sešās nedēļās) bijis kardiovaskulāras patoloģijas, arī miokarda infarkta (MI), gadījums.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pašnāvība/domas par pašnāvību vai klīniskā stāvokļa pasliktināšanās

Esketamīna efektivitāte, novēršot pašnāvību vai mazinot domas par pašnāvību vai pašnāvniecisku uzvedību, nav pierādīta (skatīt 5.1. apakšpunktu). Esketamīna lietošana neizslēdz klīniski nepieciešamas stacionēšanas nepieciešamību pat tad, ja pēc pirmās esketamīna devas saņemšanas pacienta stāvoklis ir uzlabojies.

Šo zāļu lietošanas laikā pacienti rūpīgi jāuzrauga (tas īpaši attiecas uz pacientiem ar augstu risku, agrīnajām terapijas stadijām un laiku pēc devas maiņas). Pacienti (un viņu aprūpētāji) jābrīdina par nepieciešamību ievērot jebkādu klīniskā stāvokļa pasliktināšanos, pašnāvniecisku uzvedību vai domas par pašnāvību un neparastas uzvedības pārmaiņas, kā arī par nepieciešamību minēto simptomu gadījumā nekavējoties lūgt medicīnisku palīdzību.

Depresija ir saistīta ar paaugstinātu pašnāvniecisku domu, pašsākropļošanās tieksmju un pašnāvības (arī to mēģinājumu) risku. Šis risks saglabājas līdz būtiskai remisijai, tādēļ pacienti stingri jāuzrauga. Parastā klīniskā pieredze liecina, ka agrīnajās atveseļošanās stadijās pašnāvības risks var paaugstināties.

Zināms, ka pacienti, kuriem anamnēzē ir pašnāvības mēģinājumi, kā arī pacienti ar spēcīgi izteiktām suicidālām idejām pirms terapijas sākuma ir pakļauti augstākam pašnāvniecisku domu un pašnāvības mēģinājumu riskam un terapijas laikā ir rūpīgi jānovēro.

Neiropsihiatriski un motori traucējumi

Ziņots, ka esketamīns klīnisko pētījumu laikā izraisīja miegainību, sedāciju, disociatīvus simptomus, uztveres traucējumus, reiboni, vertigo un trauksmi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šie efekti var izraisīt uzmanības, spriestspējas, domāšanas, reakcijas ātruma un motoro spēju traucējumus. Katrā terapijas seansā pacientiem jāatrodas veselības aprūpes speciālista uzraudzībā, lai varētu noteikt, kad, pamatojoties uz klīnisko vērtējumu, pacienta stāvoklis ir uzskatāms par stabilu (skatīt 4.7. apakšpunktu).

Elpošanas nomākums

Lietojot lielas devas pēc tam, kad anestēzijai intravenozi strauji injicēts esketamīns vai ketamīns, iespējams elpošanas nomākums. Retos gadījumos ziņots par dziļu sedāciju. Lietojot esketamīnu vienlaicīgi ar CNS nomācošiem līdzekļiem, var palielināties sedācijas risks (skatīt 4.5. apakšpunktu). Pēcregistrācijas periodā tika novēroti reti elpošanas nomākuma gadījumi. Visvairāk par šādiem gadījumiem tika ziņots pēc tam, kad esketamīns tika lietots kombinācijā ar CNS nomācošiem līdzekļiem un/vai pacientiem ar blakusslimībām, piemēram, aptaukošanos, trauksmi, kardiovaskulārām un elpošanas orgānu slimībām. Šie notikumi bija īslaicīgi, un beidzās pēc

verbālas/taktilas stimulēšanas vai papildu skābekļa piegādes. Stingri jānovēro, vai nerodas sedācija un elpošanas nomākums.

Ietekme uz asinsspiedienu

Esketamīns var izraisīt īslaicīgu sistoliskā un/vai diastoliskā asinsspiediena paaugstināšanos, kas maksimumu sasniedz aptuveni 40 minūtes pēc zāļu lietošanas un saglabājas aptuveni 1-2 stundas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pēc jebkuras ārstēšanas sesijas var būtiski paaugstināties asinsspiediens. Esketamīns ir kontrindicēts pacientiem, kuriem asinsspiediena vai intrakraniālā spiediena paaugstināšanās rada nopietnu risku (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pirms esketamīna ordinēšanas pacienti, kuriem ir citas kardiovaskulāras un cerebrovaskulāras patoloģijas, rūpīgi jāizmeklē, vai iespējamais esketamīna radītais ieguvums atsver iespējamo risku.

Pacientiem, kuriem pirms zāļu lietošanas ir konstatēts paaugstināts asinsspiediens (parasti $>140/90$ mmHg <65 gadus veciem pacientiem un $>150/90$ mmHg ≤ 65 gadus veciem pacientiem), pirms ārstēšanas ar esketamīnu uzsākšanas jāpielāgo dzīvesveids un/vai farmakoterapija, lai pazeminātu asinsspiedienu. Ja pirms esketamīna lietošanas ir paaugstināts asinsspiediens, pieņemot lēmumu par esketamīna lietošanas atlikšanu, jāņem vērā ieguvuma un riska attiecība konkrētiem pacientiem.

Pēc devas lietošanas jākontrolē asinsspiediens. Asinsspiediens jāmēra aptuveni 40 minūtes pēc devas lietošanas un turpmāk atbilstoši klīniskajai nepieciešamībai, līdz tas pazeminās. Ja asinsspiediens saglabājas paaugstināts ilgstoši, nekavējoties jālūdz palīdzība ārstiem, kuriem ir pieredze asinsspiediena ārstēšanā. Pacientiem, kuriem rodas hipertensīvās krīzes simptomi, nekavējoties jānodrošina neatliekamā palīdzība.

Pacienti, kuriem ir klīniski nozīmīgas vai nestabilas kardiovaskulāras vai ar elpošanas sistēmu saistītas patoloģijas

Pacientiem, kuriem ir klīniski nozīmīgas vai nestabilas kardiovaskulāras vai ar elpošanas sistēmu saistītas patoloģijas, ārstēšanu ar esketamīnu atļauts sākt tikai tad, ja ieguvums atsver risku. Šādiem pacientiem esketamīns jālieto apstākļos, kad ir pieejamas atbilstošas reanimācijas iekārtas un kardiopulmonālas reanimācijas pasākumiem apmācīti veselības aprūpes speciālisti. Patoloģiju, kas jāņem vērā, piemēri ir šādi (bet ne tikai minētie):

- būtiska plaušu mazspēja, arī HOPS;
- miega apnoja kopā ar slimīgu aptaukošanos ($\text{KMI} \geq 35$);
- nekontrolēta bradikārija vai tahikārija, kas izraisa hemodinamikas nestabilitāti;
- MI anamnēzē. Šādiem pacientiem jābūt klīniski stabiliem, un pirms zāļu lietošanas viņiem nav pieļaujami ar sirdi saistīti simptomi;
- saistībā ar hemodinamisku būtisku sirds vārstuļu slimību vai 3.–4. pakāpes sirds mazspēja (pēc NYHA klasifikācijas).

Zāļu ļaunprātīga lietošana, atkarība, abstinence

Indivīdiem, kuriem anamnēzē ir zāļu ļaunprātīga lietošana vai atkarība, var būt lielāks esketamīna ļaunprātīgas un nepareizas lietošanas risks.

Pirms esketamīna parakstīšanas katram pacientam jānovērtē ļaunprātīgas un nepareizas lietošanas risks un jānovēro, vai pacientiem, kuri saņem esketamīnu, terapijas laikā neveidojas uzvedība vai traucējumi, kas liecina par ļaunprātīgu vai nepareizu zāļu lietošanu, tai skaitā ar zāļu meklēšanu saistīta uzvedība.

Ziņots par atkarību un pieraduma veidošanos, lietojot ketamīnu ilgstoši. Indivīdiem, kuriem bija atkarība no ketamīna, pēc ketamīna lietošanas pārtraukšanas ziņots par tādiem abstinences simptomiem kā spēcīga vēlme pēc šīm zālēm, trauksme, trīce, svīšana un sirdsklauves.

Ziņots par ketamīna, arketamīna un esketamīna racēmiskā maisījuma, ļaunprātīgu lietošanu. Esketamīna ļaunprātīgas lietošanas, nepareizas lietošanas un nodošanas citiem risks ir samazināts līdz

minimumam, jo zāļu lietošana notiek veselības aprūpes speciālista tiešā uzraudzībā. Spravato satur esketamīnu un var tikt lietots ļaunprātīgi vai nodots citiem.

Citas riskam pakļautās populācijas

Pacientiem, kuriem ir turpmāk minētie traucējumi, Spravato jālieto piesardzīgi. Šie pacienti pirms Spravato parakstīšanas rūpīgi jānovērtē, un terapiju drīkst sākt tikai tad, ja ieguvums pārsniedz risku:

- psihoze pašlaik vai anamnēzē;
- mānija vai bipolāri traucējumi pašlaik vai anamnēzē;
- nepietiekami ārstēta hipertireoze;
- anamnēzē galvas smadzeņu trauma, hipertensīva encefalopātija, intratekāla terapija ar ventrikulāriem šuntiem vai jebkāds cits traucējums, kas saistīts ar intrakraniālā spiediena paaugstināšanos.

Gados vecāki pacienti (65 gadus veci un vecāki)

Ar Spravato ārstētiem gados vecākiem pacientiem pēc kustību spējas atgūšanas ir lielāks kritienu risks, tādēļ šādi pacienti rūpīgi jāuzrauga.

Smagi aknu darbības traucējumi

Tā kā paredzama kopējās iedarbības pastiprināšanās un nav klīniskās pieredzes, Spravato nav ieteicams lietot pacientiem, kuriem ir C pakāpes pēc *Child-Pugh* klasifikācijas (smagi) aknu darbības traucējumi.

Lietojot ketamīnu ilgstoši, ziņots par hepatotoksicitāti, tādēļ nevar izslēgt šādas ietekmes iespējamību ilgstošas Spravato lietošanas gadījumā. Ilgtermiņa klīniskajā pētījumā ar pacientiem, kuri tika ārstēti kopā vidēji 42,9 mēnešus (līdz 79 mēnešiem), pierādījumi par hepatotoksicitāti netika iegūti.

Ar urīnceļiem saistīti simptomi

Saistībā ar Spravato lietošanu ziņots par simptomiem urīnceļos un urīnpūslī (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ārstēšanas laikā ieteicama uzraudzība attiecībā uz simptomiem urīnceļos un urīnpūslī, un, ja simptomi rodas, pacienti jānosūta pie attiecīga veselības aprūpes sniedzēja.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Lietojot Spravato vienlaicīgi ar CNS nomācošiem līdzekļiem (piemēram, benzodiazepīniem, opioīdiem, alkoholu), var pastiprināties sedācija, tādēļ pacients stingri jāuzrauga.

Lietojot Spravato vienlaicīgi ar psihostimulējošiem līdzekļiem (piemēram, amfetamīniem, metilfenidātu, modafinilu, armodafinilu) vai citām zālēm, kuras var paaugstināt asinsspiedienu (piemēram, ksantīna atvasinājumiem, ergometrīnu, vairogdziedzera hormoniem, vazopresīnu vai MAOI, piemēram, tranilcipromīnu, selegilīnu, fenelzīnu), stingri jākontrolē asinsspiediens.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Spravato nav ieteicams lietot grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras nelieto kontracepciju.

Grūtniecība

Datu par esketamīna lietošanu grūtniecēm nav, vai tie ir ierobežoti. Dzīvniekiem veiktie pētījumi liecina, ka ketamīns, arketamīna un esketamīna racēmiskais maisījums, izraisa neirotoksicitāti

attīstības stadijā esošiem augļiem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nevar izslēgt, ka līdzīgs risks var rasties, lietojot esketamīnu.

Ja sievietei iestājas grūtniecība Spravato lietošanas laikā, terapija jāpārtrauc un paciente pēc iespējas ātrāk jākonsultē par iespējamo risku auglim un klīniskām/terapeitiskām iespējām.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai esketamīns izdalās cilvēka pienā. Par dzīvniekiem pieejamie dati liecina par esketamīna izdalīšanos pienā. Risku ar krūti barotam bērnam nevar izslēgt. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt terapiju ar Spravato/atturēties no tās jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Dzīvniekiem veiktie pētījumi liecināja, ka esketamīns nerada nelabvēlīgu ietekmi uz fertilitāti un reproduktīvām spējām.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Spravato būtiski ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Klīniskajos pētījumos ziņots, ka Spravato izraisa miegainību, sedāciju, disociatīvus simptomus, uztveres traucējumus, reiboni, vertigo un trauksmi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms Spravato lietošanas pacientiem jānorāda, ka potenciāli bīstamas darbības, kuru veikšanai nepieciešama pilnīga garīga modrība un motoriska koordinācija, piemēram, transportlīdzekļa vadīšana vai mehānismu apkalpošana, viņi drīkst veikt tikai nākamajā dienā pēc izgulēšanās (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Ar Spravato ārstētiem pacientiem biežāk novērotās nevēlamās blakusparādības bija reibonis (31%), disociācija (27%), slikta dūša (27%), galvassāpes (23%), miegainība (18%), disgeizija (18%), vertigo (16%), hipestēzija (11%), vemšana (11%) un paaugstināts asinsspiediens (10%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots, lietojot esketamīnu, ir norādītas 3. tabulā. Orgānu sistēmu klasifikācijas ietvaros nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas atbilstoši biežuma kategorijām, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\leq 1/10$), bieži ($\leq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\leq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\leq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

3. tabula. Nevēlamo blakusparādību saraksts

Orgānu sistēmu klasifikācija	Zāļu nevēlamā blakusparādība			
	Biežums			
	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti
Psihiskie traucējumi	disociācija	trauksme, eiforisks noskaņojums, apjukuma stāvoklis, derealizācija, aizkaitināmība un halucinācijas (tai skaitā redzes halucinācijas), uzbudinājums, ilūzijas, panikas lēkme, izmainīta laika uztvere	psihomatora aizture, emocionāls distress, disforija	
Nervu sistēmas traucējumi	Reibonis, galvassāpes, miegainība, disgeizija, hipestēzija	parestēzijas, sedācija, trīce, garīgi traucējumi letargija, dizartrijs, uzmanības traucējumi	nistagms, psihomatora hiperaktivitāte	krampji
Acu bojājumi		neskaidra redze		
Ausu un labirinta bojājumi	vertigo	troksnis ausīs, hiperakūzija		
Sirds funkcijas traucējumi		tahikardija	bradikardija	
Asinsvadu sistēmas traucējumi		hipertensija	hipotensija	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		nepatīkama sajūta degunā, rīkles kairinājums, orofaringeālas sāpes, sauss deguns, tai skaitā krozas degunā, deguna nieze		elpošanas nomākums
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	slikta dūša, vemšana	mates dobuma hipestēzija, sausa mute	siekalu hipersekrēcija	
Ādas un zemādas audu bojājumi		hiperhidroze	auksti sviedri	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		pollakiūrija, dizūrija, neatliekama vajadzība urinēt		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā		patoloģiska sajūta, apreibuma sajūta, astēnija, raudāšana, ķermeņa temperatūras pārmaiņu sajūta	gaitas traucējumi	

Izmeklējumi	paaugstināts asinsspiediens			
--------------------	--------------------------------	--	--	--

Ilgtermiņa drošums

Ilgtermiņa drošums tika pētīts 3. fāzes daudzcentru, atklātā pagarinājuma pētījumā (TRD3008), kurā piedalījās 1148 pieauguši pacienti ar pret terapiju rezistentu depresiju, un zāles kopā tika lietotas 3777 pacientgadu. Pacienti ar esketamīnu tika ārstēti kopā vidēji 42,9 mēnešus (līdz 79 mēnešiem), to skaitā 63% un 28% pacientu saņēma terapiju vismaz attiecīgi 3 gadus un 5 gadus. Esketamīna drošuma profils atbilda drošuma profilam, kas bija novērots klīniskajos pamatpētījumos. Jaunas ar drošumu saistītas bažas netika identificētas.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Disociācija

Disociācija (27%) bija viena no biežākajām esketamīna izraisītajām psiholoģiskajām reakcijām. Citas līdzīgās parādības bija derealizācija (2,2%), depersonalizācija (2,2%), ilūzijas (1,3%) un traucēta laika izjūta (1,2%). Par šīm nevēlamām blakusparādībām ziņots kā par īslaicīgām un pašierobežojošām, un tās radās zāļu lietošanas dienā. Pētījumos ziņots par smagas pakāpes disociāciju, tās sastopamība bijusi mazāka par 4%. Disociācijas simptomi parasti izzuda 1,5 stundu laikā pēc devas lietošanas, un, lietojot atkārtoti, smaguma pakāpe laika gaitā mazinājās.

Sedācija/miegainība/elpošanas nomākums

Klīniskajos pētījumos sedācija (9,3%) un miegainība (18,2%) lielākoties bija vieglas vai vidēji smagas blakusparādības, radās devas lietošanas dienā un izzuda spontāni tajā pašā dienā. Sedatīvā ietekme parasti izzuda 1,5 stundu laikā pēc devas lietošanas. Ilgstošas terapijas laikā miegainības rādītāji bija salīdzinoši stabili. Sedācijas gadījumos respiratorā distresa simptomus nenovēroja, un hemodinamiskie rādītāji (tai skaitā organisma stāvokļa galvenie rādītāji un skābekļa piesātinājums) saglabājās normas robežās. Pēcregistrācijas periodā novēroti reti elpošanas nomākuma gadījumi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Asinsspiediena izmaiņas

Klīniskajos pētījumos par lietošanu pret terapiju rezistentas depresijas ārstēšanai sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena (SAS un DAS) paaugstināšanās laika gaitā bija aptuveni 7-9 mmHg SAS un 4-6 mmHg DAS 40 minūtes pēc devas lietošanas un 2-5 mmHg SAS un 1-3 mmHg DAS 1,5 stundas pēc devas lietošanas pacientiem, kuri saņēma Spravato un perorālos antidepresantus (skatīt 4.4. apakšpunktu). Būtiskas asinsspiediena paaugstināšanās biežums pacientiem, kuri saņēma esketamīnu kopā ar perorāli lietotu antidepresantu, SAS (pieaugums ≥ 40 mmHg) bija diapazonā no 8% (<65 g.v.) līdz 17% (≥ 65 g.v.) un DAS (pieaugums ≥ 25 mmHg) bija diapazonā no 13% (<65 g.v.) līdz 14% (≥ 65 g.v.). SAS paaugstināšanās (≥ 180 mmHg) sastopamība bija 3%, un DAS paaugstināšanās (≥ 110 mmHg) sastopamība bija 4%.

Kognitīvās funkcijas un atmiņas traucējumi

Lietojo ketamīnu ilgstoši vai ļaunprātīgi, ziņots par kognitīviem un atmiņas traucējumiem. Šī ietekme laika gaitā nepastiprinājās un bija atgriezeniska pēc ketamīna lietošanas pārtraukšanas. Ilgstošos klīniskajos pētījumos, tostarp klīniskajā pētījumā ar pacientiem, kuri tika ārstēti kopā vidēji 42,9 mēnešus (līdz 79 mēnešiem), esketamīna deguna aerosola ietekmi uz kognitīvo funkciju vērtēja laika gaitā, un tā saglabājās nemainīga.

Urīnceļu simptomi

Ziņots par intersticiāla cistīta gadījumiem, lietojot ketamīnu lielās devās katru dienu un ilgstoši. Esketamīna klīniskajos pētījumos intersticiāla cistīta gadījumu nebija, taču ar esketamīnu ārstētajiem pacientiem biežāk nekā ar placebo ārstētajiem pacientiem novēroja ar apakšējiem urīnceļiem saistītus simptomus (pollakiūriju, dizūriju, neatliekamu vajadzību urinēt, niktūriju un cistītu). Ilgtermiņa klīniskajā pētījumā ar pacientiem, kuri tika ārstēti kopā vidēji 42,9 mēnešus (līdz 79 mēnešiem), intersticiāla cistīta gadījumi netika novēroti.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.**

4.9. Pārdozēšana

Spravato pārdozēšanas iespējamību pacientam mazina zāļu dizains un to lietošana veselības aprūpes speciālista uzraudzībā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Simptomi

Maksimālā veselīgiem brīvprātīgajiem pārbaudītā esketamīna deguna aerosola reizes deva bija 112 mg, un pierādījumi par toksicitāti un/vai nevēlamām klīniskiem iznākumiem netika gūti. Taču salīdzinājumā ar ieteicamo devu diapazonu esketamīna deguna aerosola 112 mg deva bija saistīta ar augstākiem nevēlamo blakusparādību, tai skaitā reiboņa, hiperhidrozes, miegainības, hipestēzijas, slikta pašsajūta, slikta dūša un vemšanas rādītājiem.

Nemot vērā pieredzi, kas iegūta, lietojot ketamīnu 25 reizes lielākā devā par parasto anestēzijai izmantoto devu, iespējami dzīvībai bīstami simptomi. Klīniskie simptomi ir aprakstīti kā krampji, sirds aritmijas un elpošanas apstāšanās. Maz ticams, ka līdzīgas supraterepeitiskas esketamīna devas intranazāla lietošana būtu iespējama.

Ārstēšana

Specifiska antidota esketamīna pārdozēšanas gadījumā nav. Pārdozēšanas gadījumā jāpārbauda, vai nav lietotas vairākas zāles reizē. Spravato pārdozēšanas ārstēšanai jāietver klīnisko simptomu ārstēšana un atbilstoša uzraudzība. Stingra uzraudzība un novērošana jāturpina līdz pacienta atlabšanai.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: psihoanaleptiskie līdzekļi; citi antidepresanti, ATĶ kods N06AX27.

Darbības mehānisms

Esketamīns ir racēmiskā ketamīna S-enantiomērs. Tas ir neselektīvs, nekonkurējošs *N*-metil-*D*-aspartāta (NMDA), jonotropiska glutamāta, receptoru antagonists. Pateicoties antagonistiskai ietekmei uz NMDA receptoriem, esketamīns izraisa īslaicīgu glutamāta atbrīvošanās palielināšanos, kā rezultātā pastiprinās α -amīn-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionskābes receptoru (AMPA) stimulācija, un līdz ar to palielinās neirotrofisko signālu pārvade, kas var veicināt sinaptiskās funkcijas atjaunošanos šajos galvas smadzeņu reģionos, kas ir iesaistīti garastāvokļa un emocionālās uzvedības regulācijā. Straujo atbildes reakciju var veicināt dopamīnerģiskās transmisijas atjaunošanās tajos galvas smadzeņu reģionos, kuri iesaistīti atbildības sajūtas un motivācijas radīšanā, kā arī anhedonijas veidošanā iesaistīto galvas smadzeņu reģionu stimulācijas samazināšanās.

Farmakodinamiskā iedarbība

Ļaunprātīgas lietošanas iespējamība

Pētījumā par iespējamu ļaunprātīgu lietošanu, ko veica vairākas vielas lietojošiem narkomāniem (n=41), esketamīna deguna aerosola atsevišķām devām (84 mg un 112 mg) un pozitīvās kontroles zālēm intravenozi ievadītam ketamīnam (0,5 mg/kg infūzija 40 minūšu laikā) subjektīvā vērtējumā

"patika pret zālēm" un citos zāļu subjektīvās ietekmes rādītājos bija nozīmīgi lielāks punktu skaits nekā placebo.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Esketamīna deguna aerosola efektivitāti un drošumu pētīja piecos 3. fāzes klīniskajos pētījumos (TRD3001, TRD3002, TRD3003, TRD3004 un TRD3005) ar pieaugušiem pacientiem (18-86 g.v.), kuriem bija pret terapiju rezistenta depresija (TRD; *treatment-resistant depression*), kuri atbilda DSM-5 depresijas kritērijiem un kuri nebija reaģējuši uz vismaz diviem pašreizējās depresijas epizodes ārstēšanai atbilstošā devā un pietiekami ilgi perorāli lietotiem antidepresantiem (AD). Tika iekļauti 1833 pieauguši pacienti, no kuriem 1601 pacients tika pakļauts esketamīna iedarbībai, turklāt 202 pacienti tika randomizēti Japānā notikušā 2. fāzes pētījumā TRD2005 (esketamīnu saņēma 122 pacienti), 252 pacienti tika randomizēti galvenokārt Ķīnā notikušā 3. fāzes pētījumā TRD3006 (esketamīnu saņēma 126 pacienti), un 676 pacienti tika randomizēti 3. fāzes pētījumā TRD3013 (esketamīnu saņēma 334 pacienti).

Esketamīna deguna aerosola efektivitāte un drošums ir vērtēts divos 3. fāzes klīniskajos pētījumos ar pieaugušiem 18–64 gadus veciem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu depresiju (pēc MADRS skalas iegūtais kopējais vērtējumpunktu skaits > 28), kuri bija apstiprināši atbildējuši uz Īsās starptautiskās neiropsihiatriskās intervijas (MINI; *Mini International Neuropsychiatric Interview*) jautājumiem B3 ("Domājāt [pat uz brīdi] par to, lai sev kaitētu, sevi ievainotu vai traumētu: vismaz daļēji apzinoties vai izprotot, ka tā rezultātā varat nomirt; vai domājāt par pašnāvību [t. i., par sevis nogalināšanu]?") un B10 („Grasījāties rīkoties, jo domājāt par pašnāvību pēdējo 24 stundu laikā?"). Pētījumā tika iekļauti 456 pieauguši pacienti, un 227 no viņiem saņēma Spravato.

Pret terapiju rezistenta depresija - īslaicīgi pētījumi

Esketamīnu vērtēja trijos īslaicīgos (4 nedēļas ilgos) 3. fāzes randomizētos dubultmaskētos ar aktīvu līdzekli kontrolētos pētījumos pacientiem ar TRD. TRANSFORM-1 (TRD3001) un TRANSFORM-2 (TRD3002) pētījumu veica pieaugušajiem (vecumā no 18 līdz < 65 gadiem), un TRANSFORM-3 (TRD3005) pētījumu veica ≤ 65 gadus veciem pieaugušajiem. TRD3001 un TRD3002 pētījumos pacienti uzsāka ārstēšanu 1. dienā ar 56 mg esketamīna un pirmreizēji katru dienu lietoja perorālu AD vai ar pirmreizēji katru dienu lietoja perorālu AD un placebo deguna aerosolu. Pēc tam 4 nedēļas ilgā dubultmaskētā indukcijas fāzē esketamīna devu saglabāja 56 mg līmenī vai palielināja līdz 84 mg vai arī lietoja atbilstošu placebo deguna aerosolu divreiz nedēļā. Esketamīna devas 56 mg vai 84 mg TRD3001 pētījumā bija fiksētas un TRD3002 pētījumā - elastīgas. TRD3005 pētījumā pacienti (≤ 65 g.v.) uzsāka ārstēšanu ar 28 mg esketamīna un pirmreizēji katru dienu lietoja perorālu AD vai ar pirmreizēji katru dienu lietoja perorālu AD un placebo deguna aerosolu (1. diena). Četras nedēļas ilgā dubultmaskētā indukcijas fāzē esketamīna devu palielināja līdz 56 mg vai 84 mg vai arī lietoja atbilstošu placebo deguna aerosolu divreiz nedēļā. Elastīgas devas pētījumos TRD3002 un TRD3005 esketamīna devu palielināja, pamatojoties uz klīnisko novērtējumu, un devu varēja samazināt, ņemot vērā panesamību. Visos pētījumos pirmreizēji lietota perorāla AD (SNAI: duloksetīns, ilgstošas darbības venlafaksīns; SSAI: escitaloprāms, sertralīns) atklātu lietošanu sāka 1. dienā. Pirmreizēji lietojamo perorālo AD izvēlējās pētnieks, ņemot vērā pacienta ārstēšanas anamnēzi. Visos īstermiņa pētījumos primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija MADRS kopējā punktu skaita pārmaiņa no pētījuma sākuma līdz 28. dienai.

TRD3002, TRD3001 un TRD3005 pētījumos iekļauto pacientu sākotnējie demogrāfiskie un slimības parametri ir apkopoti 4. tabulā.

4. tabula. Sākotnējais demogrāfiskais raksturojums TRD3002, TRD3001 un TRD3005 pētījumā (pilnas analīzes kopas)

	TRD3002 pētījums (N=223)	TRD3001 pētījums (N=342)	TRD3005 pētījums (N=137)
Vecums, gadi			
Mediāna (diapazons)	47,0 (19, 64)	47,0 (18, 64)	69,0 (65, 86)

Dzimums, n (%)			
Vīrietis	85 (38,1%)	101 (29,5%)	52 (38,0%)
Sieviete	138 (61,9%)	241 (70,5%)	85 (62,0%)
Rase, n (%)			
Baltā	208 (93,3%)	262 (76,6%)	130 (94,9%)
Melnā vai afroamerikāņu	11 (4,9%)	19 (5,6%)	--
Iepriekš lietoti perorālie antidepresanti bez atbildes reakcijas (t.i., neveiksmīga antidepresantu lietošana)			
Specifisko antidepresantu skaits, n (%)			
2	136 (61,0%)	167 (48,8%)	68 (49,6%)
3 vai vairāk	82 (36,8%)	167 (48,8%)	58 (42,3%)
Pirmo reizi lietots perorāls antidepresants, kura lietošana uzsākta randomizācijas laikā, n (%)			
SNAI	152 (68,2%)	196 (57,3%)	61 (44,5%)
SSAI	71 (31,8%)	146 (42,7%)	76 (55,5%)
Izslēgts no pētījuma (jebkāda iemesla dēļ), n/N (%)	30/227 (13,2%)	31/346 (9,0%)	16/138 (11,6%)

Elastīgās devas pētījumā TRD3002 28. dienā 67% esketamīna lietošanai randomizēto pacientu lietoja 84 mg devu. TRD3002 pētījumā esketamīnam un pirmreizēji lietotam perorālam AD (SNAI: duloksetīnam, ilgstošas darbības venlafaksīnam; SSAI: escitaloprāmam, sertralīnam) konstatēja klīniski nozīmīgu un statistisku pārkumu salīdzinājumā ar pirmreizēji lietotu perorālu AD (SNAI: duloksetīnu, ilgstošas darbības venlafaksīnu; SSAI: escitaloprāmu, sertralīnu) un placebo deguna aerosolu (5. tabula), un simptomu mazināšanos novēroja jau 24 stundas pēc devas ievadīšanas.

TRD3001 pētījumā esketamīnam un pirmreizēji lietotam perorālam AD (SNAI: duloksetīnam, ilgstošas darbības venlafaksīnam; SSAI: escitaloprāmam, sertralīnam) salīdzinājumā ar pirmreizēji lietotu perorālu AD (SNAI: duloksetīnu, ilgstošas darbības venlafaksīnu; SSAI: escitaloprāmu, sertralīnu) un placebo deguna aerosolu konstatēja klīniski nozīmīgu terapeitisko efektu par labu esketamīnam, kas izpaudās ar MADRS kopējā punktu skaita izmaiņu no pētījuma sākuma līdz 4 nedēļu indukcijas fāzes noslēgumam (5. tabula). TRD3001 pētījumā terapijas efekts, lietojot 84 mg esketamīna un perorālu AD, nebija statistiski ticams, salīdzinot ar perorāla AD un placebo lietošanu.

TRD3005 pētījumā 28. dienā 64% esketamīna lietošanai randomizēto pacientu lietoja 84 mg, 25% - 56 mg un 10% - 28 mg. TRD3005 pētījumā esketamīnam un pirmreizēji lietotam perorālam AD salīdzinājumā ar pirmreizēji lietotu perorālu AD (SNAI: duloksetīnu, ilgstošas darbības venlafaksīnu; SSAI: escitaloprāmu, sertralīnu) un placebo deguna aerosolu konstatēja klīniski nozīmīgu, bet ne statistiski ticamu terapeitisko efektu par labu esketamīnam, kas izpaudās ar MADRS kopējā punktu skaita izmaiņu no pētījuma sākuma līdz 4 nedēļu indukcijas fāzes noslēgumam (5. tabula). Apakšgrupu analīzes liecina par ierobežotu efektivitāti par 75 gadiem vecākiem cilvēkiem.

5. tabula. Primārās efektivitātes rezultāti, vērtējot MADRS kopējā punktu skaita izmaiņas 4 nedēļu klīniskajos pētījumos (ANCOVA BOCF*)

Pētījuma Nr.	Terapijas grupa [§]	Pacientu skaits	Vidējais sākotnējais punktu skaits (SN)	LS vidējās vērtības izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 4. nedēļas beigām (SK)	LS vidējās vērtības atšķirība (95% TI) [†]
TRD3001	Spravato 56 mg + perorāls AD	115	37,4 (4,8)	-18,9 (1,3)	-4,3 (-7,8, -0,8) [#]
	Spravato 84 mg + perorāls AD	114	37,8 (5,6)	-16,2 (1,3)	-1,2 (-4,7, 2,3) [#]
	Perorāls AD + placebo deguna aerosols	113	37,5 (6,2)	-14,7 (1,3)	

TRD3002	Spravato (56 mg vai 84 mg) + perorāls AD	114	37,0 (5,7)	-17,7 (1,3)	-3,5 (-6,7, -0,3) [‡]
	Perorāls AD + placebo deguna aerosols	109	37,3 (5,7)	-14,3 (1,3)	
TRD3005 (≤ 65 gadi)	Spravato (28 mg, 56 mg vai 84 mg) + perorāls AD	72	35,5 (5,9)	-10,1 (1,7)	-2,9 (-6,5, 0,6) [#]
	Perorāls AD + placebo deguna aerosols	65	34,8 (6,4)	-6,8 (1,7)	

SN = standartnovirze; SK = standartklūda; LS vidējā vērtība = mazāko kvadrātu (*least-squares*) vidējā vērtība;

TI = ticamības intervāls; AD = antidepresants

* Saskaņā ar ANCOVA modeli, izmantojot pēdējo novērojumu rezultātu, un tas nozīmē, ka attiecībā uz pacientu, kas ir pārtraucis ārstēšanos, ir pieņemts, ka depresija atjaunojas sākotnējā līmenī (t. i., depresijas līmenis ir tāds pats kā pirms ārstēšanas uzsākšanas)

§ Intranazāli ievadīts esketamīns vai placebo; perorāls AD = pirmreizēji lietots AD (SNAI: duloksetīns, ilgstošas darbības venlafaksīns; SSAI: escitaloprāms, sertralīns)

† Mazāko kvadrātu vidējās vērtības izmaiņu no pētījuma sākuma atšķirība (Spravato + perorāls AD mīnu perorāls AD + placebo deguna aerosols)

‡ Terapijas grupa, kas bija statistiski nozīmīgi pārāka par perorālo AD + placebo deguna aerosolu

Mediānas aprēķins bez jaucējfaktoriem (t.i., izsvērtā kombinācija, kas ietver atšķirības no perorālā AD + placebo deguna aerosola LS vidējās vērtības), un 95% elastīgs ticamības intervāls

Atbildes reakcijas un remisijas rādītāji

Atbildes reakcija bija definēta kā MADRS kopējā punktu skaita samazināšanās par $\leq 50\%$ salīdzinājumā ar indukcijas fāzes sākumu. Pamatojoties uz MADRS kopējā punktu skaita samazinājumu no pētījuma sākuma, tādu pacientu īpatsvars TRD3001, TRD3002 un TRD3005 pētījumos, kuriem konstatēja atbildes reakciju pret esketamīna un perorāla AD lietošanu, visā 4 nedēļas ilgajā dubultmaskētajā indukcijas fāzē bija lielāks nekā perorāla AD un placebo deguna aerosola grupā (6. tabula).

Remisija bija definēta kā MADRS kopējais punktu skaits ≥ 12 . Visos trīs pētījumos 4 nedēļu dubultmaskētās indukcijas fāzes noslēgumā ar esketamīnu un perorālo AD ārstētiem pacientiem remisija bija biežāk nekā perorālā AD un placebo deguna aerosola lietotājiem (6. tabula).

6. tabula. Atbildes reakcijas un remisijas rādītāji 4 nedēļas ilgos klīniskajos pētījumos, pamatojoties uz BOCF* datiem

Pētījuma Nr.	Terapijas grupa [§]	Pacientu skaits (%)					
		Atbildes reakcijas rādītājs [†]					Remisijas rādītājs [‡]
		24 stundas	1. nedēļa	2. nedēļa	3. nedēļa	4. nedēļa	4. nedēļa
TRD3001	Spravato 56 mg + perorāls AD	20 (17,4%)	21 (18,3%)	29 (25,2%)	52 (45,2%)	61 (53,0%)	40 (34,8%)
	Spravato 84 mg + perorāls AD	17 (14,9%) [#]	16 (14,0%)	25 (21,9%)	33 (28,9%)	52 (45,6%)	38 (33,3%)
	Perorāls AD + placebo deguna aerosols	8 (7,1%)	5 (4,4%)	15 (13,3%)	25 (22,1%)	42 (37,2%)	33 (29,2%)
TRD3002	Spravato 56 mg vai	18 (15,8%)	15 (13,2%)	29 (25,4%)	54 (47,4%)	70 (61,4%)	53 (46,5%)

	84 mg + perorāls AD						
	Perorāls AD + placebo deguna aerosols	11 (10,1%)	13 (11,9%)	23 (21,1%)	35 (32,1%)	52 (47,7%)	31 (28,4%)
TRD3005 (≤ 65 gadi)	Spravato 28 mg, 56 mg vai 84 mg + perorāls AD	NP	4 (5,6%)	4 (5,6%)	9 (12,5%)	17 (23,6%)	11 (15,3%)
	Perorāls AD + placebo deguna aerosols	NP	3 (4,6%)	8 (12,3%)	8 (12,3%)	8 (12,3%)	4 (6,2%)

AD = antidepresants; NP = nav pieejams

* Izmantojot pēdējo novērojumu rezultātu, un tas nozīmē, ka attiecībā uz pacientu, kas ir pārtraucis ārstēšanos, ir pieņemts, ka depresija atjaunojas sākotnējā līmenī (t. i., depresijas līmenis ir tāds pats kā pirms ārstēšanas uzsākšanas)

§ Intranazāli ievadīts Spravato vai placebo; perorāls AD = pirmreizēji lietots AD (SNAI: duloksetīns, ilgstošas darbības venlafaksīns; SSAI: escitaloprāms, sertralīns)

† Atbildes reakcija bija definēta kā MADRS kopējā punktu skaita samazināšanās par ≥ 50% salīdzinājumā ar pētījuma sākumu.

‡ Remisija bija definēta kā MADRS kopējais punktu skaits ≤ 12

Pirmā deva bija 56 mg Spravato + perorāls AD

Pret terapiju rezistentā depresija - ilgstoši pētījumi

Recidīva profilakses pētījums

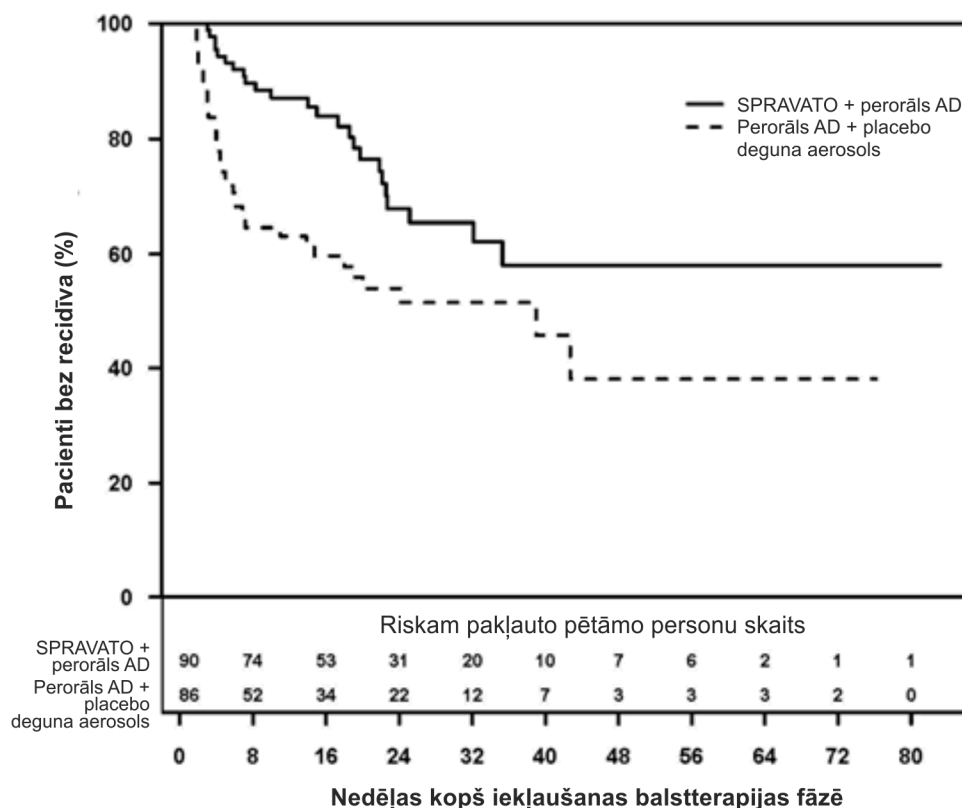
Antidepresīvās efektivitātes saglabāšanās tika pierādīta recidīva profilakses pētījumā. SUSTAIN-1 (TRD3003) bija ilgstošs randomizēts dubultmaskēts paralēlu grupu, ar aktīvu līdzekli kontrolēts daudzcentru recidīva profilakses pētījums. Primārais iznākums depresijas recidīva profilakses novērtēšanai tika mērīts kā laiks līdz recidīvam. Pavisam bija iekļauti 705 pacienti; 437 tika iekļauti tieši; 150 pārgāja no TRD3001 pētījuma un 118 pārgāja no TRD3002 pētījuma. Tieši iekļautajiem pacientiem 4 nedēļu atklātajā indukcijas fāzē lietoja esketamīnu (56 mg vai 84 mg divreiz nedēļā) un perorālu AD. Atklātās indukcijas fāzes noslēgumā 52% pacientu bija remisija (MADRS kopējais punktu skaits ≥ 12), un 66% pacientu bija atbildes reakcija (MADRS kopējā punktu skaita uzlabošanās par ≤ 50%). Pacienti, kuriem bija atbildes reakcija (455), 12 nedēļu optimizācijas fāzē turpināja saņemt ārstēšanu ar esketamīnu un perorālu AD. Pēc indukcijas fāzes pacienti saņēma esketamīnu reizi nedēļā 4 nedēļas un, sākot ar 8. nedēļu, zāļu lietošanas biežuma noteikšanai tika izmantots algoritms (pamatojoties uz MADRS); pacientiem ar remisiju (t.i., MADRS kopējais punktu skaits ≥ 12) zāles lietoja reizi divās nedēļās, taču, ja MADRS kopējais punktu skaits palielinājās līdz > 12, zāļu lietošanas biežumu palielināja līdz reizei nedēļā nākamās 4 nedēļas; mērķis bija lietot pacientam zāles pēc iespējas retāk, tomēr uzturot atbildes reakciju/remisiju. Pēc 16 terapijas perioda nedēļām pacientus, kuriem bija stabila remisija (n=176) vai stabila atbildes reakcija (n=121), nejaušināti iedalīja esketamīna lietošanas turpināšanai vai esketamīna lietošanas pārtraukšanai un terapijas nomaiņai uz placebo deguna aerosolu. Stabila remisija bija definēta kā MADRS kopējais punktu skaits ≥ 12 vismaz 3 no pēdējām 4 optimizācijas fāzes nedēļām, un stabila atbildes reakcija bija definēta kā MADRS kopējā punktu skaita samazinājums par ≤ 50% salīdzinājumā ar pētījuma sākumu pēdējās 2 optimizācijas fāzes nedēļās, bet bez stabilas remisijas.

Stabila remisija

Pacientiem ar stabilu remisiju, kuri turpināja ārstēšanu ar esketamīnu un perorālu AD, laiks līdz depresijas simptomu recidīvam bija statistiski ticami ilgāks nekā pacientiem, kuri saņēma pirmreizēji lietotu perorālu AD (SNAI: duloksetīnu, ilgstošas darbības venlafaksīnu; SSAI: escitaloprāmu, sertralīnu) un placebo deguna aerosolu (1. attēls). Recidīvs bija definēts kā MADRS kopējais punktu skaits ≤ 22 divas nedēļas pēc kārtas vai hospitalizācija depresijas pastiprināšanās vai kāda cita klīniski nozīmīga par recidīvu liecinoša notikuma dēļ. Laika līdz recidīvam mediāna pirmreizēji lietota perorāla AD (SNAI: duloksetīna, ilgstošas darbības venlafaksīna; SSAI: escitaloprāma, sertralīna) un

placebo deguna aerosola grupā bija 273 dienas, bet mediānu esketamīna un perorāla AD grupā nebija iespējams noteikt, jo šajā grupā recidīva rādītājs nekad nesasniedza 50%.

1. attēls. Laiks līdz recidīvam pacientiem ar stabilu remisiju TRD3003 pētījumā (pilnas analīzes kopa)

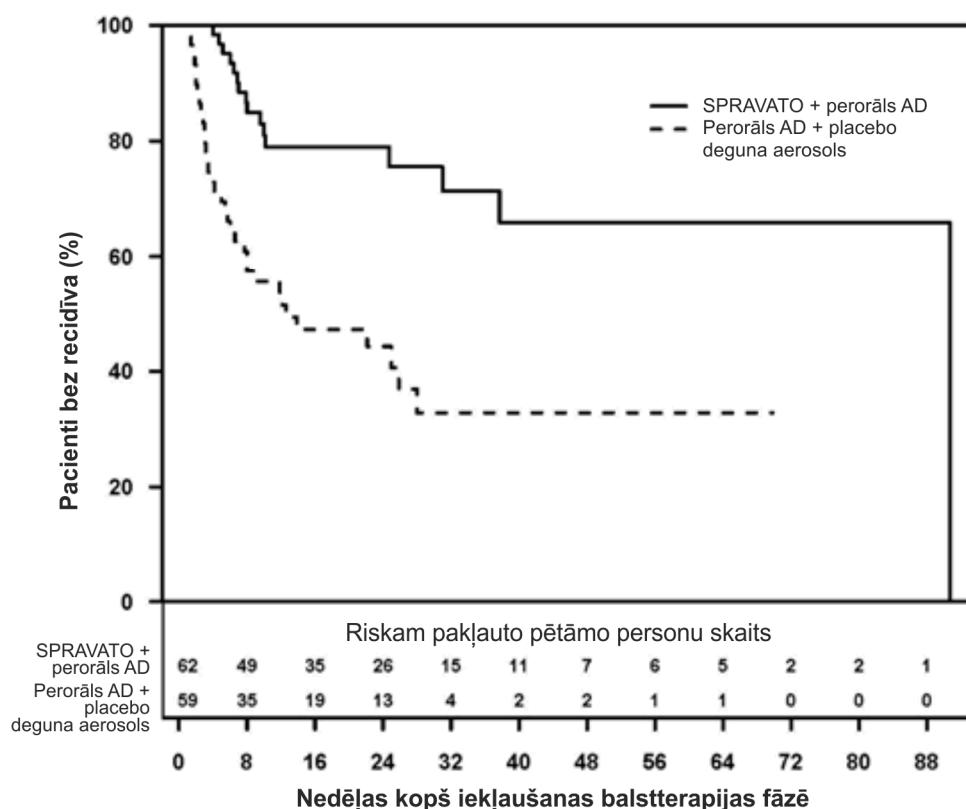


Pacientiem ar stabilu remisiju recidīva rādītājs, pamatojoties uz *Kaplan-Meier* aprēķiniem 12 un 24 nedēļas ilgā dubultmaskētā novērošanas periodā bija attiecīgi 13% un 32%, lietojot esketamīnu, un 37% un 46%, lietojot placebo deguna aerosolu.

Stabila atbildes reakcija

Līdzīgi efektivitātes rezultāti bija arī pacientiem ar stabilu atbildes reakciju, kuri turpināja ārstēšanu ar esketamīnu un perorālu AD; pacientiem laiks līdz depresijas simptomu recidīvam bija statistiski ticami ilgāks nekā pacientiem, kuri saņēma pirmreizēji lietotu perorālu AD (SNAI: duloksetīnu, ilgstošas darbības venlafaksīnu; SSAI: escitaloprāmu, sertralīnu) un placebo deguna aerosolu (2. attēls). Laika līdz recidīvam mediāna pirmreizēji lietota perorāla AD (SNAI: duloksetīna, ilgstošas darbības venlafaksīna; SSAI: escitaloprāma, sertralīna) un placebo deguna aerosola grupā (88 dienas) bija mazāka nekā esketamīna un perorāla AD grupā (635 dienas).

2. attēls. Laiks līdz recidīvam pacientiem ar stabilu atbildes reakciju TRD3003 pētījumā (pilnas analīzes kopa)



Pacientiem ar stabilu atbildes reakciju recidīva rādītājs, pamatojoties uz *Kaplan-Meier* aprēķiniem 12 un 24 nedēļas ilgā dubultmaskētā novērošanas periodā bija attiecīgi 21% un 21%, lietojot esketamīnu, un 47% un 56%, lietojot placebo deguna aerosolu.

Iekļaušana TRD3003 pētījumā ilga aptuveni 2 gadus. Balstterapijas fāzes ilgums bija mainīgs, un tā turpinājās, līdz konkrētajam pacientam bija depresijas simptomu recidīvs vai zāļu lietošana tika pārtraukta kāda cita iemesla dēļ, vai arī pētījums beidzās, jo bija sasniegts nepieciešamais recidīva gadījumu skaits. Kopējās iedarbības rādītājus ietekmēja pētījuma pārtraukšana pie iepriekš noteikta recidīvu skaita, pamatojoties uz starpanalīzes datiem. Pēc sākotnējām 16 esketamīna un perorāla AD terapijas nedēļām esketamīna kopējās iedarbības ilguma mediāna balstterapijas fāzē ar Spravato ārstētiem pacientiem (stabila remisija un stabila atbildes reakcija) bija 4,2 mēneši (diapazons: no 1 dienas līdz 21,2 mēnešiem). Šajā pētījumā balstterapijas fāzē 31,6% pacientu saņēma esketamīnu ilgāk nekā 6 mēnešus un 7,9% pacientu saņēma esketamīnu ilgāk nekā 1 gadu.

Zāļu lietošanas biežums

Zāļu lietošanas biežums lielākajā daļā balstterapijas fāzes ir redzams 7. tabulā. No Spravato lietošanai randomizētajiem pacientiem 60% saņēma 84 mg devu un 40% saņēma 56 mg devu.

7. tabula. Lielākoties izmantotais zāļu lietošanas biežums; balstterapijas fāze (TRD3003 pētījums)

	Stabila remisija		Pacienti ar stabilu atbildes reakciju	
	Spravato + perorāls AD (N=90)	Perorāls AD + placebo deguna aerosols (N=86)	Spravato + perorāls AD (N=62)	Perorāls AD + placebo deguna aerosols (N=59)
Lielākoties izmantotais zāļu lietošanas biežums				
Reizi nedēļā	21 (23,3%)	27 (31,4%)	34 (54,8%)	36 (61,0%)
Reizi divās nedēļās	62 (68,9%)	48 (55,8%)	21 (33,9%)	19 (32,2%)
Reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās	7 (7,8%)	11 (12,8%)	7 (11,3%)	4 (6,8%)

Pētījums TRD3013 (ESCAPE-TRD)

Spravato efektivitāte ir vērtēta ilgstošā randomizētā, atklātā, vērtējam maskētā, ar aktīvo vielu kontrolētā pētījumā (TRD3013), kurā esketamīna lietošana tika salīdzināta ar kvetiapīna ilgstošas darbības (XR) zāļu formas lietošanu 676 pieaugušiem (18-74 gadus veciem) pacientiem, kuriem bija TRD un kuri turpināja jau ordinētā perorālā AD (SSAI vai SNAI) lietošanu. Pacienti tika ārstēti ar esketamīnu, elastīgi dozējot 28 mg, 56 mg vai 84 mg, vai ar kvetiapīna XR zāļu formu saskaņā ar ieteikumiem par devām, kas iekļauti pētījuma uzsākšanas laikā izmantotajā zāļu aprakstā.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija remisija (MADRS kopējais punktu skaits ≤ 10) 8. nedēļā, un galvenais sekundārais mērķa kritērijs bija recidīvu nerašanās līdz 32. nedēļas beigām pēc remisijas 8. nedēļā. Recidīvs bija definēts kā MADRS kopējais punktu skaits ≥ 22 divas nedēļas pēc kārtas, stacionēšana depresijas pastiprināšanās dēļ vai jebkāds cits klīniski nozīmīgs notikums, kas liecina par recidīvu.

Pacientu sākotnējie demogrāfiskie rādītāji un slimības īpašības esketamīna un perorālā AD kombinācijas grupā un kvetiapīna XR zāļu formas un perorālā AD kombinācijas grupā bija līdzīgi. Vidējais (SN) sākotnējais MADRS kopējais punktu skaits bija 31,4 (6,06) esketamīna un perorālā AD kombinācijas grupā, un 31,0 (5,83) kvetiapīna XR zāļu formas un perorālā AD kombinācijas grupā.

Tika novērots, ka saistībā gan ar primārajiem (skatīt 8. tabulu), gan galvenajiem sekundārajiem (skatīt 9. tabulu) efektivitāti raksturojošajiem rezultātiem esketamīna un perorālā AD kombinācijas lietošana bija klīniski un statistiski nozīmīgi iedarbīgāka par kvetiapīna XR zāļu formas un perorālā AD kombinācijas lietošanu.

8. tabula. Pētījuma TRD3013 primārie efektivitāti raksturojošie rezultāti^a

Terapijas grupa	Spravato un perorāls AD	Kvetiapīns XR un perorāls AD
To pacientu skaits, kuriem 8. nedēļā tika novērota remisija	91/336 (27,1%)	60/340 (17,6%)
Koriģētā procentuālā riska attiecība (95% TI) ^b	9,5 (3,3, 15,8)	—
P vērtība ^c	P = 0,003	—

TI = ticamības intervāls; AD = antidepresants; XR = ilgstošas darbības.

^a Ja pacients pārtrauca zāļu lietošanu pirms 8. nedēļas, tika uzskatīts, ka ārstēšanas iznākums ir negatīvs (t. i., nav novērota remisija). Pacientiem, kuriem 8. nedēļas vizītē nebija pieejams MADRS rezultāts, bet kuri nepārtrauca lietot pētījuma zāles un neizstājās no pētījuma pirms 8. nedēļas, tika piemērots MADRS LOCF.

^b Pēc Mantela-Henzela metodes aprēķinot riska atšķirību, ir izmantota stratificēšana pēc vecuma grupām (18–64; ≥ 65) un kopējais nesekmīgas ārstēšanas gadījumu skaits. Šī aprēķinātā atšķirība liecina par esketamīna priekšrocībām.

^c Kohrana-Mantela-Henzela (CMH) testa rezultāts, koriģējot pēc vecuma grupām (18–64; ≥ 65) un kopējā nesekmīgas ārstēšanas gadījumu skaita.

9. tabula. Pētījuma TRD3013 galvenie sekundārie efektivitāti raksturojošie rezultāti^a

Terapijas grupa	Spravato un perorāls AD	Kvetiapīns XR un perorāls AD
To pacientu skaits, kuriem 8. nedēļā ir novērota remisija un līdz 32. nedēļai nav bijuši recidīvi	73/336 (21,7%)	48/340 (14,1%)
Koriģētā procentuālā riska attiecība (95% TI) ^b	7,7 (2,0, 13,5)	—
P vērtība ^c	P = 0,008	—

TI = ticamības intervāls; AD = antidepresants; XR = ilgstošas darbības.

^a Ja pacients pārtrauca zāļu lietošanu pirms 8. nedēļas, tika uzskatīts, ka ārstēšanas iznākums ir negatīvs (t. i., nav novērota remisija). Pacienti, kuriem 8. nedēļas vizītē nebija pieejams MADRS rezultāts, bet kuri nepārtrauca lietot pētījuma zāles un neizstājās no pētījuma pirms 8. nedēļas, tika piemērots MADRS LOCF.

^b Pēc Mantela-Henzela metodes aprēķinot riska atšķirību, ir izmantota stratificēšana pēc vecuma grupām (18–64; ≥65) un kopējais nesekmīgas ārstēšanas gadījumu skaits. Šī aprēķinātā atšķirība liecina par esketamīna priekšrocībām.

^c Kohrana-Mantela-Henzela (CMH) testa rezultāts, koriģējot pēc vecuma grupām (18–64; ≥65) un kopējā nesekmīgas ārstēšanas gadījumu skaita.

32 nedēļu ārstēšanas periodā terapija nevēlamo blakusparādību un efektivitātes trūkuma dēļ, kā arī kopumā tika pārtraukta attiecīgi 4,2%, 8,3% un 23,2% esketamīna un perorālā AD kombinācijas grupā un attiecīgi 11,5%, 15,0% un 40,3% kvetiapīna XR zāļu formas un perorālā AD kombinācijas grupā.

Pret ārstēšanu rezistenta depresija – īslaicīgs pētījums par japāņu izcelsmes pacientiem

Spravato efektivitāte ir vērtēta arī īslaicīgā (četras nedēļas ilgā) randomizētā dubultmaskētā, ar aktīvo vielu kontrolētā pētījumā TRD2005, iesaistot 202 japāņu izcelsmes pacientus, kuriem bija pret terapiju rezistenta depresija (TRD). Papildus jau lietotiem AD pacienti saņēma četras nedēļas ilgu indukcijas terapiju ar 28 mg, 56 mg vai 84 mg esketamīna deguna aerosola fiksētām devām vai placebo deguna aerosolu. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija kopējā pēc MADRS skalas iegūtā sākotnējā rezultāta izmaiņas līdz 28. dienai. Pacientu sākotnējie demogrāfiskie rādītāji un slimības raksturojums esketamīna kopā ar AD un placebo deguna aerosola kopā ar AD grupās bija līdzīgi.

Pētījumā TRD2005 nevienā no esketamīna un perorālā AD devu grupām salīdzinājumā ar perorālā AD un placebo deguna aerosola grupu četras nedēļas ilgās indukcijas fāzes beigās netika konstatētas statistiski nozīmīgas MADRS skalas kopējā vērtējuma izmaiņas kopš pētījuma sākuma (skatīt 10. tabulu).

10. tabula. Pētījuma TRD2005 (MMRM) 4. nedēļā iegūtie primārie efektivitāti raksturojošie rezultāti saistībā ar kopējā pēc MADRS skalas iegūtā punktu skaita pārmaiņām japāņu izcelsmes pacientiem

Terapijas grupa	Pacientu skaits	Vidējais sākotnējais punktu skaits (SN)	LS vidējās vērtības izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 4. nedēļas beigām (SK)	LS vidējās vērtības atšķirība (90% TI) ^{†, #}
Spravato 28 mg + perorāls AD	41	38,4 (6,1)	–15,6 (1,8)	–1,0 –5,77; 3,70
Spravato 56 mg + perorāls AD	40	37,9 (5,4)	–14,0 (1,9)	0,6 –4,32; 5,47
Spravato 84 mg + perorāls AD	41	35,9 (5,3)	–15,5 (1,8)	–0,9 –5,66; 3,83
Perorāls AD + placebo deguna aerosols	80	37,7 (5,7)	–14,6 (1,3)	

SN = standartnovirze; SK = standartklūda; LS vidējā vērtība = mazāko kvadrātu (*least-squares*) vidējā vērtība;
 TI = ticamības intervāls; AD = antidepresants.
 † Sākotnējo mazāko kvadrātu vidējo pārmaiņu starpība (no vērtības, kas iegūta pēc Spravato + perorāla AD lietošanas atņem perorāla AD + placebo deguna aerosola grupā iegūto vērtību).
 # Ticamības intervālu pamato korekcija pēc Daneta metodes.

Pret ārstēšanu rezistentā depresija – īslaicīgs pētījums par ķīniešu izcelsmes pacientiem

Spravato efektivitāte ir vērtēta arī īslaicīgā (4 nedēļas ilgā) randomizētā, dubultmaskētā, ar aktīvo vielu kontrolētā pētījumā TRD3006, iesaistot 252 pieaugušus pacientus (224 ķīniešu izcelsmes pacientus un 28 citas izcelsmes pacientus), kuriem bija TRD.

Pacienti saņēma četras nedēļas ilgu indukcijas terapiju, kurai papildus pirmreizēji ordinētam perorālam AD tika izmantotas elastīgas 56 mg vai 84 mg esketamīna devas vai placebo deguna aerosols. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija kopējā pēc MADRS skalas iegūtā sākotnējā rezultāta pārmaiņas līdz 28. dienai. Pacientu sākotnējie demogrāfiskie rādītāji un slimības raksturojums esketamīna kopā ar AD un placebo deguna aerosola kopā ar AD grupās bija līdzīgi.

Pētījumā TRD3006 esketamīna un perorālā AD kombinācijas grupā salīdzinājumā ar perorālā AD un placebo deguna aerosola grupu netika novērota statistiski nozīmīgi atšķirīga ietekme uz rezultātu, kas četras nedēļas ilgās indukcijas fāzes beigās tika iegūts pēc MADRS skalas (skatīt 11. tabulu).

11. tabula. Pētījuma TRD3006 (MMRM) 4. nedēļā iegūtie primārie efektivitātes rezultāti saistībā ar kopējā pēc MADRS skalas iegūtā novērtējuma pārmaiņām

Terapijas grupa	Pacientu skaits [#]	Vidējais sākotnējais punktu skaits (SN)	LS vidējās vērtības izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 4. nedēļas beigām (SK)	LS vidējās vērtības atšķirība (95% TI) [†]
Visi pacienti				
Spravato (56 vai 84 mg) + perorāls AD	124	36,5 (5,21)	-11,7 (1,09)	-2,0 -4,64; 0,55
Perorāls AD + placebo deguna aerosols	126	35,9 (4,50)	-9,7 (1,09)	
Ķīniešu populācija				
Spravato (56 vai 84 mg) + perorāls AD	110	36,2 (5,02)	-8,8 (0,95)	-0,7 -3,35; 1,94
Perorāls AD + placebo deguna aerosols	112	35,9 (4,49)	-8,1 (0,95)	

SN = standartnovirze; SK = standartklūda; LS vidējā vērtība = mazāko kvadrātu (*least-squares*) vidējā vērtība;
 TI = ticamības intervāls; AD = antidepresants.
 # Divi pacienti nesaņēma perorālu AD, tādēļ netika iekļauti efektivitātes analīzes grupā.
 † Sākotnējo mazāko kvadrātu vidējo pārmaiņu starpība (no vērtības, kas iegūta pēc Spravato + perorāla AD lietošanas atņem perorāla AD + placebo deguna aerosola grupā iegūto vērtību).

Akūta īslaicīga terapija depresijas izraisīta psihiatriski neatliekama stāvokļa ārstēšanai

Spravato ir pētīts divos identiskos īslaicīgos (četras nedēļas ilgos), randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos 3. fāzes daudzcentru pētījumos Aspire I (SUI3001) un Aspire II (SUI3002), kuros piedalījās pieauguši pacienti ar vidēji smagu vai smagu depresiju (pēc MADRS skalas iegūtais kopējais vērtējumpunktu skaits > 28), kuri bija apstiprināti atbildējuši uz MINI jautājumiem B3 ("Domājat [pat uz brīdi] par to, lai sev kaitētu, sevi ievainotu vai traumētu: vismaz daļēji apzinoties vai izprotot, ka tā rezultātā varat nomirt; vai domājat par pašnāvību [t. i., par sevis nogalināšanu]?") un B10 („Grasījāties rīkoties, jo domājat par pašnāvību pēdējo 24 stundu laikā?"). Šo pētījumu laikā pacienti četras nedēļas divreiz nedēļā tika ārstēti ar esketamīna 84 mg devām vai saņēma deguna aerosola placebo. Visi pacienti saņēma visaptverošu standartaprūpi (SA), t. i., viņi vispirms tika stacionēti, un pēc tam tika uzsākta pētnieka nozīmēta pirmreizēja vai optimizēta ārstēšana ar

perorālajiem antidepresantiem jeb AD (AD monoterapijas veidā vai papildinot ar citām zālēm). Ārsts bija atzinis, ka neatliekama hospitalizācija psihiatrisku problēmu dēļ ir klīniski pamatota, jo pacients ir pakļauts tūlītējas pašnāvības riskam. Pēc pirmās devas pacientiem, kuri nepanesa esketamīna 84 mg devu, bija atļauts to vienu reizi samazināt līdz 56 mg.

Pētījumu SUI3001 un SUI3002 esketamīna un SA kombinācijas un deguna aerosola placebo un SA kombinācijas grupās iekļauto pacientu demogrāfiskie un slimību raksturojošie rādītāji pētījuma sākumā bija līdzīgi. Pacientu vecuma mediāna bija 40 gadi (viņi bija 18–64 gadus veci), 61% pacientu bija sievietes, attiecīgi 73 % un 6% pacientu bija baltās rases un melnās rases, un 63% pacientu anamnēzē bija vismaz viens pašnāvības mēģinājums. Pirms iekļaušanas pētījumā 92% pacientu jau bija ārstēti ar antidepresantiem. Pētījuma laikā kā standartterapijas daļu 40% pacientu AD saņēma monoterapijas veidā, 54% pacientu saņēma AD kopā ar citām zālēm, un 6% pacientu saņēma gan AD monoterapiju, gan AD kopā ar citām zālēm.

Primārais efektivitāti raksturojošais rādītājs bija depresijas simptomu vājināšanās, vērtējot pēc MADRS skalas iegūtā kopējā vērtējumpunktu skaita izmaiņas 24 stundas (2. dienā) pēc pirmās devas saņemšanas.

Pētījumos SUI3001 un SUI3002 salīdzinājumā ar deguna aerosola placebo un SA kombinācijas izmantošanu Spravato kombinācijā ar SA, vērtējot pēc primārā efektivitāti raksturojošā rādītāja, bija statistiski iedarbīgāka (skatīt 12. tabulu).

12. tabula. Primārās efektivitātes analīzes rezultāti, vērtējot pēc MADRS skalas iegūtā kopējā vērtējumpunktu skaita pārmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli 24 stundas pēc pirmās devas saņemšanas (pētījumi SUI3001 un SUI3002) (ANCOVA BOCF*)

Pētījuma Nr.	Terapijas grupa [‡]	Pacientu skaits	Vidējais sākotnējais punktu skaits (SN)	LS vidējās vērtības izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 24 h pēc pirmās devas lietošanas (SK)	LS vidējās vērtības atšķirība (95% TI) [§]
1. pētījums (SUI3001)	Spravato 84 mg + SA	112	41,2 (5,87)	-15,7 (1,05)	-3,7 (-6,41; -0,92) [#] p = 0,006
	Deguna aerosola placebo + SA	112	41,0 (6,29)	-12,1 (1,03)	-
2. pētījums (SUI3002)	Spravato 84 mg + SA	114	39,5 (5,19)	-15,9 (1,02)	-3,9 (-6,65; -1,12) [#] p = 0,006
	Deguna aerosola placebo + SA	113	39,9 (5,76)	-12,0 (1,06)	-
1. un 2. pētījuma apvienotie rezultāti	Spravato 84 mg + SA	226	40,3 (5,60)	-15,8 (0,73)	-3,8 (-5,69; -1,82)
	Deguna aerosola placebo + SA	225	40,4 (6,04)	-12,1 (0,73)	-

SN = standartnovirze; SK = standartklūda; LS vidējā vērtība = mazāko kvadrātu (*least-squares*) vidējā vērtība;

TI = ticamības intervāls; SA = standartaprūpe.

* ANCOVA modeļa analīze, izmantojot pēdējo novērojumu rezultātu: pētījumā SUI3001 divām pētāmajām personām (pa vienai katrā grupā) 2. dienā (24 stundas pēc pirmās devas saņemšanas) netika noteikts kopējais rezultāts pēc MADRS skalas, un pētījumā SUI3002 sešām pētāmajām personām (četrām esketamīna grupā un divām placebo grupā) 2. dienā (24 stundas pēc pirmās devas saņemšanas) netika noteikts kopējais rezultāts pēc MADRS skalas. Attiecībā uz šīm pētāmajām personām tika pieņemts, ka depresija atjaunojās sākotnējā līmenī (t. i., depresijas līmenis ir tāds pats kā pirms ārstēšanas uzsākšanas), un analīzei tika izmantots sākotnējais kopējais rezultāts pēc MADRS skalas.

[‡] Intranazāli ievadīts esketamīns vai placebo.

[§] Sākotnējo mazāko kvadrātu vidējās vērtības izmaiņu no pētījuma sākuma atšķirība (Spravato un SA kombinācijamīnus deguna aerosola placebo un SA kombinācija).

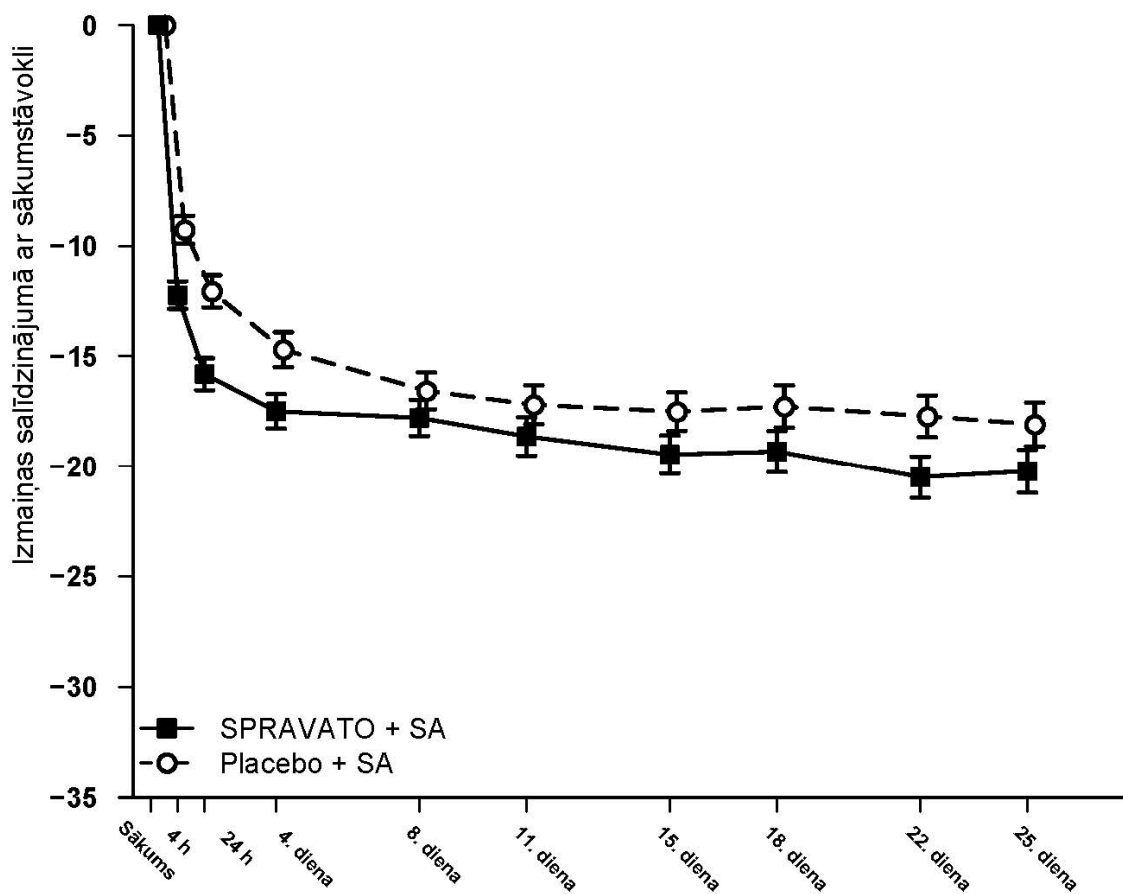
[#] Terapijas grupas, kurās ārstēšana bija statistiski nozīmīgi iedarbīgāka nekā deguna aerosola placebo un SA kombinācijas izmantošana.

Terapeitiskā atšķirība (95% TI), vērtējot 2. dienā (24 stundas) pēc pirmās devas saņemšanas novērotās pēc MADRS skalas iegūtā kopējā rezultāta pārmaiņas, salīdzinot esketamīna un SA un placebo un SA izmantošanu, bija -4,70 (-7,16; -2,24) apakšpopulācijā, kurā bija aprakstīti pašnāvības mēģinājumi anamnēzē (N = 284), un -2,34 (-5,59; 0,91) apakšpopulācijā, kurā nebija aprakstīti pašnāvības mēģinājumi anamnēzē (N = 166)

Laika gaitā novērotā atbildes reakcija uz ārstēšanu

Gan pētījumā SUI3001, gan pētījumā SUI3002 esketamīna terapijas atšķirība salīdzinājumā ar placebo lietošanu tika novērota, sākot ar 4. stundu. Laikā no ceturrtās stundas līdz 25. dienai, kad terapijas fāze bija pabeigta, gan esketamīna, gan placebo grupas pacientu stāvoklis turpināja uzlaboties. Atšķirība starp grupām kopumā saglabājās, tomēr līdz 25. dienai laika gaitā nepalielinājās. 3. attēlā ir redzamas primārā efektivitāti raksturojošā rādītāja – pēc MADRS skalas iegūtā kopējā rezultāta, pārmaiņas laika gaitā saskaņā ar apvienotajiem pētījumu SUI3001 un SUI3002 rezultātiem.

3. attēls. Sākotnējo mazāko kvadrātu pārmaiņas laika gaitā, vērtējot pēc MADRS skalas iegūtā kopējā rezultāta pētījumos SUI3001 un SUI3002* (apvienotie dati par analizējamo drošuma datu kopu) - ANCOVA BOCF



* Piezīme: šajos pētījumos pēc pirmās devas pacientiem, kuri nepanesa Spravato 84 mg devu, bija atļauts to vienu reizi samazināt līdz 56 mg. Aptuveni 16% pacientu divreiz nedēļā lietojamā Spravato deva bija no 84 mg jāsamazina līdz 56 mg.

Remisijas rādītāji

3. fāzes pētījumos to pacientu procentuālā daļa, kuri sasniedza remisiju (pēc MADRS skalas iegūtais kopējais vērtējumpunktu skaits ≤ 12 jebkurā pētījuma brīdī), visos četras nedēļas ilgās dubultmaskētās ārstēšanas fāzes laika punktos esketamīna un SA kombinācijas grupā bija lielāka nekā placebo un SA kombinācijas grupā (skatīt 13. tabulu).

13. tabula. Pacienti, kuri sasniedza depresijas remisiju; dubultmaskētā ārstēšanas fāze; pilnā efektivitātes analīzes kopa

	SUI3001		SUI3002		Apvienotie pētījumu SUI3001 un SUI3002 rezultāti	
	Placebo + SA 112	Spravato + SA 112	Placebo + SA 113	Spravato + SA 114	Placebo + SA 225	Spravato + SA 226
1. dienā 4 stundas pēc pirmās devas Pacienti ar depresijas remisiju	9 (8,0%)	12 (10,7%)	4 (3,5%)	12 (10,5%)	13 (5,8%)	24 (10,6%)
2. dienā 24 stundas pēc pirmās devas Pacienti ar depresijas remisiju	10 (8,9%)	21 (18,8%)	12 (10,6%)	25 (21,9%)	22 (9,8%)	46 (20,4%)
25. dienā (pirms devas) Pacienti ar depresijas remisiju	38 (33,9%)	46 (41,1%)	31 (27,4%)	49 (43,0%)	69 (30,7%)	95 (42,0%)
25. dienā (4 stundas pēc devas) Pacienti ar depresijas remisiju	42 (37,5%)	60 (53,6%)	42 (37,2%)	54 (47,4%)	84 (37,3%)	114 (50,4%)

SA = standartaprūpe.

Piezīme: Remisiju pamato pēc MADRS skalas iegūtais vērtējumpunktu kopējais skaits ≤ 12 . Attiecībā uz šim kritērijam neatbilstošajām pētāmajām personām vai tām pētāmajām personām, kuru ārstēšana kāda iemesla dēļ bija pārtraukta pirms noteiktā laika, netika uzskatīts, ka viņas ir sasniegušas remisiju.

Ietekme uz domām par pašnāvību

Kopumā abu terapijas grupu pacientiem, 24. stundas beigās vērtējot pēc kopējā klīniskā stāvokļa un pašnāvības domu intensitātes (pārskatītās CGI-SS-r skalas), mazinājās pašnāvības tieksmes, tomēr starp terapijas grupām nebija statistiski ticama atšķirība.

Esketamīna spēja ilgtermiņā novērst pašnāvības nav pierādīta.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Spravato vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās depresijas ārstēšanai. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Ar deguna aerosolu ievadīta 84 mg esketamīna vidējā absolūtā biopieejamība ir aptuveni 48%.

Pēc intranazālas lietošanas esketamīns strauji uzsūcas deguna gļotādā, un to var konstatēt plazmā 7 minūšu laikā pēc 28 mg devas lietošanas. Laiks līdz maksimālās koncentrācijas plazmā sasniegšanai (t_{max}) parasti ir 20-40 minūtes pēc pēdējā intranazālā izsmidzinājuma terapijas seansā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

28 mg, 56 mg un 84 mg deva izraisīja no devas atkarīgu esketamīna deguna aerosola maksimālās koncentrācijas plazmā (C_{max}) un laukuma zem koncentrācijas plazmā līknes (AUC_{∞}) palielināšanos.

Esketamīna farmakokinētikas profils pēc vienreizējas devas un atkārtotu devu lietošanas ir līdzīgs; lietojot esketamīnu divreiz nedēļā, uzkrāšanās plazmā nenotiek.

Izkliede

Intravenozi ievadīta esketamīna vidējais izklijes tilpums līdzsvara koncentrācijā ir 709 l.

Cilvēka plazmā ar olbaltumvielām saistīta esketamīna kopējās koncentrācijas īpatsvars ir vidēji 43-45%. Apjoms, kādā esketamīns saistās ar plazmas olbaltumvielām, nav atkarīgs no aknu vai nieru darbības.

Esketamīns nav transportproteīnu P-glikoproteīna (P-gp; vairāku zāļu rezistences proteīna 1), krūts vēža rezistences proteīna (BCRP; *breast cancer resistance protein*) vai organisko anjonu transportproteīna (OATP; *organic anion transporter*) 1B1 vai OATP1B3 substrāts. Esketamīns neinhibē šos transportproteīnus vai vairāku zāļu un toksīnu izvades proteīnu 1 (MATE1) un MATE2K, kā arī organisko anjonu transportproteīnu 2 (OCT2), OAT1 vai OAT3.

Biotransformācija

Esketamīns tiek plaši metabolizēts aknās. Esketamīna primārais metabolisma ceļš cilvēka aknu mikrosomās ir N-demetilācija par noresketamīnu. Galvenie citohroma P450 (CYP) enzīmi, kas nodrošina esketamīna N-demetilāciju, ir CYP2B6 un CYP3A4. Citi CYP enzīmi, tai skaitā CYP2C19 un CYP2C9 ir iesaistīti daudz mazākā mērā. Pēc tam noresketamīns pa CYP atkarīgiem ceļiem tiek metabolizēts par citiem metabolītiem, daži no kuriem tiek glikuronidēti.

Eliminācija

Intravenozi ievadīta esketamīna vidējais klīrenss bija aptuveni 89 l/stundā. Tad, kad pēc intranazālas lietošanas bija sasniegta C_{max} , esketamīna koncentrācija plazmā dažu pirmo stundu laikā pazeminājās strauji un pēc tam pakāpeniskāk. Vidējais terminālais eliminācijas pusperiods pēc deguna aerosola lietošanas parasti bija no 7 līdz 12 stundām.

Pēc radioloģiski iezīmēta esketamīna intravenozas ievadīšanas aptuveni 78% un 2% ievadītās radioaktivitātes izdalījās attiecīgi ar urīnu un izkārnījumiem. Pēc radioloģiski iezīmēta esketamīna perorālas lietošanas aptuveni 86% un 2% lietotās radioaktivitātes izdalījās attiecīgi ar urīnu un izkārnījumiem. Konstatēto radioaktivitāti veidoja galvenokārt esketamīna metabolīti. Intravenozas un perorālas lietošanas gadījumā < 1% devas izdalījās ar urīnu nemainītu zāļu veidā.

Linearitāte/nelinearitāte

Lietojot devas no 28 mg līdz 84 mg, esketamīna kopējā iedarbība palielinās. C_{max} un AUC vērtību palielināšanās, lietojot 28 mg - 56 mg vai 84 mg, bija mazāk nekā proporcionāla devai, taču lietojot 56 mg un 84 mg, tā bija gandrīz proporcionāla devai.

Mijiedarbība

Citu zāļu ietekme uz esketamīnu

Aknu enzīmu inhibitori

Veselām pētāmajām personām iepriekšēja ārstēšana ar perorāli lietotu tiklopidīnu, aknu CYP2B6 aktivitātes inhibitoru (pa 250 mg divreiz dienā 9 dienas pirms esketamīna ievadīšanas un tā ievadīšanas dienā) neietekmēja deguna aerosola veidā ievadīta esketamīna C_{max} . Esketamīna AUC_∞ bija palielinājies par aptuveni 29%. Iepriekšēja ārstēšana ar tiklopidīnu neietekmēja esketamīna terminālo eliminācijas pusperiodu.

Iepriekšēja ārstēšana ar iekšķīgi lietotu klaritromicīnu, aknu CYP3A4 aktivitātes inhibitoru (pa 500 mg divreiz dienā 3 dienas pirms esketamīna ievadīšanas un tā ievadīšanas dienā) palielināja intranazāli ievadīta esketamīna vidējo C_{max} un AUC_∞ attiecīgi par aptuveni 11% un 4%. Iepriekšēja ārstēšana ar klaritromicīnu neietekmēja esketamīna terminālo eliminācijas pusperiodu.

Aknu enzīmu induktori

Pirms esketamīna ievadīšanas piecas dienas pēc kārtas perorāli lietotas 600 mg spēcīga daudz CYP grupas aknu enzīmu, piemēram, CYP3A4 un CYP2B6, aktivitātes induktora rifampicīna devas izraisīja deguna aerosola formā lietota esketamīna vidējo $C_{\max}$ un AUC_{∞} raksturojošo vērtību samazināšanos par attiecīgi 17 un 28%.

Citi deguna aerosoli

Pacientu, kam anamnēzē bija alerģisks rinīts un kuri bija pakļauti zāļu putekšņu iedarbībai, ārstēšana ar oksimetazolīnu, vienu stundu pirms intranazālas esketamīna ievadīšanas ievadot divas 0,05% oksimetazolīna šķīduma aerosola devas, esketamīna farmakokinētiku ietekmēja minimāli.

Veseliem brīvprātīgajiem mometazona furoāta intranazāla lietošana divas nedēļas pēc kārtas pa 200 µg dienā, pēdējo mometazona furoāta devu ievadot vienu stundu pirms intranazālas esketamīna ievadīšanas, esketamīna farmakokinētiku ietekmēja minimāli.

Esketamīna ietekme uz citām zālēm

Esketamīna intranazāla ievadīšana pa 84 mg divreiz nedēļā divas nedēļas pēc kārtas vienreizējas perorālas 6 mg aknu CYP3A4 substrāta midazolāma devas vidējo AUC_{∞} plazmā samazināja par aptuveni 16%.

Esketamīna intranazāla ievadīšana pa 84 mg divreiz nedēļā divas nedēļas pēc kārtas neietekmēja perorālas 150 mg aknu CYP2B6 substrāta bupropiona devas vidējo AUC plazmā.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki (65 gadus veci un vecāki)

Ar deguna aerosolu ievadīta esketamīna farmakokinētiku salīdzināja gados vecākām, bet citādi veselām personām un jaunākiem veseliem pieaugušajiem. Esketamīna vidējās $C_{\max}$ un AUC_{∞} vērtības, ko radīja 28 mg deva, vecākām pētāmajām personām (vecuma diapazons no 65 līdz 81 gadam) bija par attiecīgi 21% un 18% lielākas nekā jaunākām pieaugušām pētāmajām personām (vecuma diapazons no 22 līdz 50 gadiem). Esketamīna vidējās $C_{\max}$ un AUC_{∞} vērtības, ko radīja 84 mg deva, vecākām pētāmajām personām (vecuma diapazons no 75 līdz 85 gadam) bija par attiecīgi 67% un 38% lielākas nekā jaunākām pētāmajām personām (vecuma diapazons no 24 līdz 54 gadiem). Esketamīna terminālais eliminācijas pusperiods gados vecākiem cilvēkiem un jaunākiem pieaugušajiem bija līdzīgs (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Salīdzinot ar pētāmajām personām, kurām bija normāla nieru darbība (kreatinīna klīrenss [CL_{CR}], 88-140 ml/min), pētāmajām personām ar viegliem (CL_{CR} , 58-77 ml/min), vidēji smagiem (CL_{CR} , 30-47 ml/min) vai smagiem (CL_{CR} , 5-28 ml/min, netika veikta dialīze) nieru darbības traucējumiem esketamīna $C_{\max}$ pēc esketamīna deguna aerosola 28 mg devas lietošanas bija par vidēji 20-26% augstāka. Pētāmajām personām ar viegliem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem AUC_{∞} bija par 13-36% lielāks.

Klīniskas pieredzes par esketamīna deguna aerosola lietošanu pacientiem, kuriem veic nieru dialīzi, nav.

Aknu darbības traucējumi

Esketamīna $C_{\max}$ un AUC_{∞} , ko radīja 28 mg devas, pētāmajām personām ar A pakāpes pēc *Child-Pugh* klasifikācijas (viegliem) aknu darbības traucējumiem un veselām pētāmajām personām bija līdzīgi. Pētāmajām personām ar B pakāpes pēc *Child-Pugh* klasifikācijas (vidēji smagiem) aknu darbības traucējumiem esketamīna $C_{\max}$ un AUC_{∞} bija par attiecīgi 8% un 103% lielāks.

Klīniskās pieredzes par esketamīna lietošanu deguna aerosola veidā pacientiem ar C pakāpes pēc *Child-Pugh* klasifikācijas (smagiem) aknu darbības traucējumiem nav (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Rase

Esketamīna deguna aerosola farmakokinētiku salīdzināja veseliem aziātiem un baltās rases pārstāvjiem. Esketamīna C_{max} plazmā un AUC_{∞} vidējās vērtības, ko radīja vienreizēja esketamīna 56 mg deva, ķīniešu izcelsmes pētāmajām personām bija par attiecīgi aptuveni 14% un 33% lielākas nekā baltās rases pētāmajām personām. Korejiešu izcelsmes pētāmajām personām esketamīna C_{max} vidēji bija par 10% zemāka un AUC_{∞} vidēji par 17% lielāks nekā baltās rases pārstāvjiem. Farmakokinētika populācijā tika analizēta, iekļaujot japāņu izcelsmes pacientus, kuriem bija pret terapiju rezistenta depresija, un veselus japāņu izcelsmes pacientus. Pamatojoties uz šīs analīzes rezultātiem, pēc devas ievadīšanas plazmā esošā esketamīna C_{max} un AUC_{24h} japāņu izcelsmes pētāmajām personām bija par aptuveni 20% lielāks nekā neaziātu izcelsmes pētāmajām personām. Esketamīna vidējais terminālais eliminācijas pusperiods plazmā aziātu izcelsmes pētāmajām personām bija robežās no 7,1 līdz 8,9 stundām, bet baltās rases pētāmajām personām - 6,8 stundas.

Dzimums un ķermeņa masa

Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, nenovēroja esketamīna deguna aerosola farmakokinētikas būtiskas atšķirības atkarībā no dzimuma un kopējās ķermeņa masas (> 39-170 kg).

Alerģisks rinīts

Vienreizējas, ar deguna aerosolu ievadītas esketamīna 56 mg devas farmakokinētika pētāmajām personām ar alerģisku rinītu, kuras bija pakļautas zālaugu ziedputekšņu iedarbībai, bija līdzīga kā veselām pētāmajām personām.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, neirotoksicitāti, toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Dzīvniekiem ar ketamīnu veiktie pētījumi liecināja par neirotoksicitāti attīstības stadijā. Nevar izslēgt esketamīna potenciālu neirotoksisku ietekmi uz attīstības stadijā esošu augli (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Genotoksicitāte

Esketamīns nebija mutagēnisks Eimsa testā ar metabolisku aktivizāciju vai bez tās. Esketamīna genotoksisku ietekmi konstatēja skrīninga *in vitro* kodoliņu testā metaboliskas aktivizācijas apstākļos. Taču intravenozi ievadītam esketamīnam *in vitro* kaulu smadzeņu kodoliņu testā žurkām un *in vivo* *Comet* testā žurku aknu šūnās genotoksiskas īpašības nekonstatēja.

Reproduktīvā toksicitāte

Embriofetālās attīstības toksicitātes pētījumā ar intranazāli ievadītu ketamīnu žurkām nekonstatēja nelabvēlīgu ietekmi uz pēcnācējiem pie mātītei toksiskas iedarbības, lietojot devas, kuras izraisa līdz 6 reizēm lielāku kopējo iedarbību nekā cilvēkam, pamatojoties uz AUC vērtībām. Embriofetālās attīstības toksicitātes pētījumā ar intranazāli ievadītu ketamīnu trušiņiem novēroja skeleta anomālijas, un, lietojot mātītei toksiskas devas, bija samazināta augļa ķermeņa masa. Pamatojoties uz AUC vērtībām, kopējā iedarbība trušiņiem bija līdzīga kā cilvēkiem.

Par dzīvniekiem (tai skaitā primātiem) publicētie pētījumi, lietojot devas, kas izraisa vieglu līdz mērenu anestēziju, liecina, ka anestēzijas līdzekļu lietošana straujas galvas smadzeņu augšanas vai sinaptoģenēzes laikā izraisa šūnu zudumu no attīstības stadijā esošām galvas smadzenēm, kas var būt saistīts ar ilgstošu kognitīvo funkciju deficītu. Šo neklīnisko atražu klīniskā nozīmība nav zināma.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Citronskābes monohidrāts
Dinātrijs edetāts
Nātrijs hidroksīds (pH pielāgošanai)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Nav piemērojams.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

1. hidrolītiskās klases stikla flakons ar hlorbutilgumijas aizbāzni. Piepildītais un ar aizbāzni noslēgtais flakons ir ievietots manuāli aktivizējamā deguna aerosola ierīcē. Ierīce izdala divus izsmidzinājumus.

Katrā iepakojumā katra ierīce ir iepakota atsevišķi noslēgtā blisterī.

Iepakojumi pa 1, 2, 3 vai 6 deguna aerosola ierīcēm un vairāku kastīšu iepakojumi ar 12 deguna aerosola ierīcēm (4 kastītes pa trim ierīcēm) vai 24 deguna aerosola ierīcēm (8 kastītes pa trim ierīcēm).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/19/1410/001 (1 aerosola iepakojums)
EU/1/19/1410/002 (2 aerosola iepakojumi)
EU/1/19/1410/003 (3 aerosola iepakojumi)
EU/1/19/1410/004 (6 aerosola iepakojumi)
EU/1/19/1410/005 (24 aerosola iepakojumi)
EU/1/19/1410/006 (12 aerosola iepakojumi)

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2019. gada 18. decembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2024. gada 22. augusts.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KARTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Beļģija

B. IZSNIEGŠANAS KARTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Speciālu receptu zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi (PADZ)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms Spravato laišanas tirdzniecībā katrā dalībvalstī (DV) reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) ar vietējo kompetento iestādi jāsaņem **mācību materiālu (MM) un kontrolētas piekļuves programmas (KPP)**, kā arī plašsaziņas līdzekļiem paredzēto paziņojumu, izplatīšanas veidu un citu programmas aspektu saturs un formāts.

RAĪ jānodrošina, ka katrā DV, kurā Spravato tiek laists tirdzniecībā, identificētā būtiskā zāļu ļaunprātīgas lietošanas riska nepieļaušanai vai maksimālai mazināšanai ir ieviesta KPP.

Paredzēts, ka Spravato ciešā veselības aprūpes speciālistu (VAS) uzraudzībā ievadīs paši pacienti, un šo zāļu izsniegšana notiks veselības aprūpes iestādēs, kurās paredzēta SPRAVATO ievadīšana, kā DV līmenī saskaņots, ņemot vērā vietējo tiesību aktu prasības un/vai vietējās veselības aprūpes sistēmas īpatnības. Kad paredzēta ievadīšana ambulatoriem pacientiem, tai jānotiek tikai ciešas pacientu uzraudzības apstākļos.

Spravato var izraisīt pārejošu sedāciju, disociatīvus un uztveres traucējumus un/vai asinsspiediena paaugstināšanos. Tas nozīmē, ka katras ārstēšanas sesijas laikā un pēc tās pacientiem nepieciešama VAS uzraudzība un izmeklēšana, lai noteiktu, kad pacienti uzskatāmi par klīniski stabiliem un gataviem atstāt veselības aprūpes iestādi. Pacientiem, kam ir klīniski nozīmīgas vai nestabilas kardiovaskulāras vai ar elpošanas sistēmu saistītas patoloģijas, Spravato jāievada apstākļos, kad pieejamas atbilstošas reanimācijas iekārtas un kardiopulmonālas reanimācijas pasākumiem apmācīti veselības aprūpes speciālisti.

VAS jāizsniedz šādi MM (pretī saņemot rakstisku saņemšanas apstiprinājumu):

- **norādījumi VAS**, kuru nolūks ir informēt par pārejošu disociāciju un uztveres traucējumiem, zāļu ļaunprātīgu lietošanu, apziņas traucējumiem un asinsspiediena paaugstināšanos. Norādījumos jāiekļauj arī pietiekami norādījumi par pacientu drošību, uzsverot, ka:
 - visi pacienti pēc Spravato lietošanas atbilstoši jānovēro, līdz viņi uzskatāmi par klīniski pietiekami stabiliem, lai varētu atstāt veselības aprūpes iestādi;
 - pacientiem, kuriem ir klīniski nozīmīgas vai nestabilas kardiovaskulāras vai ar elpošanas sistēmu saistītas patoloģijas, Spravato jāievada klīnikas apstākļos ar pieejamu kardiopulmonālas reanimācijas iekārtu un kardiopulmonālai reanimācijai apmācītu personālu;
 - tā kā iespējams ar sirdi saistītu nevēlamu blakusparādību risks, pirms un pēc Spravato ievadīšanas rūpīgi jākontrolē pacientu asinsspiediens.
- “Veselības aprūpes speciālista kontrolsaraksts” (pievienots norādījumiem VAS): šī MM nolūks ir palīdzēt VAS novērtēt, kad pēc Spravato ievadīšanas pacienti uzskatāmi par stabiliem, un kad ir droši viņiem atļaut atstāt klīniku vai kabinetu, kur notikusi Spravato ievadīšana.

Pacientiem jāizsniedz šādi MM:

- **norādījumi pacientam**, kuru nolūks ir informēt par pārejošas disociācijas un uztveres traucējumu risku, zāļu ļaunprātīgu lietošanu, apziņas traucējumiem un asinsspiediena paaugstināšanos. Šī MM mērķis ir izvērsti informēt par:
 - nevēlamajām blakusparādībām, kas paredzamas pēc Spravato ievadīšanas, un to, kā tās maksimāli vājināt;
 - riska faktoriem un/vai grupām, kā arī ļaunprātīgas lietošanas un atkarības pazīmēm, kas regulāri jāvērtē un jāuzrauga;
 - Spravato intranazālās ievadīšanas procedūru un sagatavošanos tai (nepieciešamību divas stundas neēst un 30 minūtes nedzert), kā arī pacientu uzraudzību.

Pacientiem paredzēto norādījumu nolūks ir arī vairot izpratni par:

- Spravato pašievadīšanas darbībām tiešā VAS uzraudzībā;
- asinsspiediena uzraudzību pirms un pēc Spravato lietošanas;
- VAS izvirzītās prasības attiecībā uz uzraudzību un novērošanu pēc devas ievadīšanas, līdz VAS apstiprina, ka pacients ir klīniski stabils, un viņš drīkst atstāt klīniku vai kabinetu, kur notikusi Spravato ievadīšana;
- Spravato ietekmi uz pacienta spēju vadīt transportlīdzekli vai strādāt ar iekārtām.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE (1 un 6 deguna aerosola ierīcēm)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Spravato 28 mg deguna aerosols, šķīdums
esketaminum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra deguna aerosola ierīce satur esketamīna hidrochlorīdu, kas atbilst 28 mg esketamīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: citronskābes monohidrāts, dinātrijs edetāts, nātrijs hidroksīds, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Deguna aerosols, šķīdums

1 deguna aerosola ierīce

6 deguna aerosola ierīces

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intranazālai lietošanai

Nav nepieciešams sagatavot lietošanai vai izmēģināt.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/19/1410/001 (1 aerosola iepakojums)
EU/1/19/1410/004 (6 aerosola iepakojumi)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

spravato

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE (2 un 3 deguna aerosola ierīcēm)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Spravato 28 mg deguna aerosols, šķīdums
esketaminum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā deguna aerosola ierīce satur esketamīna hidrochlorīdu, kas atbilst 28 mg esketamīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: citronskābes monohidrāts, dinātrijs edetāts, nātrijs hidroksīds, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Deguna aerosols, šķīdums

2 deguna aerosola ierīces

3 deguna aerosola ierīces

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intranazālai lietošanai

Nav nepieciešams sagatavot lietošanai vai izmēģināt.

56 mg iepakojums – 2 deguna aerosola ierīces

84 mg iepakojums – 3 deguna aerosola ierīces

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/19/1410/002 (2 aerosola iepakojumi)
EU/1/19/1410/003 (3 aerosola iepakojumi)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

spravato

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTĒM BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Spravato 28 mg deguna aerosols, šķīdums
esketaminum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Janssen-Cilag International NV

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA DEGUNA AEROSOLA/IERĪCES MARKĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Spravato 28 mg deguna aerosols, šķīdums
esketaminum
intranazālai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

28 mg

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE (3 deguna aerosola ierīcēm) KĀ STARPIEPAKOJUMS/VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMA KOMPONENTS (BEZ BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Spravato 28 mg deguna aerosols, šķīdums
esketaminum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS (-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra deguna aerosola ierīce satur esketamīna hidrochlorīdu, kas atbilst 28 mg esketamīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: citronskābes monohidrāts, dinātrijs edetāts, nātrijs hidroksīds, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Deguna aerosols, šķīdums

3 deguna aerosola ierīces
Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, nepārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intranazālai lietošanai
Nav nepieciešams sagatavot lietošanai vai izmēģināt.

84 mg iepakojums – 3 deguna aerosola ierīces

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

spravato

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM AR 12 DEGUNA AEROSOLA IERĪCĒM (4 kastītēm pa 3 deguna aerosola ierīcēm) vai 24 DEGUNA AEROSOLA IERĪCĒM (8 kastītēm pa 3 deguna aerosola ierīcēm) AR BLUE BOX

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Spravato 28 mg deguna aerosols, šķīdums
esketaminum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS (-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra deguna aerosola ierīce satur esketamīna hidrochlorīdu, kas atbilst 28 mg esketamīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: citronskābes monohidrāts, dinātrijs edetāts, nātrijs hidroksīds, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Deguna aerosols, šķīdums

Vairāku kastīšu iepakojums: 24 deguna aerosola ierīces (8 kastītes pa 3 ierīcēm)

Vairāku kastīšu iepakojums: 12 deguna aerosola ierīces (4 kastītes pa 3 ierīcēm)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intranazālai lietošanai

Nav nepieciešams sagatavot lietošanai vai izmēģināt.

84 mg iepakojums – 3 deguna aerosola ierīces

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/19/1410/005 (8 kastītes, katrā 3 aerosola iepakojumi)
EU/1/19/1410/006 (4 kastītes, katrā 3 aerosola iepakojumi)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Spravato 28 mg deguna aerosols, šķīdums *esketaminum*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Spravato un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Spravato lietošanas
3. Kā lietot Spravato
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Spravato
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Spravato un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Spravato

Spravato satur aktīvo vielu esketamīnu. Tas pieder pie zāļu grupas, kuru sauc par antidepresantiem, un Jums šīs zāles ir iedotas depresijas ārstēšanai.

Kādam nolūkam Spravato lieto

Spravato lieto pieaugušajiem, lai mazinātu depresijas simptomus, piemēram, skumjas, trauksmi vai nevērtības sajūtu, miega traucējumus, ēstgribas pārmaiņas, intereses zudumu par iemīļotām aktivitātēm, palēninājuma sajūtu. To lieto kopā ar citu antidepresantu, ja esat izmēģinājis vismaz 2 citus antidepresantus, taču tie nav palīdzējuši.

Spravato pieaugušajiem tiek arī lietots, lai strauji mazinātu depresijas simptomus situācijās, kad nepieciešama tūlītēja ārstēšana (pazīstama arī kā psihiatriski neatliekams stāvoklis).

2. Kas Jums jāzina pirms Spravato lietošanas

Nelietojiet Spravato šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret esketamīnu, līdzīgām zālēm, kuras sauc par ketamīnu un lieto anestēzijai, vai kādu citu (6. punktā minēto šo zāļu sastāvdaļu);
- ja Jums kādreiz ir bijuši tādi specifiski traucējumi kā:
 - aneirisma (vāja vieta asinsvada sienā, kur notiek paplašināšanās vai izvelvēšanās);
 - asiņošana galvas smadzenēs vai
- ja Jums nesen (pēdējās sešās nedēļās) ir bijis miokarda infarkts, jo Spravato var izraisīt īslaicīgu asinsspiediena paaugstināšanos, kas var izraisīt nopietnas komplikācijas šo slimību gadījumā.

Nelietojiet Spravato, ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums. Ja neesat pārliecināts, konsultējieties ar ārstu pirms Spravato lietošanas. Jūsu ārsts nolems, vai Jūs drīkstat lietot šīs zāles.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Spravato lietošanas konsultējieties ar ārstu, ja Jums:

- ir slikti kontrolētas sirds slimības, piemēram, vāja asins plūsma sirds asinsvados, kas bieži izraisa sāpes krūtīs (piemēram, stenokardija), augsts asinsspiediens, sirds vārstuļa slimība vai sirds mazspēja;
- kādreiz ir bijuši galvas smadzeņu apasiņošanas traucējumi (piemēram, insults);
- kādreiz ir bijušas problēmas, kas saistītas ar receptu zāļu vai narkotiku ļaunprātīgu lietošanu;

- kādreiz ir bijusi psihoze, kuras gadījumā Jūs ticat nepatiesām lietām (Jums ir murgi) vai Jūs redzat, jūtat vai dzirdat neesošas lietas (Jums ir halucinācijas);
- kādreiz ir bijuši bipolāri traucējumi vai mānijas simptomi (kad Jūs kļūstat pārmērīgi aktīvs vai pārmērīgi uzbudināts);
- kādreiz ir bijis pārmērīgi aktīvs vairogdziedzeris, un šis traucējums netiek pilnvērtīgi ārstēts (hipertireoze);
- kādreiz ir bijuši plaušu darbības traucējumi, kas apgrūtina elpošanu (plaušu mazspēja), arī hroniska obstruktīva plaušu slimība (HOPS);
- ir miega apnoja un pārmērīgi palielināta ķermeņa masa;
- kādreiz ir bijusi lēna vai ātra sirdsdarbība, kas izraisa elpas trūkumu, sirdsklauves vai nepatīkamu sajūtu krūtīs, neskaidru sajūtu galvā vai ģīboni;
- kādreiz ir bijusi nopietna galvas trauma vai nopietnas galvas smadzeņu slimības, īpaši tad, ja ir paaugstināts spiediens galvas smadzenēs;
- ir smagi aknu darbības traucējumi.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums (vai Jūs neesat pārliecināts), konsultējieties ar ārstu pirms Spravato lietošanas. Jūsu ārsts nolems, vai Jums vajadzētu lietot šīs zāles.

Depresijas pastiprināšanās

Ja Jums jebkurā laikā rodas domas par kaitējuma nodarīšanu sev vai sevis nogalināšanu, nekavējoties informējiet savu ārstu vai dodieties uz tuvāko slimnīcu.

Ja esat nomākts, Jums var būt lietderīgi aprunāties ar kādu radnieku vai tuvu draugu un pajautāt, vai, viņuprāt, Jūsu depresija kļūst smagāka un vai viņi raizējas par Jūsu uzvedību. Jūs varat palūgt, lai viņi izlasa šo instrukciju.

Asinsspiediens

Spravato pēc tā ievadīšanas Jums uz aptuveni 1-2 stundām var paaugstināt asinsspiedienu, tādēļ Jums pirms Spravato lietošanas uzsākšanas un pēc šo zāļu lietošanas mērīs asinsspiedienu.

Ja Jums pirms šo zāļu lietošanas ir paaugstināts asinsspiediens, Jūsu ārsts nolems, vai sākt šo zāļu lietošanu vai nogaidīt, kamēr asinsspiediens pazeminās. Ja pēc šo zāļu lietošanas Jums asinsspiediens paaugstinās un saglabājas paaugstināts ilgāk par dažām stundām, Jums var būt jāveic vēl dažas pārbaudes.

Pēc devas ievadīšanas šīs zāles var Jums īslaicīgi paaugstināt asinsspiedienu. Asinsspiedienu Jums pārbaudīs pirms un pēc šo zāļu lietošanas. Ja Jums pēc šo zāļu lietošanas rodas sāpes krūtīs, elpas trūkums, pēkšņas stipras galvassāpes, redzes pārmaiņas vai krampji, nekavējoties informējiet medicīnisko personālu.

Pastāstiet ārstam, ja Jums Spravato lietošanas laikā rodas kaut kas no turpmāk minētā

- Grūtības koncentrēt uzmanību, spriest un domāt (skatīt arī "Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana" un "Iespējamās blakusparādības"). Katrā šo zāļu lietošanas reizē un pēc tās ārsts pārbaudīs Jūsu stāvokli un nolems, cik ilgi Jūs ir jāuzrauga.
- Miegainība (sedācija), ģībonis, reibonis, griešanās sajūta, trauksme vai atsvešināšanās no sevis, savām domām, sajūtām, telpas un laika (disociācija), apgrūtināta elpošana (elpošanas nomākums). Ja jūtat, ka nespējat palikt nomodā vai tūlīt zaudēsiet samaņu, nekavējoties informējiet medicīniskos darbiniekus.
- Sāpes urinācijas laikā vai asins piejaukums urīnam - tās var būt urīnpūšļa slimību pazīmes. Tās var rasties, līdzīgas zāles (kuras sauc par ketamīnu) lietojot lielās devās ilgu laiku.

Pastāstiet ārstam, ja Jums Spravato lietošanas laikā rodas kaut kas no iepriekš minētā.

Gados vecāki (> 65 gadus veci) pacienti

Ja esat gados vecāks (> 65 gadus vecs) pacients, Jūs rūpīgi uzraudzīs, jo Jums ir lielāks kritienu risks, kad pēc ārstēšanas atsāksit kustēties.

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo Spravato nav pētītas pret terapiju rezistentas depresijas ārstēšanai šajā vecuma grupā.

Citas zāles un Spravato

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Spravato lietošana kopā ar noteiktām zālēm var izraisīt blakusparādības. Īpaši pastāstiet ārstam, ja lietojat:

- zāles, kuras lieto nervu sistēmas traucējumu vai stipru sāpju ārstēšanai (piemēram, benzodiazepīnus, opioīdus);
- stimulāntus, piemēram, tos, kurus lieto narkolepsijas ārstēšanai, vai zāles UDHS ārstēšanai (piemēram, amfetamīnus, metilfenidātu, modafinilu, armodafinilu);
- zāles, kas Jums var paaugstināt asinsspiedienu, piemēram, vairogdziedzera hormonus, pretastmas zāles, piemēram, ksantīna atvasinājumus, zāles asiņošanas novēršanai dzemdībās (ergometrīnu) vai sirds zāles, piemēram, vazopresīnu;
- zāles depresijas vai Parkinsona slimības ārstēšanai, kuras sauc par monoamīnoksidāzes inhibitoriem (MAOI) (piemēram, tranilcipromīnu, selegilīnu, fenelzīnu).

Spravato kopā ar uzturu, dzērienu un alkoholu

Dažiem pacientiem, kuri lieto Spravato, var rasties slikta dūša vai vemšana. Jums jāatturas no ēšanas 2 stundas pirms šo zāļu lietošanas un nav jādzer šķidrumi 30 minūtes pirms šo zāļu lietošanas. Izstāstiet ārstam, ja lietojat zāles vai dzērienus, kuri satur alkoholu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Kontracepcija

Ja Jums var iestāties grūtniecība, ārstēšanas laikā Jums jāizmanto kontracepcija. Konsultējieties ar ārstu par piemērotiem kontracepcijas līdzekļiem.

Grūtniecība

Nelietojiet Spravato grūtniecības laikā.

Ja Jums ārstēšanas laikā ar Spravato iestājas grūtniecība, nekavējoties konsultējieties ar ārstu, lai noņemtu, vai pārtraukt ārstēšanu, un lai uzzinātu par citām ārstēšanas iespējām.

Barošana ar krūti

Nelietojiet Spravato krūts barošanas laikā. Ja Jūs barojat bērnu ar krūti, pirms Spravato lietošanas konsultējieties ar ārstu. Ārsts pārrunās ar Jums, vai Jums jāpārtrauc barošana ar krūti vai šo zāļu lietošana. Jūsu ārsts ņems vērā krūts barošanas sniegto ieguvumu Jums un Jūsu bērnam un terapijas sniegto ieguvumu Jums.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Spravato var Jums izraisīt miegainību, reiboni un citas blakusparādības, kuras uz laiku var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus un darīt darbus, kuru veikšanai nepieciešama pilnīga modrība. Pēc ārstēšanas ar šīm zālēm iesaistieties šajās aktivitātēs tikai nākamajā dienā pēc izgulēšanās.

3. Kā lietot Spravato

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā konsultējieties ar ārstu.

Jūs Spravato deguna aerosolu lietosiet pats ārsta vai cita veselības aprūpes speciālista uzraudzībā veselības aprūpes iestādē, piemēram, ārsta kabinetā vai klīnikā.

Jūsu ārsts vai cits veselības aprūpes speciālists parādīs Jums, kā lietot deguna aerosola ierīci (skatīt arī norādījumus par lietošanu).

Cik daudz jālieto

Ārsts nolems, vai Jums nepieciešama 1, 2 vai 3 deguna aerosola ierīces un cik bieži Jums jāierodas ārsta kabinetā vai klīnikā zāļu ievadīšanai.

- No vienas deguna aerosola ierīces tiek izsmidzināti divi izsmidzinājumi (viens izsmidzinājums katrā nāsī).
- Spravato lieto divreiz nedēļā pirmās 4 nedēļas.

Ja terapija tiek turpināta:

- Spravato parasti lieto vienreiz nedēļā nākamās 4 nedēļas.
- Pēc tam Spravato parasti lieto vai nu vienreiz nedēļā, vai reizi 2 nedēļās.

Katrā šo zāļu lietošanas reizē un pēc tās ārsts Jūs pārbaudīs un nolems, cik ilgi Jūs ir jāuzrauga.

Deguna aerosoli

Ja Jums jālieto steroīds vai dekongestants deguna aerosola veidā, izvairieties no to lietošanas 1 stundu pirms Spravato ievadīšanas.

Ja esat lietojis Spravato vairāk nekā noteikts

Jūs šīs zāles lietosiet ārsta uzraudzībā ārsta kabinetā vai klīnikā, tādēļ maz ticams, ka Jūs lietosiet vairāk zāļu, nekā noteikts.

Lietojot pārāk daudz Spravato, Jums palielinās blakusparādību iespējamība (skatīt "Iespējamās blakusparādības").

Ja pārtraucat lietot Spravato

Lai šīs zāles Jums būtu efektīvas, ir svarīgi ierasties uz plānotajiem apmeklējumiem.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pastāstiet ārstam, ja pamanāt kādu no šīm blakusparādībām.

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- atsvešināšanās sajūta no sevis, savām domām, sajūtām un apkārtējām lietām;
- reibonis;
- galvassāpes;
- miegainība;
- garšas sajūtas pārmaiņas;
- samazināta jušanas spēja jeb jutība, tai skaitā ap muti;
- griešanās sajūta (vertigo);
- vemšana;
- slikta dūša;
- paaugstināts asinsspiediens.

Bieži (var skart ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- trauksmes sajūta;
- ārkārtēja laimes sajūta (eiforija);
- apjukuma sajūta;
- atsvešināšanās sajūta no realitātes;
- aizkaitināmības sajūta;
- neesošu lietu redzēšana, jušana, dzirdēšana vai saošana (halucinācijas);

- uzbudinājums
- acis, ausis vai pieskāriena sajūta kaut kādā veidā sniedz maldīgu vai izmainītu informāciju (kaut kas nav tā, kā šķiet);
- panikas lēkmes;
- laika izjūtas izmaiņas;
- neparastas sajūtas mutē (piemēram, durstīšanas vai tirpšanas sajūta);
- muskuļu trīce;
- domāšanas traucējumi;
- ļoti liela miegainība un maz enerģijas;
- apgrūtināta spēja runāt;
- koncentrēšanās grūtības;
- neskaidra redze;
- pastāvīga džinkstēšana ausīs (*tinnitus*);
- palielināta jutība pret troksni vai skaņām;
- ātra sirdsdarbība;
- augsts asinsspiediens;
- nepatīkama sajūta degunā;
- rīkles kairinājums;
- rīkles iekaisums;
- sauss deguns, tai skaitā sausas krozas degunā;
- deguna nieze;
- mutes dobuma sajūtu vai jutīguma samazināšanās;
- sausa mute;
- pārmērīga svīšana;
- bieža nepieciešamība urinēt;
- sāpes urinējot;
- neatliekama nepieciešamība urinēt;
- slikta pašsajūta;
- apreibuma sajūta;
- vājuma sajūta;
- raudāšana;
- ķermeņa temperatūras pārmaiņu sajūta.

Retāk (var skart ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem)

- domāšanas, runas un fizisko kustību palēnināšanās;
- emocionāls distress;
- smaguma vai spriedzes sajūta;
- straujas nekontrolējamas acu kustības;
- hiperaktivitāte;
- pastiprināta siekalu veidošanās;
- auksti sviedri;
- staigāšanas grūtības;
- zems asinsspiediens;
- lēna sirdsdarbība.

Reti (var skart ne vairāk kā 1 no 1000 cilvēkiem)

- apgrūtināta elpošana (elpošanas nomākums);
- krampji.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā pieejamo nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Spravato

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un etiķetes. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Spravato satur

Aktīvā viela ir esketamīns.

Katra deguna aerosola ierīce satur esketamīna hidrohlorīdu, kas atbilst 28 mg esketamīna.

Citas sastāvdaļas ir:

Citronskābes monohidrāts

Dinātrijs edetāts

Nātrijs hidroksīds (pH pielāgošanai)

Ūdens injekcijām

Spravato ārējais izskats un iepakojums

Spravato ir deguna aerosols, šķīdums. Šīs zāles ir dzidrs, bezkrāsains šķīdums vienreiz lietojamā deguna aerosola ierīcē.

Spravato ir pieejams iepakojumos pa 1, 2, 3 vai 6 deguna aerosola ierīcēm un vairāku kastīšu iepakojumos pa 12 (4 kastītēm pa 3 ierīcēm) vai pa 24 deguna aerosola ierīcēm (8 kastītēm pa trim ierīcēm).

Katra deguna aerosola ierīce ir iepakota atsevišķi noslēgtā blisterī.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Beļģija

Ražotājs

Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Beļģija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Francija

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Īrija

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu/>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem

Norādījumi par lietošanu
SPRAVATO
(esketaminum)
Deguna aerosola ierīce



28 mg ierīcē

No katras deguna aerosola ierīces iespējams izsmidzināt
28 mg esketamīna divu izsmidzinājumu veidā.

Svarīgi!

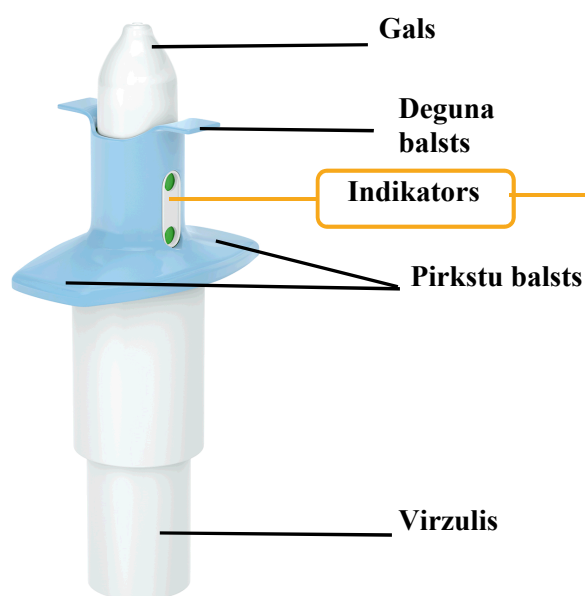
Paredzēts, ka šo ierīci lieto pacients **veselības aprūpes speciālista uzraudzībā**. Pirms pacienta apmācības un uzraudzības izlasiet visus norādījumus par lietošanu.



Nepieciešama palīdzība?

Lai saņemtu papildu palīdzību vai sniegtu savu vērtējumu, skatiet lietošanas instrukcijā reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējā pārstāvja kontaktinformāciju.

Deguna aerosola ierīce

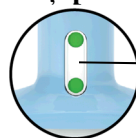


No katras deguna aerosola ierīces iespējams izsmidzināt 28 mg esketamīna divu izsmidzinājumu veidā.

Indikators

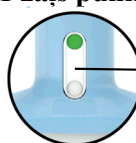
Viena ierīce satur 2 izsmidzinājumus (1 izsmidzinājums katrā nāsī)

2 zaļi punkti (ievadīti 0 mg)



Ierīce ir pilna

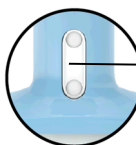
1 zaļš punkts



Ievadīts viens izsmidzinājums

Nav zaļo punktu

Ievadīti divi izsmidzinājumi (28 mg)



Ierīce ir tukša

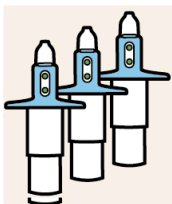
1. solis

Sagatavošanās

Tikai pirms pirmās ierīces lietošanas



Tikai pirms pirmās ierīces lietošanas norādiet pacientam, ka ir jāizšņauc deguns.



Apstipriniet nepieciešamo ierīču skaitu.

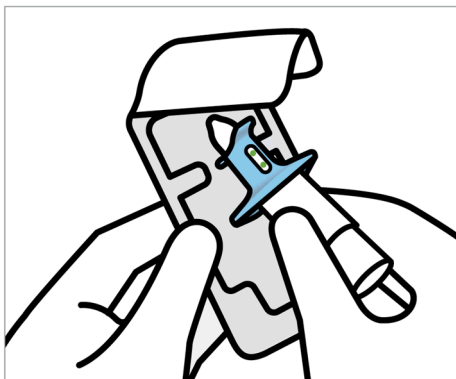
28 mg = 1 ierīce

56 mg = 2 ierīces

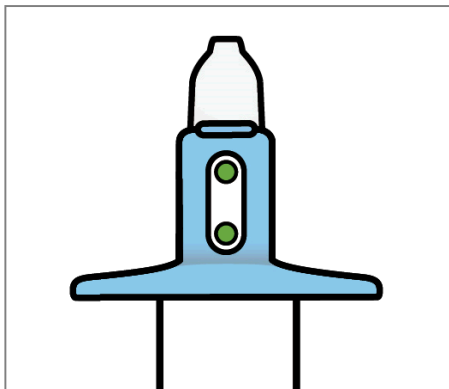
84 mg = 3 ierīces

2. solis

Ierīces sagatavošana



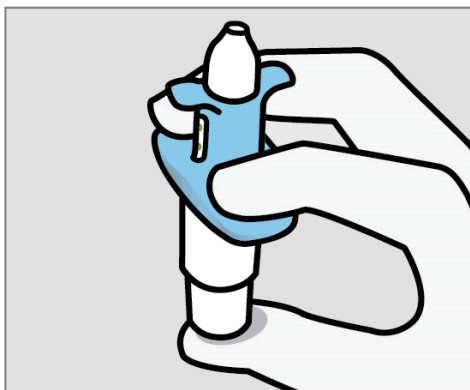
- Pārbaudiet derīguma termiņu (EXP). Ja tas ir beidzies, paņemiet jaunu ierīci.
- Atplēsiet blisteri un izņemiet ierīci.



- **Nav nepieciešams nekādā veidā sagatavot ierīci lietošanai.** Tā rezultātā tiks zaudētas zāles.
- Pārbaudiet, vai indikatorā ir redzami **2 zaļi punkti**. Ja tā nav, iznīciniet ierīci un paņemiet jaunu.
- Iedodiet ierīci pacientam.

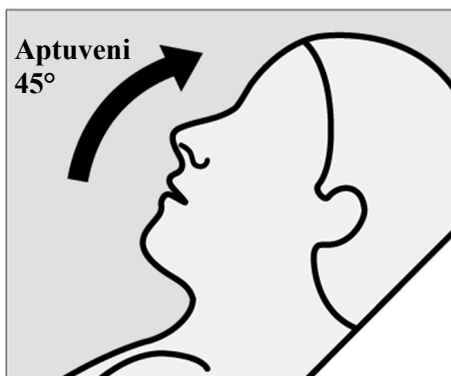
3. solis

Pacienta sagatavošana



Norādiet pacientam

- Turēt ierīci, kā parādīts, ar īkšķi maigi atbalstot virzuli.
- Nespiest virzuli.

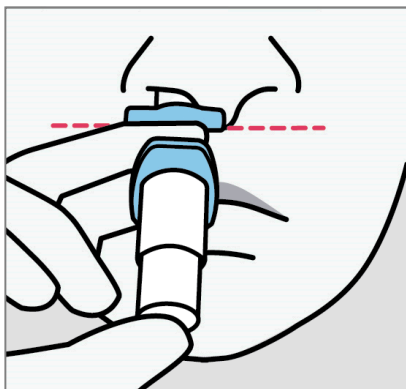


Norādiet pacientam

- Zāļu lietošanas laikā atgāzt galvu par aptuveni **45 grādiem**, lai zāles paliktu degunā.

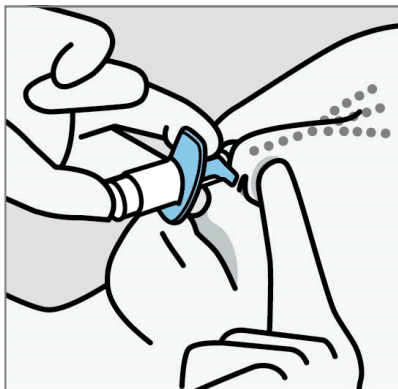
4. solis

Pacients iesmidzina zāles vienreiz katrā nāsī



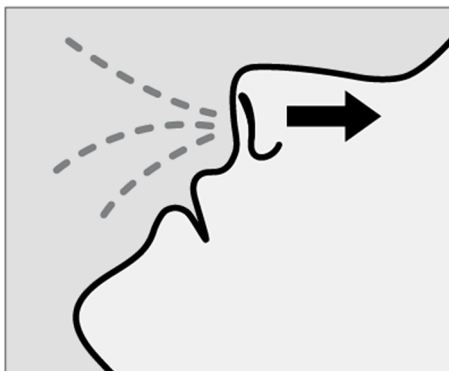
Norādiet pacientam

- Ievietot ierīces galu taisni **pirmajā nāsī**.
- Deguna balstam jāpieskaras **starp nāsīm esošajai ādai**.



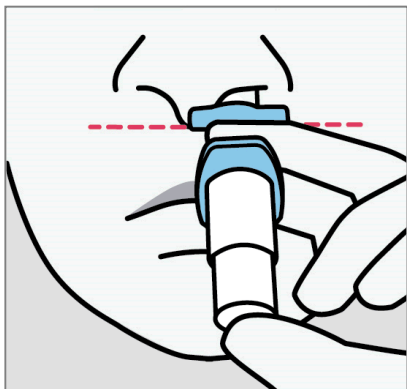
Norādiet pacientam

- Aizspiest pretējo nāsi.
- **Ielpot caur degunu**, nospiežot virzuli līdz galam.



Norādiet pacientam

- **Maigi pašņaukāties** pēc zāļu iesmidzināšanas, lai zāles paliktu degunā.

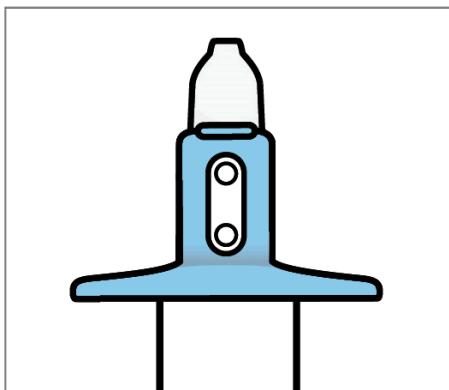


Norādiet pacientam

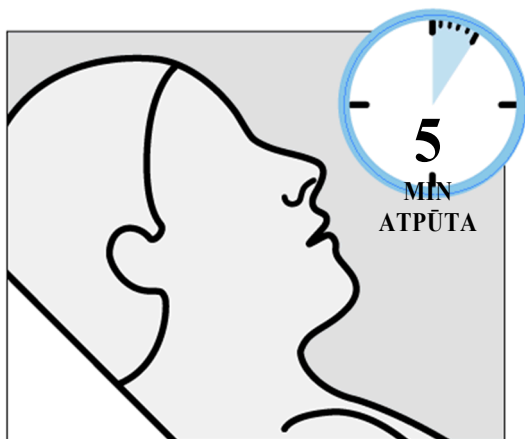
- Samainīt rokas, lai ievietotu ierīces **galu otrā nāsī**.
- Atkārtot 4. soli, lai ievadītu otru izsmidzinājumu.

5. solis

Zāļu ievades apstiprinājums un atpūta



- Paņemiet ierīci no pacienta.
- Pārbaudiet, vai indikatorā **nav redzams neviens zaļš punkts**. Ja redzat zaļu punktu, lieciet pacientam vēlreiz iesmidzināt zāles otrajā nāsī.
- Vēlreiz pārbaudiet indikatoru, lai pārliecinātos, ka ierīce ir tukša.



Norādiet pacientam

- Ērtā pozā (vēlams ar daļēji atliektu galvu) atpūsties **5 minūtes pēc katras ierīces lietošanas**.
- Ja šķidrums izpil ārā, nosusināt degunu ar drānu.
Nešņaukt degunu.



Nākamā ierīce (ja nepieciešama)

28 mg						
56 mg						
84 mg						

- Ja nepieciešama vairāk nekā viena ierīce, atkārtot 2.-5. soli.

UZMANĪBU! Nodrošiniet, lai pacients pēc katras ierīces lietošanas nogaidītu 5 minūtes un zāles varētu uzsūkties.

Iznīcināšana

Iznīciniet izlietoto(-ās) ierīci(-es) atbilstoši vietējām prasībām.

Pārskatīts: {GGGG. mēnesis}

IV PIELIKUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMU IZMAIŅU PAMATOJUMS

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par esketamīna periodiski atjaunojamo(-ajiem) drošuma ziņojumu(-iem) (PADZ), *PRAC* zinātniskie secinājumi ir šādi.

Ņemot vērā pieejamos datus par bradikardiju un krampjiem, kas iegūti klīniskajā(-os) pētījumā(-os) un no spontānajiem ziņojumiem, tai skaitā gadījumus ar ciešu saistību laika ziņā, šo reakciju izžušanu pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas un atkārtotu rašanos pēc zāļu lietošanas atsākšanas, kā arī ticamo darbības mehānismu, *PRAC* uzskata, ka cēloņsakarība starp (intranazāli lietotu) esketamīnu un bradikardiju un krampjiem ir vismaz pamatoti iespējama. *PRAC* secināja, ka jāveic atbilstoši grozījumi (intranazāli lietojamu) esketamīnu saturošu zāļu informācijā.

Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*Committee for Medicinal Products for Human Use — CHMP*) ir izskatījusi *PRAC* ieteikumu un piekrīt *PRAC* vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par esketamīnu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska attiecība zālēm, kuras satur esketamīnu, ir nemainīga, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CHMP iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.