

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Spravato 28 mg nenäsumute, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi nenäsumutin sisältää esketamiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 28 mg:aa esketamiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Nenäsumute, liuos.

Kirkas, väritön vesiliuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Spravato on tarkoitettu yhdistelmänä jonkin serotoniinin takaisinoton estäjän (SSRI) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjän (SNRI) kanssa aikuisille hoitoresistentin masennustilan hoitoon, kun potilaan parhaillaan sairastamaan keskivaikeaan tai vaikeaan masennusjaksoon ei ole saatu vastetta vähintään kahdella eri masennuslääkehoidolla.

Spravato on tarkoitettu yhdessä suun kautta otettavan masennuslääkehoidon kanssa akuutiksi lyhytaikaiseksi hoidoksi masennusoireiden nopeaan vähentämiseen kliiniseen arvioon perustuvassa psykiatrisessa hätätilanteessa aikuispotilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea masennustila.

Ks. kohdasta 5.1 kuvaus tutkituista potilasjoukoista.

4.2 Annostus ja antotapa

Päätöksen tämän lääkevalmisteen määräämisestä tekee psykiatri.

Se on tarkoitettu potilaan itse annosteltavaksi terveydenhuollon ammattilaisen suorassa valvonnassa.

Hoitokertaan kuuluu nenäsumutteen annostelu ja annostelun jälkeinen tarkkailu. Sekä annostelun että annostelun jälkeisen tarkkailun pitää tapahtua asianmukaisessa hoitopaikassa.

Potilaan tutkiminen ennen hoitoa

Verenpaine pitää mitata ennen Spravato-nenäsumutteen annostelua.

Jos verenpaine on lähtötilanteessa koholla, verenpaineen lyhytaikaisen nousun riskit ja hoidon hyödyt pitää arvioida (ks. kohta 4.4). Lääkevalmistetta ei saa antaa potilaalle, jos verenpaineen tai kallonsisäisen paineen noususta aiheutuu vakava riski (ks. kohta 4.3).

Jos potilaalla on kliinisesti merkittävä tai epästabili sydän- ja verisuonitauti tai hengityselinsairaus, lisävarotoimet ovat tarpeen. Lääkevalmistetta saa tällöin antaa vain hoitopaikassa, jossa on asianmukaiset elvytysvälineet saatavissa ja jossa on paikalla painelu-puhalluselvytykseen koulutuksen saanut terveydenhuollon ammattilainen (ks. kohta 4.4).

Seuranta lääkkeen annostelun jälkeen

Potilaan verenpaine pitää mitata uudelleen noin 40 minuutin kuluttua Spravato-nenäsumutteen annostelusta, ja tämän jälkeen kliinisen tarpeen mukaan (ks. kohta 4.4).

Potilaan pitää mahdollisen sedaation, dissosiaatio-oireiden ja verenpaineen nousun vuoksi olla terveydenhuollon ammattilaisen seurannassa niin pitkään, kunnes potilaan tilan katsotaan olevan kliinisesti stabiili ja hänet voidaan kotiuttaa hoitopaikasta (ks. kohta 4.4).

Annostus

Hoitoresistentti masennustila

Annossuositukset hoitoresistentin masennustilan hoitoon esitetään taulukossa 1 ja taulukossa 2 (≥ 65 -vuotiaat aikuiset). Ylläpito-hoidossa suositellaan jatkamaan sen annoksen käyttöä, jonka potilas saa hoidon aloitusvaiheen lopussa. Annosmuutosten pitää perustua edellisen annoksen tehoon ja siedettävyyteen. Ylläpito-hoidossa annostukseen pitää valita yksilöllisesti pisin antoväli, jolla remissio/vaste säilyy.

Taulukko 1. Spravato-suositusannos hoitoresistentin masennustilan hoitoon < 65-vuotiaille aikuisille

Hoidon aloitusvaihe	Ylläpitohoito
Viikot 1-4: Aloitusannos päivänä 1: 56 mg Seuraavat annokset: 56 mg tai 84 mg kaksi kertaa viikossa	Viikot 5-8: 56 mg tai 84 mg kerran viikossa Viikosta 9 eteenpäin: 56 mg tai 84 mg joka toinen viikko tai kerran viikossa
Hoidon hyödyt pitää arvioida aloitusvaiheen lopussa ja tehdä päätös hoidon jatkamisen tarpeesta.	Hoidon jatkamisen tarve pitää arvioida uudelleen säännöllisin väliajoin.

Taulukko 2. Spravato-suositusannos hoitoresistentin masennustilan hoitoon ≥ 65 -vuotiaille aikuisille

Hoidon aloitusvaihe	Ylläpitohoito
Viikot 1-4: Aloitusannos päivänä 1: 28 mg Seuraavat annokset: 28 mg, 56 mg tai 84 mg kaksi kertaa viikossa; kaikki annosmuutokset on tehtävä 28 mg:n lisäyksinä	Viikot 5-8: 28 mg, 56 mg tai 84 mg kerran viikossa; kaikki annosmuutokset on tehtävä 28 mg:n lisäyksinä Viikosta 9 eteenpäin: 28 mg, 56 mg tai 84 mg joka toinen viikko tai kerran viikossa; kaikki annosmuutokset on tehtävä 28 mg:n lisäyksinä
Hoidon hyödyt pitää arvioida aloitusvaiheen lopussa ja tehdä päätös hoidon jatkamisen tarpeesta.	Hoidon jatkamisen tarve pitää arvioida uudelleen säännöllisin väliajoin.

Hoitoa suositellaan jatkamaan vähintään 6 kuukauden ajan masennusoireiden vähenemisen jälkeen.

Masennustilasta aiheutuvan psykiatrisen hätätilanteen akuutti lyhytaikainen hoito

Annossuositus aikuispotilaille (< 65-vuotiaille) on 84 mg kaksi kertaa viikossa 4 viikon ajan. Annos pienennetään 56 mg:aan siedettävyyden perusteella. Neljän viikon Spravato-hoidon jälkeen jatketaan suun kautta otettavaa masennuslääkehoitoa kliiniseen arvioon perustuen.

Näillä potilailla Spravato-hoidon pitää olla osa kattavaa kliinistä hoitosuunnitelmaa.

Ruokailua ja juomista koskevat suositukset ennen lääkkeen antoa

Joillekin potilaille voi ilmaantua pahoinvointia ja oksentelua lääkevalmisteen käytön jälkeen, joten potilaita pitää kehottaa olemaan syömättä vähintään 2 tuntia ennen lääkkeen antoa ja olemaan juomatta nestettä vähintään 30 minuuttia ennen lääkkeen annostelua (ks. kohta 4.8).

Nenään annettavat kortikosteroidit ja nenän tukkoisuutta vähentävät valmisteet

Jos potilas tarvitsee nenään annettavaa kortikosteroidia tai nenän tukkoisuutta vähentävää valmistetta lääkkeenantopäivänä, potilasta pitää neuvoa olla ottamatta tällaisia lääkkeitä vähintään 1 tunti ennen esketamiinin annostelua.

Hoitokertojen jääminen väliin

Jos potilaan hoitokerta/hoitokertoja on jäänyt väliin ensimmäisten neljän hoitoviikon aikana, potilaan pitää jatkaa senhetkisen hoitoaikataulun noudattamista.

Jos hoitoresistenttiä masennustilaa sairastavan potilaan hoitokerta/hoitokertoja jää väliin ylläpitajakson aikana ja masennusoireet pahenevat, harkitse kliiniseen arvioon perustuen aiempaan hoitoaikatauluun palaamista (ks. taulukot 1 ja 2).

Eriyispotilasryhmät

Iäkkäät (65-vuotiaat ja vanhemmat)

Hoitoresistenttiä masennustilaa sairastavien iäkkäiden potilaiden Spravato-aloitusannos on 28 mg esketamiinia (aloitusannos päivänä 1, ks. taulukko 2 edellä). Seuraavia annoksia pitää suurentaa tehon ja siedettävyyden perusteella 28 mg:n lisäyksinä 56 mg:aan tai 84 mg:aan saakka.

Spravato-nenäsumutetta ei ole tutkittu iäkkäillä potilailla masennustilasta aiheutuvan psykiatrisen hätätilanteen akuuttina lyhytaikaisena hoitona.

Maksan vajaatoiminta

Lievää (Child–Pugh-luokka A) tai keskivaikeaa (Child–Pugh-luokka B) maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa. Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa 84 mg:n maksimiannosta pitää kuitenkin käyttää varoen.

Spravato-valmistetta ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka C) sairastavilla potilailla. Käyttöä tälle potilasryhmälle ei suositella (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa. Dialyysipotilaita ei tutkittu.

Pediatriiset potilaat

Spravato-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 17 vuoden ikäisten ja nuorempien pediatrien potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Ei ole asianmukaista käyttää Spravato-valmistetta alle 7 vuoden ikäisille lapsille.

Antotapa

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu annettavaksi vain nenään. Nenäsumutin on kertakäyttöinen laite, joka vapauttaa yhteensä 28 mg esketamiinia kahtena suihkeena (yksi suihke kumpaankin sieraimeseen). Laitetta ei pidä koesuihkuttaa, jotta lääkevalmistetta ei mene hukkaan. Nenäsumutin on tarkoitettu potilaan käyttöön terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa. Potilas käyttää 1 nenäsumuttimen (28 mg:n annokseen), 2 nenäsumutinta (56 mg:n annokseen) tai 3 nenäsumutinta (84 mg:n annokseen), ja pitää kunkin nenäsumuttimen käytön välillä 5 minuutin tauon.

Aivastaminen lääkkeen annon jälkeen

Jos potilas aivastaa heti lääkkeen annostelun jälkeen, uutta nenäsumutinta ei pidä ottaa käyttöön.

Kahden suihkeen antaminen peräkkäin samaan sieraimen

Jos lääke annetaan epähuomiossa samaan sieraimen, uutta nenäsumutinta ei pidä ottaa käyttöön.

Hoidon lopettaminen ei vaadi annoksen pienentämistä vähitellen, sillä kliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen perusteella vieroitusoireiden riski on vähäinen.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, ketamiinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Verenpaineen tai kallonsisäisen paineen noususta potilaille aiheutuva vakava riski (ks. kohta 4.8)
 - aneurysmaattinen verisuonitauti (mukaan lukien kallonsisäisissä, rintakehän tai vatsa-aortan valtimoissa tai ääreisvaltimoissa)
 - aiempi aivojensisäinen verenvuoto
 - äskettäinen (edeltävien 6 viikon aikana) sydän- ja verisuonitapahtuma, mukaan lukien sydäninfarkti.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Itsemurha-ajatukset tai itsetuhoiset ajatukset tai tilan kliininen paheneminen

Esketamiinin tehoa itsemurhan estämiseen tai itsemurha-ajatusten tai itsetuhoisen käyttäytymisen vähentämiseen ei ole osoitettu (ks. kohta 5.1). Esketamiinin käyttö ei sulje pois sairaalahoidon tarvetta, jos se on kliinisesti aiheellista, vaikka potilas kokisikin vointinsa parantuneen ensimmäisen esketamiiniannoksen jälkeen.

Etenkin hoidon alkuvaiheessa ja annosmuutosten jälkeen pitää tarkkailla erityisesti suuren riskin potilaita. Potilaille (ja potilasta hoitaville henkilöille) pitää kertoa, että voinnin heikentymistä, itsemurhakäyttäytymistä tai itsemurha-ajatuksia sekä käyttäytymisen epätavallisia muutoksia pitää seurata ja että tällaisten oireiden ilmetessä pitää hakeutua heti lääkäriin.

Masennukseen liittyy lisääntynyt itsemurha-ajatusten, itsetuhoisuuden ja itsemurhan riski. Koska tämä riski on koholla siihen saakka kunnes kliinisesti merkittävä remissio saavutetaan, pitää potilaita seurata tarkasti. Yleisen kliinisen kokemuksen perusteella itsemurhariski saattaa lisääntyä toipumisen alkuvaiheessa.

Potilailla, joilla on aiemmin ollut itsetuhoisuutta tai itsemurhayrityksiä tai joilla on huomattavan voimakkaita itsemurha-ajatuksia ennen hoidon aloittamista, tiedetään olevan tavanomaista suurempi itsemurha-ajatusten tai itsemurhayritysten riski, joten heitä pitää seurata tarkoin hoidon aikana.

Neuropsykiatristen ja motoristen toimintojen heikkeneminen

Esketamiinin on kliinisissä tutkimuksissa raportoitu aiheuttaneen uneliaisuutta, sedaatiota, dissosiativisia oireita, aistivääristymiä, huimausta, kierto- ja ahdistuneisuutta ja ahdistuneisuutta (ks. kohta 4.8). Tällaiset vaikutukset saattavat heikentää keskittymiskykyä, arviointikykyä, ajattelua, reaktionopeutta ja motorisia taitoja. Potilasta pitää tarkkailla jokaisella hoitokerralla terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa sen arvioimiseksi, milloin potilaan tila on kliinisen arvion perusteella vakaa (ks. kohta 4.7).

Hengityslama

Suurten esketamiini- ja ketamiiniannosten antamisesta anestesiaa varten nopeana injektiona laskimoon voi aiheutua hengityslamaa. Syvää sedaatiota on raportoitu harvinaisina tapauksina. Esketamiinin ja keskushermostoa lamaavien aineiden samanaikainen käyttö voi lisätä sedaation riskiä (ks. kohta 4.5). Hengityslamaa on havaittu valmisteen markkinoille tulon jälkeen harvinaisina tapauksina. Valtaosa näistä tapauksista on raportoitu käytettäessä samanaikaisesti keskushermostoa lamaavia lääkeaineita ja/tai potilailla, joilla on muita samanaikaisia sairauksia, kuten lihavuutta, ahdistuneisuutta, sydän- ja

verisuonisairauksia sekä hengityselinsairauksia. Nämä tapahtumat olivat luonteeltaan ohimeneviä ja hävisivät puhuteltaessa/kosketettaessa potilasta tai annettaessa lisähapetta. Potilasta on seurattava tarkoin sedaation ja hengityslaman havaitsemiseksi.

Vaikutus verenpaineeseen

Esketamiini voi nostaa systolista ja/tai diastolista verenpainetta tilapäisesti. Verenpaineen nousu on korkeimmillaan noin 40 minuuttia lääkevalmisteen annon jälkeen ja se pysyy koholla noin 1–2 tuntia (ks. kohta 4.8). Merkittävää verenpaineen nousua voi esiintyä minkä tahansa hoitokerran jälkeen. Esketamiini on vasta-aiheista potilaille, joille verenpaineen tai kallonsisäisen paineen noususta aiheutuu vakava riski (ks. kohta 4.3). Muita sydän- ja verisuonitauteja ja aivoverisuonisairauksia sairastavat potilaat on tutkittava tarkoin ennen esketamiinin määräämistä sen selvittämiseksi, ovatko esketamiinin mahdolliset hyödyt sen riskejä suuremmat.

Jos potilaan verenpaineen katsotaan olevan koholla ennen annoksen antamista (yleisohje: < 65-vuotiailla potilailla > 140/90 mmHg ja ≥ 65-vuotiailla potilailla > 150/90 mmHg), elintapoja ja/tai lääkehoitoa on muutettava verenpaineen alentamiseksi ennen esketamiinihoidon aloittamista. Jos verenpaine on koholla ennen esketamiiniannoksen antamista, esketamiinihoidon siirtämisestä myöhemmäksi on päätettävä potilaan yksilöllisen hyöty-riskiarvion perusteella.

Verenpainetta pitää seurata annoksen antamisen jälkeen. Verenpaine pitää mitata noin 40 minuuttia annoksen antamisen jälkeen ja sen jälkeen kliinisen tarpeen mukaan, kunnes verenpaine alenee. Jos verenpaine pysyy koholla pidemmän aikaa, on viipymättä konsultoitava lääkäriä, jolla on kokemusta verenpaineen hoidosta. Jos potilaalle ilmaantuu hypertensiivisen kriisin oireita, potilas on heti lähetettävä päivystykselliseen hoitoon.

Potilaat, joilla on kliinisesti merkittävä tai epästabiili sydän- ja verisuonitauti tai hengityselinsairaus

Jos potilaalla on kliinisesti merkittävä tai epästabiili sydän- ja verisuonitauti tai hengityselinsairaus, aloita esketamiinihoito vain, jos hyödyt ovat riskejä suuremmat. Esketamiinihoito pitää tällöin antaa hoitopaikassa, jossa on asianmukaiset elvytysvälineet saatavissa ja jossa on paikalla painelu-puhalluselvytykseen koulutuksen saanut terveydenhuollon ammattilainen. Esimerkkejä tällaisista sairauksista ovat mm.:

- merkittävä keuhkojen vajaatoiminta, mukaan lukien keuhkohtaumatauti
- uniapnea, johon liittyy sairaaloinen lihavuus (painoindeksi [BMI] ≥ 35)
- huonossa hoitotasapainossa oleva brady- tai takyarytmia, josta aiheutuu hemodynaamista epävakautta
- aiemmin sairastettu sydäninfarkti; potilaan pitää tällöin olla ennen lääkkeen annostelua kliinisesti stabiili eikä sydänoireita saa olla
- hemodynaamisesti merkittävä sydämen läppäsairaus tai sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka III-IV).

Lääkkeiden ja huumausaineiden väärinkäyttö, riippuvuus, vieroitusoireet

Henkilöillä, joilla on aiempaa lääkkeiden tai huumeiden väärinkäyttö- tai riippuvuustaustaa, saattaa olla suurempi riski esketamiinin väärälle tai virheelliselle käytölle. Jokaisen potilaan riski käyttää esketamiinia väärin tai virheellisesti pitää arvioida ennen lääkkeen määräämistä, ja esketamiinia saavia potilaita pitää seurata hoidon aikana väärinkäyttöön tai virheelliseen käyttöön liittyvän käyttäytymisen tai sairauksien, myös päihdehakuksen käyttäytymisen, havaitsemiseksi.

Ketamiinin pitkäaikaiskäytössä on raportoitu riippuvuutta ja toleranssia. Ketamiiniriippuvaisilla henkilöillä on havaittu ketamiinin käytön lopettamisen yhteydessä vieroitusoireina ketamiininhimoa, ahdistuneisuutta, vapinaa, hikoilua ja sydämentykytystä.

Ketamiini on R-ketamiinin ja S-ketamiinin (esketamiini) raseeminen seos. Se on lääkevalmiste, jonka käyttöön on raportoitu liittyneen väärinkäyttöä. Esketamiinin väärinkäytön, virheellisen käytön ja luvattoman käytön mahdollisuus on minimoitu, sillä lääkkeen käyttö tapahtuu terveydenhuollon

ammattilaisen suorassa valvonnassa. Spravato sisältää esketamiinia, joten on mahdollista, että sitä voidaan käyttää väärin ja hyväksytystä käyttöaiheesta poikkeavasti.

Muut riskiryhmät

Seuraavia sairauksia sairastavien potilaiden Spravato-hoidossa pitää olla varovainen. Nämä potilaat on tutkittava tarkoin ennen Spravato-nenäsumutteen määräämistä, ja hoidon saa aloittaa vain, jos hyödyt ovat riskejä suuremmat:

- psykoosi (parhaillaan tai aiemmin sairastettu)
- mania tai kaksisuuntainen mielialahäiriö (parhaillaan tai aiemmin todettu)
- riittämättömästi hoidettu hypertyreososi
- aiemmin todettu aivovamma, hypertensiivinen enkefalopatia, selkäydinnesteeseen annettu hoito aivokammiosuntilla tai jokin muu sairaus, johon liittyy kallonsisäisen paineen nousua.

Iäkkäät (65-vuotiaat ja vanhemmat)

Spravato-hoitoa saavilla iäkkäillä potilailla saattaa olla jalkeille pääsyn jälkeen tavanomaista suurempi kaatumisten riski. Näitä potilaita pitää siksi seurata tarkoin.

Vaikea maksan vajaatoiminta

Spravato-nenäsumutteen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on Child–Pugh-luokan C (vaikea-asteinen) maksan vajaatoiminta, sillä altistus oletettavasti suurenee, eikä tästä potilasryhmästä ole kliinistä kokemusta.

Ketamiinin pitkäaikaiskäyttöön on raportoitu liittyvän maksatoksisuutta, joten tällaisen vaikutuksen mahdollisuutta ei voida sulkea pois Spravato-nenäsumutteen pitkäaikaiskäytössä. Pitkäkestoisessa kliinisessä tutkimuksessa, joissa potilaat saivat hoitoa keskimäärin yhteensä 42,9 kuukauden altistuksen ajan (enintään 79 kuukautta), ei havaittu viitteitä maksatoksisuudesta.

Virtsatieoireet

Spravato-nenäsumutteen käytön yhteydessä on raportoitu virtsatie- ja virtsarakko-oireita (ks. kohta 4.8). On suositeltavaa tarkkailla virtsatie- ja virtsarakko-oireita hoidon aikana ja lähettää potilas asianmukaisen terveydenhuollon ammattilaisen hoitoon, jos oireet jatkuvat.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Spravato-nenäsumutteen samanaikainen käyttö keskushermostoa lamaavien aineiden kanssa (esim. bentsodiatsepiinit, opioidit, alkoholi) saattaa voimistaa sedaatiota, joten sitä pitää tarkkailla.

Verenpainetta pitää seurata tarkoin, jos Spravato-nenäsumutteen kanssa käytetään samanaikaisesti psykostimulantteja (esim. amfetamiinit, metyylifenidaatti, modafiniili, R-modafiniili) tai muita verenpainetta nostavia lääkevalmisteita (esim. ksantiinijohdokset, ergometriini, kilpirauhashormonit, vasopressiini tai MAO:n estäjät, kuten tranyylysyproomiini, selegiliini, feneltsiini).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Spravato-nenäsumutetta ei suositella raskauden aikana eikä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi eivätkä käytä ehkäisyä.

Raskaus

Esketamiinin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja. Eläinkokeissa ketamiinin (R- ja S-ketamiinin raseeminen seos) on havaittu olevan neurotoksinen kehittyvälle sikiölle (ks. kohta 5.3). Esketamiinin osalta samankaltaista riskiä ei voida sulkea pois.

Jos nainen tulee raskaaksi Spravato-hoidon aikana, hoito pitää lopettaa, ja potilaalle pitää mahdollisimman pian kertoa sikiölle mahdollisesti aiheutuneesta riskistä sekä hoitovaihtoehtoista.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö esketamiini ihmisillä äidinmaitoon. Tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet esketamiinin erittyvän äidinmaitoon. Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. On päätettävä, lopetetaanko imetys vai pidättäydytäänkö Spravato-hoidosta, ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa on osoitettu, ettei esketamiini vaikuta haitallisesti hedelmällisyyteen ja lisääntymiskykyyn.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Spravato-valmisteella on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Spravato-nenäsumutteen on kliinisissä tutkimuksissa raportoitu aiheuttaneen uneliaisuutta, sedaatiota, dissosiativisia oireita, aistivääristymiä, huimausta, kierto- ja huimausta ja ahdistuneisuutta (ks. kohta 4.8). Potilaita pitää neuvoa ennen Spravato-nenäsumutteen annostelua, ettei täydellistä vireystilaa ja motorista koordinaatiokykyä edellyttävää toimintaa, kuten ajoneuvon ajamista tai koneiden käyttöä, joihin liittyy vaaratilanteen riski, pidä tehdä ennen kuin seuraavana päivänä rauhallisen yön jälkeen (ks. kohta 4.4).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Spravato-nenäsumutetta saaneiden potilaiden yleisimmät haittavaikutukset olivat huimaus (31 %), dissosiaatio-oireet (27 %), pahoinvointi (27 %), päänsärky (23 %), uneliaisuus (18 %), makuaiistin häiriö (18 %), kierto- ja huimaus (16 %), hypestesia (11 %) ja verenpaineen nousu (10 %).

Haittavaikutustaulukko

Esketamiinin käytön yhteydessä raportoidut haittavaikutukset luetellaan taulukossa 3. Kunkin elinjärjestelmän haittavaikutukset luetellaan esiintyvyyttä osoittavan otsikon alla seuraavan esitystavan mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 3. Luettelo haittavaikutuksista

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus			
	Esiintyvyys			
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
Psyykkiset häiriöt	dissosiaatio	ahdistuneisuus, euforinen mieliala, sekavuustila, derealisaatio, ärtyisyys, aistiharhat, mukaan lukien näköharhat, agitaatio, havaintovirheet, paniikkikohtaus, muuttunut ajan hahmottaminen	psikomotorinen hidastuneisuus, tunneperäinen kuormitus, dysforia	
Hermosto	huimaus, päänsärky, uneliaisuus, makuaistin häiriö, hypestesia	parestesiat, sedaatio, vapina, henkisen suorituskyvyn heikkeneminen, letargia, dysartria, keskittymishäiriöt	silmävärve, psykomotorinen ylivilkkaus	kouristuskohtaukset
Silmät		näön sumeneminen		
Kuulo ja tasapainoelin	kiertohuimaus	tinnitus, hyperakusia		
Sydän		takykardia	bradykardia	
Verisuonisto		hypertensio	hypotensio	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		epämukavat tuntemukset nenässä, nielun ärsytys, suunielun kipu, nenän kuivuminen, mukaan lukien karstanmuodostus nenässä, nenän kutina		hengityslama
Ruoansulatuselimistö	pahoinvointi, oksentelu	suun hypestesia, suun kuivuminen	syljen liikaeritys	
Iho ja ihonalainen kudus		hyperhidroosi	kylmänhiki	
Munuaiset ja virtsatiet		pollakisuria, dysuria, virtsaamispakko		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		poikkeava olo, päihtyneisyyden tunne, voimattomuus, itkuisuus, tunne kehon lämpötilan muuttumisesta	kävelyn häiriöt	

Tutkimukset	verenpaineen nousu			
--------------------	--------------------	--	--	--

Pitkäaikainen turvallisuus

Pitkäaikaista turvallisuutta arvioitiin monikeskustutkimuksena tehdyssä vaiheen 3 avoimessa jatkotutkimuksessa (TRD3008) 1 148 aikuisella potilaalla, joilla oli hoitoresistentti masennustila ja jotka käsittivät 3 777 potilasvuoden altistuksen. Potilaat saivat esketamiinihoitoa keskimäärin yhteensä 42,9 kuukauden altistuksen ajan (enintään 79 kuukautta), ja 63 % potilaista sai hoitoa vähintään 3 vuoden ajan ja 28 % potilaista sai hoitoa vähintään 5 vuoden ajan. Esketamiinin turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen keskeisissä kliinisissä tutkimuksissa havaitun tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa. Uusia turvallisuushuolia ei tunnistettu.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Dissosiaatio

Yksi yleisimmistä esketamiinin psykologisista haittavaikutuksista oli dissosiaatio (27 %). Muita tähän liittyviä termejä olivat derealisaatio (2,2 %), depersonalisaatio (2,2 %), kuvitelmat (1,3 %) ja aikakäsityksen vääristyminen (1,2 %). Näiden haittavaikutusten raportoitiin olleen ohimeneviä ja hävinneen itsestään, ja niitä esiintyi lääkkeenottopäivänä. Vaikea-asteisen dissosiaation ilmaantuvuus oli alle 4 % kaikissa tutkimuksissa. Dissosiaatio-oireet hävisivät tyypillisesti 1,5 tunnin kuluessa annoksen jälkeen, ja niiden vaikeusaste näytti vähenevän ajan mittaan toistetussa annostelussa.

Sedaatio/uneliaisuus/hengityslama

Kliinisissä tutkimuksissa haittavaikutuksina esiintyneet sedaatio (9,3 %) ja uneliaisuus (18,2 %) olivat vaikeusasteeltaan pääasiassa lieviä tai keskivaikeita, niitä esiintyi lääkkeenottopäivänä, ja ne hävisivät itsestään samana päivänä. Sedatiiviset vaikutukset hävisivät tyypillisesti 1,5 tunnin kuluessa annoksen jälkeen. Uneliaisuuden esiintyvyys oli pitkäaikaishoidossa ajan mittaan suhteellisen tasaista. Sedaatioon ei liittynyt hengitysvaikeuksia, ja hemodynaamiset parametrit (mukaan lukien vitaalimerkit ja happisaturaatio) pysyivät normaaliarvoissa. Valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on havaittu harvinaisina tapauksina hengityslamaa (ks. kohta 4.4).

Verenpaineen muutokset

Spravato-nenäsumutetta ja suun kautta otettavaa masennuslääkettä yhdistelmänä hoitoresistenttiä masennustilaa koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa saaneilla potilailla todettiin systolisen ja diastolisen verenpaineen nousua. Nousu oli noin 7–9 mmHg (systolinen verenpaine) ja 4–6 mmHg (diastolinen verenpaine) 40 minuuttia annoksen jälkeen, ja 2–5 mmHg (systolinen verenpaine) ja 1–3 mmHg (diastolinen verenpaine) 1,5 tuntia annoksen jälkeen (ks. kohta 4.4). Esketamiinin ja suun kautta otettavan masennuslääkkeen yhdistelmää saaneilla potilailla systolisen verenpaineen merkittävän kohoamisen (≥ 40 mmHg:n nousu) esiintyvyys oli 8 %:sta (< 65-vuotiaat) 17 %:iin (≥ 65 -vuotiaat), ja diastolisen verenpaineen merkittävän kohoamisen (≥ 25 mmHg:n nousu) esiintyvyys oli 13 %:sta (< 65-vuotiaat) 14 %:iin (≥ 65 -vuotiaat). Systolisen verenpaineen nousua (≥ 180 mmHg) todettiin 3 %:lla ja diastolisen verenpaineen nousua (≥ 110 mmHg) todettiin 4 %:lla potilaista.

Kognition ja muistin heikkeneminen

Ketamiinin pitkäaikaiskäytössä tai väärinkäytössä on raportoitu kognition ja muistin heikkenemistä. Nämä vaikutukset eivät lisääntyneet ajan mittaan, ja ne korjautuivat ketamiinin käytön lopettamisen jälkeen. Kognitiivisten toimintojen havaittiin pysyvän vakaina, kun niitä arvioitiin ajan mittaan esketamiininäsumutteen pitkäkestoisissa kliinisissä tutkimuksissa, mukaan lukien kliinisessä tutkimuksessa, jossa potilaat saivat hoitoa keskimäärin yhteensä 42,9 kuukauden altistuksen ajan (enintään 79 kuukautta).

Virtsatieoireet

Suurten ketamiiniannosten päivittäisessä ja pitkäaikaisessa käytössä on raportoitu interstitiaalista kystiittiä. Esketamiinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ei todettu interstitiaalista kystiittiä, mutta alempien virtsateiden oireiden (pollakisuria, dysuria, virtsaamispakko, nykturia ja kystiitti) havaittiin lisääntyneen esketamiinihoitoa saaneilla potilailla lumehoitoa saaneisiin potilaisiin verrattuna.

Pitkäkestoisessa kliinisessä tutkimuksessa, jossa potilaat saivat hoitoa keskimäärin yhteensä 42,9 kuukauden altistuksen ajan (enintään 79 kuukautta), ei havaittu interstitiaalista kystiittiä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Potilaan ottaman Spravato-yliannoksen mahdollisuus on minimoitu valmisteen suunnittelulla sekä sillä, että lääkkeen käyttö tapahtuu terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa (ks. kohta 4.2).

Oireet

Terveillä vapaaehtoisilla tutkittu esketamiininenäsumutteen suurin kerta-annos oli 112 mg, jonka ei havaittu olevan toksinen eikä vaikuttavan haitallisesti kliiniseen lopputulokseen. Suositusannoksiin verrattuna esketamiininenäsumutteen 112 mg:n annokseen liittyi kuitenkin yleisemmin haittavaikutuksia, kuten huimausta, liikkahikoilua, uneliaisuutta, tuntoaistin heikentymistä, poikkeavaa oloa, pahoinvointia ja oksentelua.

Ketamiinin käyttökokemusten perusteella henkeä uhkaavia oireita on odotettavissa annoksilla, jotka ovat 25-kertaisia tavanomaiseen ketamiinin anestesia-annokseen nähden. Kliinisinä oireina on kuvattu kouristuksia, sydämen rytmihäiriöitä ja hengityspysähdystä. Vastaavien hoitoannoksia suurempien esketamiiniannosten antaminen nenään ei todennäköisesti ole mahdollista.

Hoito

Esketamiiniyliannostukseen ei ole spesifistä vasta-ainetta. Yliannostustilanteessa on otettava huomioon usean eri lääkkeen yhteisvaikutuksen mahdollisuus. Spravato-yliannostuksen hoitoon pitää kuulua kliinisten oireiden hoito ja asiaankuuluva seuranta. Potilasta on tarkkailtava ja seurattava toipumiseen saakka.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Masennuslääkkeet ja keskushermostoa stimuloivat lääkkeet, muut masennuslääkkeet. ATC-koodi: N06AX27.

Vaikutusmekanismi

Esketamiini on raseemisen ketamiinin S-enantiomeeri. Se on ionotrooppisen *N*-metyyli-*D*-aspartaatti (NMDA) -glutamaattireseptorin epäselektiivinen, kilpailematon estäjä. NMDA-reseptoria estämällä esketamiini lisää ohimenevästi glutamaatin vapautumista, mikä puolestaan lisää α -amino-3-hydroksi-5-metyyli-4-isoksatsolipropionihapporeseptorin (AMPA-reseptorin) stimulaatiota. Tämän seurauksena hermokasvutekijäsignaali lisääntyy, mikä saattaa osaltaan palauttaa synapsien toiminnan mielialaa ja emotionaalista käyttäytymistä säätelevillä aivoalueilla. Esketamiinin nopeaan vasteeseen voivat liittyä dopaminergisen hermovälityksen korjautuminen

mielihyvään ja motivaatioon liittyvillä aivoalueilla sekä stimulaation väheneminen anhedoniaa säätelevillä aivoalueilla.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Väärinkäytön mahdollisuus

Lääkkeen väärinkäytön mahdollisuutta selvitettiin tutkimuksessa, jossa oli mukana huumeiden satunnaisia sekakäyttäjiä (n = 41). Esketamiininäsumutteen kerta-annoksiin (84 mg ja 112 mg) ja positiivisena vertailuvalmisteena käytettyyn laskimoon annettavaan ketamiiniin (0,5 mg/kg 40 minuutin kestoisena infusiona) liittyvät pisteet ”lääkkeestä saatavasta mielihyvästä” ja muista lääkkeen vaikutusten subjektiivisista mittareista olivat merkittävästi korkeammat kuin lumevalmisteella.

Kliininen teho ja turvallisuus

Esketamiininäsumutteen tehoa ja turvallisuutta hoitoresistentin masennuksen hoitoon selvitettiin viidessä vaiheen 3 kliinisessä tutkimuksessa (TRD3001, TRD3002, TRD3003, TRD3004 ja TRD3005) aikuispotilailla (18–86-vuotiailla), jotka täyttivät vaikea-asteisen masennuksen DSM-5-kriteerit ja jotka eivät olleet saaneet vastetta parhaillaan sairastettuun vaikea-asteiseen masennusjaksoon vähintään kahdella suun kautta otettavalla masennuslääkkeellä riittävin annoksin ja riittävän pituisena hoitona. Tutkimuksiin otettiin mukaan 1 833 aikuispotilasta, joista 1 601 potilasta sai esketamiinia. Lisäksi Japanissa tehdyssä vaiheen 2 tutkimuksessa (TRD2005) satunnaistettiin 202 potilasta (122 potilasta sai esketamiinia), pääasiassa Kiinassa tehdyssä vaiheen 3 tutkimuksessa (TRD3006) satunnaistettiin 252 potilasta (126 potilasta sai esketamiinia) ja vaiheen 3 tutkimuksessa (TRD3013) satunnaistettiin 676 potilasta (334 potilasta sai esketamiinia).

Esketamiininäsumutteen tehoa ja turvallisuutta selvitettiin kahdessa vaiheen 3 kliinisessä tutkimuksessa aikuispotilailla (18–64-vuotiaita), joilla oli keskivaikea tai vaikea masennustila (MADRS-kokonaispisteet > 28) ja joilla oli tämän varmistavia vastauksia MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview) -kysymyksiin B3 (Ajatteletko [edes hetkittäin] vahingoittavasi tai satuttavasi itseäsi vähintään jossakin määrin aikomuksena tai tietoisena, että saatat sen vuoksi kuolla, tai ajatteletko itsemurhaa [eli itsesi tappamista]?) ja B10 (Onko sinulla ollut kuluneiden 24 tunnin aikana aikomuksia toteuttaa itsemurha-ajatukseksi?). Tutkimukseen otettiin mukaan 456 aikuista potilasta, ja näistä 227 potilasta sai Spravato-nenäsumutetta.

Hoitoresistentin masennuksen lyhytkestoiset tutkimukset

Esketamiinia arvioitiin hoitoresistenttiä masennusta sairastavilla potilailla kolmessa vaiheen 3 lyhytkestoisessa (4 viikkoa) satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa. Tutkimukset TRANSFORM-1 (TRD3001) ja TRANSFORM-2 (TRD3002) tehtiin 18- – < 65-vuotiailla aikuisilla, ja tutkimus TRANSFORM-3 (TRD3005) tehtiin \geq 65-vuotiailla aikuisilla. Tutkimuksissa TRD3001 ja TRD3002 mukana olleet potilaat saivat ensimmäisenä hoitopäivänä 56 mg:n annoksen esketamiinia ja uuden (uutena aloitettu) päivittäin suun kautta otettavan masennuslääkkeen tai uuden päivittäin suun kautta otettavan masennuslääkkeen ja lumenenäsumutteen. Esketamiiniannoksia jatkettiin sen jälkeen kaksi kertaa viikossa 4 viikon kaksoissokkoutetun aloitusvaiheen 56 mg:n annoksella tai annos nostettiin 84 mg:aan tai käytettiin vastaava annos lumenenäsumutetta. TRD3001-tutkimuksessa potilaiden esketamiiniannos oli vakio: joko 56 mg tai 84 mg. TRD3002-tutkimuksessa annos oli vaihteleva. TRD3005-tutkimuksessa potilaat (\geq 65-vuotiaat) saivat ensimmäisenä hoitopäivänä 28 mg:n esketamiiniannoksen ja uuden päivittäin suun kautta otettavan masennuslääkkeen tai uuden päivittäin suun kautta otettavan masennuslääkkeen ja lumenenäsumutteen. Esketamiiniannos nostettiin 56 mg:aan tai 84 mg:aan tai vastaavaan määrään lumenenäsumutetta ja annosteltiin kaksi kertaa viikossa 4 viikon kaksoissokkoutetun aloitusvaiheen ajan. Vaihtelevan annoksen TRD3002- ja TRD3005-tutkimuksissa, esketamiiniannosta nostettiin kliinisen arvion perusteella, ja annosta voitiin myös laskea siedettävyyden perusteella. Kaikissa tutkimuksissa aloitettiin ensimmäisenä päivänä avoimena hoitona uusi suun kautta otettava masennuslääke (SNRI-lääke: duloksetiini, pitkävaikutteinen venlafaksiini; SSRI-lääke: essitalopraami, sertraliini). Tutkija valitsi uuden suun kautta otettavan masennuslääkkeen perustuen potilaan

hoitohistoriaan. Kaikissa lyhytkestoisissa tutkimuksissa tehon ensisijainen päätetapahtuma oli MADRS-kokonaispisteiden muutos lähtötilanteesta päivään 28.

Taulukossa 4 esitetään TRD3002-, TRD3001- ja TRD3005-tutkimuksissa mukana olleiden potilaiden lähtötilanteen demografiset ja sairauden ominaisuuksia koskevat tiedot.

Taulukko 4. Demografiset ominaisuudet TRD3002-, TRD3001- ja TRD3005-tutkimusten lähtötilanteessa (koko analyysiaineisto)

	TRD3002-tutkimus (N = 223)	TRD3001-tutkimus (N = 342)	TRD3005-tutkimus (N = 137)
Ikä, vuotta			
Mediaani (vaihteluväli)	47,0 (19; 64)	47,0 (18; 64)	69,0 (65; 86)
Sukupuoli, n (%)			
Mies	85 (38,1 %)	101 (29,5 %)	52 (38,0 %)
Nainen	138 (61,9 %)	241 (70,5 %)	85 (62,0 %)
Etninen tausta, n (%)			
Valkoihoinen	208 (93,3 %)	262 (76,6 %)	130 (94,9 %)
Mustaihoinen tai afroamerikkalainen	11 (4,9 %)	19 (5,6 %)	--
Aiempiä suun kautta otettuja masennuslääkehoitoja ilman vastetta (eli masennuslääkehoito epäonnistunut)			
Spesifisten masennuslääkkeiden lkm, n (%)			
2	136 (61,0 %)	167 (48,8 %)	68 (49,6 %)
3 tai enemmän	82 (36,8 %)	167 (48,8 %)	58 (42,3 %)
Uusi suun kautta otettava masennuslääkehoito, joka aloitettiin satunnaistamisen yhteydessä, n (%)			
SNRI-lääke	152 (68,2 %)	196 (57,3 %)	61 (44,5 %)
SSRI-lääke	71 (31,8 %)	146 (42,7 %)	76 (55,5 %)
Keskeyttänyt tutkimuksen (mistä tahansa syystä), n/N (%)	30/227 (13,2 %)	31/346 (9,0 %)	16/138 (11,6 %)

Vaihtelevan annoksen TRD3002-tutkimuksessa 28. päivänä esketamiinihoitoon satunnaistetuista potilaista 67 % käytti annosta 84 mg. TRD3002-tutkimuksessa havaittiin esketamiinin ja uuden suun kautta otettavan masennuslääkehoidon yhdistelmän olevan kliinisesti ja tilastollisesti merkitsevästi parempi verrattuna uuden suun kautta otettavan masennuslääkkeen (SNRI-lääke: duloksetiini, pitkävaikutteinen venlafaksiini; SSRI-lääke: essitalopraami, sertraliini) ja lumenenäsumentteen yhdistelmään (taulukko 5). Lisäksi oireiden havaittiin vähentyneen jo 24 tunnin kuluttua annostelusta.

TRD3001-tutkimuksessa havaittiin kliinisesti merkittävä hoitovaste MADRS-kokonaispisteiden muutoksena lähtötilanteeseen verrattuna esketamiinin ja uuden suun kautta otettavan masennuslääkkeen yhdistelmän eduksi verrattuna uuden suun kautta otettavan masennuslääkkeen (SNRI-lääke: duloksetiini, pitkävaikutteinen venlafaksiini; SSRI-lääke: essitalopraami, sertraliini) ja lumenenäsumentteen yhdistelmään (taulukko 5). TRD3001-tutkimuksessa esketamiinia 84 mg:n annoksina ja suun kautta otettavaa masennuslääkettä saaneessa ryhmässä hoidon teho ei ollut tilastollisesti merkitsevä verrattaessa ryhmään, joka sai suun kautta otettavaa masennuslääkettä ja lumenenäsumenttetta.

TRD3005-tutkimuksen 28. päivänä esketamiinihoitoon satunnaistetuista potilaista 64 % käytti annosta 84 mg, 25 % käytti annosta 56 mg ja 10 % käytti annosta 28 mg. TRD3005-tutkimuksessa havaittiin 4 viikon aloitusvaiheen lopussa kliinisesti merkittävä, mutta ei tilastollisesti merkitsevä, hoitovaste MADRS-kokonaispisteiden muutoksena lähtötilanteeseen verrattuna esketamiinin ja uuden suun kautta otettavan masennuslääkkeen yhdistelmän eduksi verrattuna uuden suun kautta otettavan masennuslääkkeen (SNRI-lääke: duloksetiini, pitkävaikutteinen venlafaksiini; SSRI-lääke: essitalopraami, sertraliini) ja lumenenäsumentteen yhdistelmään (taulukko 5). Alaryhmäanalyysit viittaavat siihen, että yli 75-vuotiailla potilailla teho on rajallinen.

Taulukko 5. Ensisijaiset tehoa koskevat tulokset MADRS-kokonaispisteiden muutoksena 4 viikon pituisissa kliinisissä tutkimuksissa (ANCOVA BOCF*)

Tutkimuksen nro	Hoitoryhmä [§]	Potilaiden lkm	Lähtötilanteen pisteiden keskiarvo (keskihajonta)	Pienimmän neliösumman keskiarvon muutos lähtötilanteesta viikon 4 loppuun (keskivirhe)	Pienimmän neliösumman keskiarvojen ero (95 %:n luottamusväli) [†]
TRD3001	Spravato 56 mg + suun kautta otettava masennuslääke	115	37,4 (4,8)	-18,9 (1,3)	-4,3 (-7,8; -0,8) [#]
	Spravato 84 mg + suun kautta otettava masennuslääke	114	37,8 (5,6)	-16,2 (1,3)	-1,2 (-4,7; 2,3) [#]
	Suun kautta otettava masennuslääke + lumenenäsุมute	113	37,5 (6,2)	-14,7 (1,3)	
TRD3002	Spravato (56 mg tai 84 mg) + suun kautta otettava masennuslääke	114	37,0 (5,7)	-17,7 (1,3)	-3,5 (-6,7; -0,3) [‡]
	Suun kautta otettava masennuslääke + lumenenäsุมute	109	37,3 (5,7)	-14,3 (1,3)	
TRD3005 (≥ 65-vuotiaat)	Spravato (28 mg, 56 mg tai 84 mg) + suun kautta otettava masennuslääke	72	35,5 (5,9)	-10,1 (1,7)	-2,9 (-6,5; 0,6) [#]
	Suun kautta otettava masennuslääke + lumenenäsุมute	65	34,8 (6,4)	-6,8 (1,7)	

* ANCOVA-analyysi tehtiin BOCF-menetelmällä (Baseline Observation Carried Forward), mikä tarkoittaa, että hoidon keskeyttäneiden potilaiden masennuksen vaikeusasteen oletetaan palaavan lähtötilanteen tasolle (eli masennuksen vaikeusaste on sama kuin ennen hoidon aloittamista).

§ Nenään annosteltava esketamiini tai lumelääke; suun kautta otettava masennuslääke = uusi (uutena aloitettu) masennuslääke (SNRI-lääke: duloksetiini, pitkävaikutteinen venlafaksiini; SSRI-lääke: essitalopraami, sertraliini)

† Ero (Spravaton ja suun kautta otettavan masennuslääkkeen yhdistelmän ja suun kautta otettavan masennuslääkkeen ja lumenenäsุมutteen yhdistelmän erotus) ilmoitettuna pienimmän neliösumman keskiarvon muutoksena lähtötilanteesta

‡ Hoitoryhmä, joka oli tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin suun kautta otettavan masennuslääkkeen ja lumenenäsุมutteen yhdistelmä

Mediaani-harhaton estimaatti (eli suun kautta otettavan masennuslääkkeen ja lumenenäsุมutteen yhdistelmästä saadun eron pienimmän neliösumman keskiarvojen painotettu yhdistelmä) ja 95 %:n joustava luottamusväli

Vaste- ja remissiolut

Vasteeksi määriteltiin MADRS-kokonaispisteiden väheneminen ≥ 50 % aloitusvaiheen lähtötilanteesta. Lähtötilanteen MADRS-kokonaispisteiden vähenemän perusteella hoitovasteen saaneita potilaita oli enemmän esketamiinia ja suun kautta otettavaa masennuslääkettä saaneiden ryhmässä verrattuna masennuslääkkeen ja lumenenäsุมutteen yhdistelmää saaneisiin. Tämä ero oli havaittavissa koko 4 viikon kaksoissokkoutetun aloitusvaiheen ajan (taulukko 6) TRD3001-, TRD3002- ja TRD3005-tutkimuksissa.

Remissioksi määriteltiin MADRS-kokonaispisteet ≤ 12 . Kaikissa kolmessa tutkimuksessa 4 viikon pituisen kaksoissokkoutetun aloitusvaiheen lopussa remissiossa oli suurempi osa esketamiinia ja suun kautta otettavan masennuslääkkeen yhdistelmää saaneista potilaista kuin suun kautta otettavan masennuslääkkeen ja lumenenäsุมutteen yhdistelmää saaneista potilaista (taulukko 6).

Taulukko 6. Vaste- ja remissiolut 4 viikon kliinisten tutkimusten BOCF*-tietojen perusteella

Tutkimuk- sen nro	Hoitoryhmä [§]	Potilaiden lkm (%)					
		Vasteluku [†]					Remissio- luku [‡]
		24 tuntia	Viikko 1	Viikko 2	Viikko 3	Viikko 4	Viikko 4
TRD3001	Spravato 56 mg + suun kautta otettava masennuslääke	20 (17,4 %)	21 (18,3 %)	29 (25,2 %)	52 (45,2 %)	61 (53,0 %)	40 (34,8 %)
	Spravato 84 mg + suun kautta otettava masennuslääke	17 (14,9 %) [#]	16 (14,0 %)	25 (21,9 %)	33 (28,9 %)	52 (45,6 %)	38 (33,3 %)
	Suun kautta otettava masennuslääke + lume- nenäsุมute	8 (7,1 %)	5 (4,4 %)	15 (13,3 %)	25 (22,1 %)	42 (37,2 %)	33 (29,2 %)

TRD3002	Spravato 56 mg tai 84 mg + suun kautta otettava masennuslääke	18 (15,8 %)	15 (13,2 %)	29 (25,4 %)	54 (47,4 %)	70 (61,4 %)	53 (46,5 %)
	Suun kautta otettava masennuslääke + lumenäsumute	11 (10,1 %)	13 (11,9 %)	23 (21,1 %)	35 (32,1 %)	52 (47,7 %)	31 (28,4 %)
TRD3005 (≥ 65-vuotiaat)	Spravato 28 mg, 56 mg tai 84 mg + suun kautta otettava masennuslääke	NA	4 (5,6 %)	4 (5,6 %)	9 (12,5 %)	17 (23,6 %)	11 (15,3 %)
	Suun kautta otettava masennuslääke + lumenäsumute	NA	3 (4,6 %)	8 (12,3 %)	8 (12,3 %)	8 (12,3 %)	4 (6,2 %)

NA = ei saatavissa (not available)

* BOCF-menetelmä (Baseline Observation Carried Forward), joka tarkoittaa, että hoidon keskeyttäneen potilaan masennuksen vaikeusasteen oletetaan palaavan lähtötilanteen tasolle (eli masennuksen vaikeusaste on sama kuin ennen hoidon aloittamista).

§ Nenään annettava Spravato tai lumelääke; suun kautta otettava masennuslääke = uusi (uutena aloitettu) aloitettu masennuslääke (SNRI-lääke: duloksetiini, pitkävaikutteinen venlafaksiini; SSRI-lääke: essitalopraami, sertraliini)

† Vasteeksi määriteltiin MADRS-kokonaispisteiden väheneminen ≥ 50 % lähtötilanteesta.

‡ Remissioksi määriteltiin MADRS-kokonaispisteet ≤ 12.

Ensimmäinen annos oli Spravato nenäsumutteen 56 mg:n annoksen ja suun kautta otettavan masennuslääkkeen yhdistelmä

Hoitoresistentin masennuksen pitkäkestoiset tutkimukset

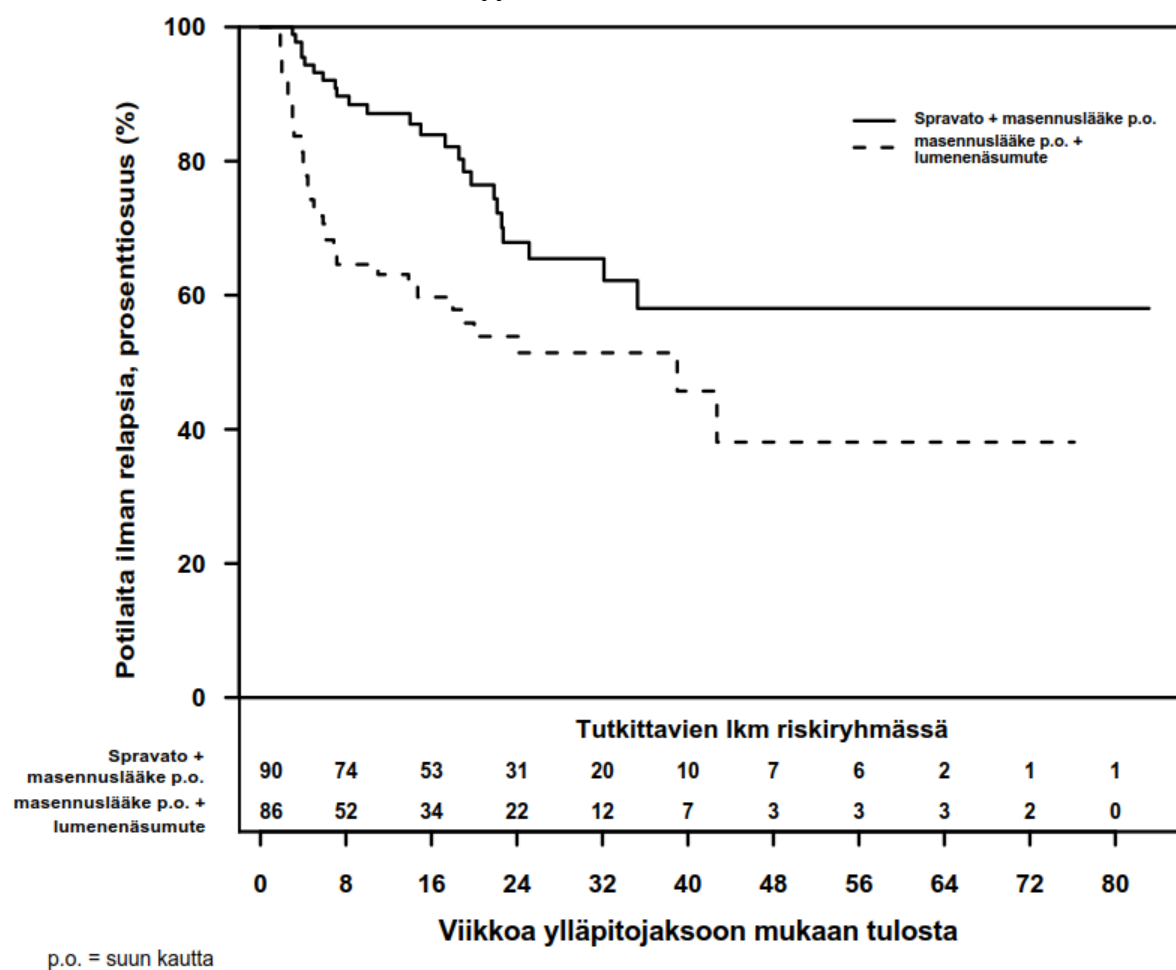
Relapsin estoa koskeva tutkimus

Relapsin estoa koskeneessa tutkimuksessa masennusta lievittävän tehon osoitettiin säilyvän. SUSTAIN-1 (TRD3003) -tutkimus oli pitkäkestoinen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, rinnakkaisryhmillä toteutettu, aktiivikontrolloitu relapsin estoa koskenut monikeskustutkimus. Masennuksen relapsin estoa, joka oli hoitotuloksen ensisijainen arvioitava mittari, mitattiin relapsiin kuluneella ajalla. Tutkimukseen otettiin mukaan yhteensä 705 potilasta, joista 437 potilasta otettiin mukaan suoraan, 150 potilasta siirtyi TRD3001-tutkimuksesta ja 118 TRD3002-tutkimuksesta. Tutkimukseen suoraan mukaan tulleille potilaille annettiin 4 viikon pituisen avoimen aloitusvaiheen aikana esketamiinia (56 mg tai 84 mg kaksi kertaa viikossa) ja suun kautta otettavaa masennuslääkettä. Avoimen aloitusvaiheen lopussa 52 % potilaista oli remissiassa (MADRS-kokonaispisteet ≤ 12) ja 66 % potilaista oli saanut vasteen (MADRS-pisteet parantuneet ≥ 50 %). Vasteen saaneet potilaat (455) jatkoivat 12 viikon optimointijakson aikana esketamiinin ja suun kautta otettavan masennuslääkkeen käyttöä. Aloitusvaiheen jälkeen potilaat saivat esketamiinia kerran viikossa 4 viikon ajan. Viikosta 8 alkaen antotiheys määritettiin MADRS-pisteisiin perustuvalla algoritmilla. Remissiassa olevat potilaat (eli MADRS-kokonaispisteet ≤ 12) saivat lääkettä joka toinen viikko, mutta jos MADRS-kokonaispisteet kasvoivat > 12 pisteeseen, lääkkeen anto tihennettiin kerran viikossa tapahtuvaksi seuraavan 4 viikon ajaksi. Tavoitteena oli jatkaa potilaan hoitoa pisimmällä antovälillä, jolla vaste/remissio säilyi. 16 viikon hoitajakson lopussa stabiilissa remissiassa olevat potilaat (n = 176) tai pysyvän vasteen saaneet potilaat (n = 121) satunnaistettiin jatkamaan esketamiinihoitoa tai lopettamaan esketamiinihoito ja siirtymään lumenäsumutteen käyttöön. Stabiiliksi remissioksi määriteltiin MADRS-kokonaispisteet ≤ 12 vähintään kolmena optimointijakson neljästä viimeisestä viikosta. Pysyväksi vasteeksi määriteltiin MADRS-kokonaispisteiden vähenemä ≥ 50 % lähtötilanteesta optimointijakson kahtena viimeisenä viikkona, silloin kun stabiilin remission määritelmä ei täyttnyt.

Stabiili remissio

Stabiilissa remissiolla olleilla esketamiinin ja suun kautta otettavan masennuslääkkeen käyttöä jatkaneilla potilailla masennusoireiden relapsiin kului tilastollisesti merkitsevästi pidempi aika kuin uutena aloitetun suun kautta otettavaa masennuslääkettä (SNRI-lääke: duloksetiini, pitkävaikutteinen venlafaksiini; SSRI-lääke: essitalopraami, sertraliini) ja lumenenäsumentta saaneilla potilailla (kuva 1). Relapsiksi määriteltiin MADRS-kokonaispisteet ≥ 22 kahdella peräkkäisellä viikolla tai sairaalahoito masennuksen pahenemisen vuoksi tai jokin muu kliinisesti oleellinen tapahtuma, joka osoitti relapsin. Mediaaniaika relapsiin oli uuden suun kautta otettavan masennuslääkkeen (SNRI-lääke: duloksetiini, pitkävaikutteinen venlafaksiini; SSRI-lääke: essitalopraami, sertraliini) ja lumenenäsumentteen yhdistelmää saaneissa ryhmässä 273 päivää, kun taas esketamiinia ja suun kautta otettavan masennuslääkettä saaneiden ryhmässä mediaania ei voitu määrittää, sillä tässä ryhmässä ei saavutettu 50 %:n relapsimäärää.

Kuva 1. Relapsiin kulunut aika stabiilissa remissiolla olleilla potilailla TRD3003-tutkimuksessa (koko analyysiaineisto)



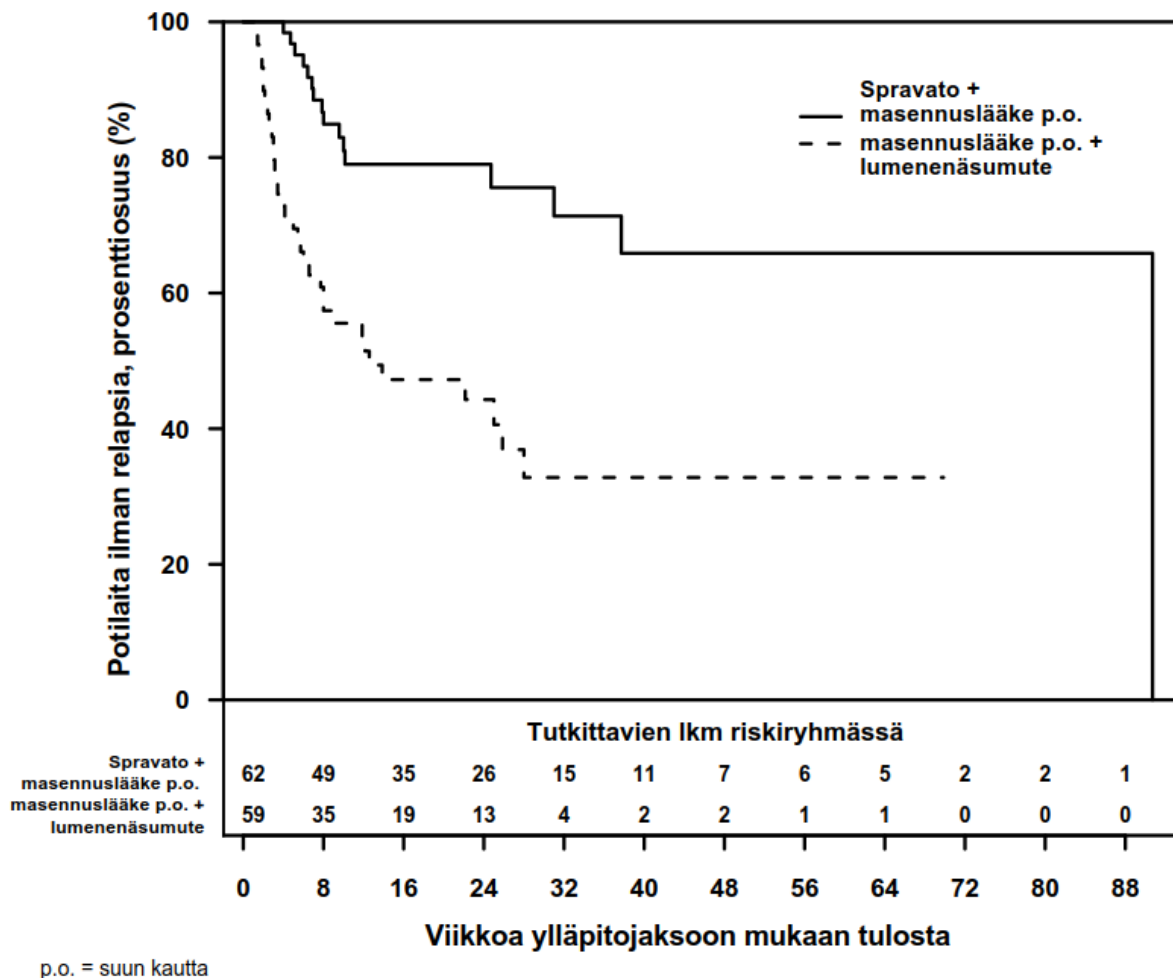
12 ja 24 viikon kaksoissokkoutetun seurantajakson aikana stabiilissa remissiolla olleiden potilaiden Kaplan–Meier -estimaattiin perustuva relapsien esiintymistiheys oli esketamiinia saaneiden ryhmässä 13 % (12 viikkoa) ja 32 % (24 viikkoa) ja lumenenäsumentta käyttäneiden ryhmässä 37 % (12 viikkoa) ja 46 % (24 viikkoa).

Pysyvä vaste

Tehoa koskevat tulokset olivat yhdenmukaiset myös niillä pysyvän vasteen saaneilla potilailla, jotka jatkoivat esketamiinin ja suun kautta otettavan masennuslääkkeen käyttöä. Relapsiin kulunut aika oli tilastollisesti merkitsevästi pidempi kuin uutta suun kautta otettavaa masennuslääkettä (SNRI-lääke: duloksetiini, pitkävaikutteinen venlafaksiini; SSRI-lääke: essitalopraami, sertraliini) ja

lumenenäsumentta saaneilla potilailla (kuva 2). Mediaaniaika relapsiin oli uutta suun kautta otettavaa masennuslääkettä (SNRI-lääke: duloksetiini, pitkävaikutteinen venlafaksiini; SSRI-lääke: essitalopraami, sertraliini) ja lumenenäsumentta saaneiden ryhmässä (88 päivää) lyhyempi kuin esketamiinia ja suun kautta otettavaa masennuslääkettä saaneiden ryhmässä (635 päivää).

Kuva 2. Relapsiin kulunut aika pysyvän vasteen saaneilla potilailla TRD3003-tutkimuksessa (koko analyysiaineisto)



12 ja 24 viikon kaksoissokkoutetun seurantajakson aikana pysyvän vasteen saaneiden potilaiden Kaplan-Meier -estimaatteihin perustuva relapsien määrä oli esketamiinia käyttäneiden ryhmässä 21 % (12 viikkoa) ja 21 % (24 viikkoa) ja lumenenäsumentta käyttäneiden ryhmässä 47 % (12 viikkoa) ja 56 % (24 viikkoa).

Potilaita otettiin TRD3003-tutkimukseen mukaan porrastetusti noin 2 vuoden ajan. Ylläpitojakson kesto vaihteli, ja se jatkui kunnes potilaalle ilmeni masennuksen relapsi tai potilas keskeytti tutkimuksen jostain muusta syystä tai se päättyi, koska tutkimukseen vaadittava määrä relapseja oli saavutettu. Lääkehoidolle altistuneiden määrään vaikutti välianalyysiin perustuva ennaltamääritetty relapsien määrä, joka asetettiin tutkimuksen päättymiskriteeriksi. Stabiilissa remissiossa tai pysyvän vasteen saaneiden potilaiden mediaanihoitoaika esketamiinilla ja suun kautta otettavalla masennuslääkkeellä oli 4,2 kuukautta (vaihteluväli: 1 päivä – 21,2 kuukautta) 16 viikon aloitusvaiheen jälkeen. Tutkimuksen aikana potilaista 31,6 % sai esketamiinia pidempään kuin 6 kuukautta, ja 7,9 % potilaista sai esketamiinia pidempään kuin 1 vuoden.

Antotiheys

Taulukossa 7 esitetään antotiheys valtaosassa ylläpitojakson ajasta. Spravato-hoitoon satunnaistetuista potilaista 60 % sai 84 mg:n annoksia ja 40 % sai 56 mg:n annoksia.

Taulukko 7. Ylläpitojakson pääasiallinen antotiheys (TRD3003-tutkimus)

	Stabiili remissio		Pysyvän vasteen saaneet	
	Spravato + suun kautta otettava masennuslääke (N = 90)	Suun kautta otettava masennuslääke + lumenenäsumente (N = 86)	Spravato + suun kautta otettava masennuslääke (N = 62)	Suun kautta otettava masennuslääke + lumenenäsumente (N = 59)
Pääasiallinen antotiheys				
Kerran viikossa	21 (23,3 %)	27 (31,4 %)	34 (54,8 %)	36 (61,0 %)
Joka toinen viikko	62 (68,9 %)	48 (55,8 %)	21 (33,9 %)	19 (32,2 %)
Kerran viikossa tai joka toinen viikko	7 (7,8 %)	11 (12,8 %)	7 (11,3 %)	4 (6,8 %)

TRD3013-tutkimus (ESCAPE-TRD)

Spravato-nenäsumutteen tehoa arvioitiin pitkäkestoisessa satunnaistetussa, avoimessa, arvioijasokkoutetussa, aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa (TRD3013), jossa esketamiinia verrattiin pitkävaikutteiseen ketiapiiniin 676 aikuisella (18–74-vuotiaalla) hoitoresistenttiä masennusta sairastavalla potilaalla, jotka jatkoivat parhaillaan käyttämänsä suun kautta otettavan masennuslääkkeen (SSRI- tai SNRI-lääke) käyttöä. Potilaat saivat joustavasti annosteltuna esketamiinihoitoa (28, 56 tai 84 mg) tai pitkävaikutteista ketiapiinia tutkimuksen alkaessa käytössä olleen valmisteyhteenvedon annostussuosituksen mukaisesti.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli remissio (MADRS-kokonaispisteet ≤ 10) viikolla 8, ja keskeinen toissijainen päätetapahtuma oli säilyminen ilman relapseja viikon 8 remission jälkeen viikkoon 32 saakka. Relapsiksi määriteltiin MADRS-kokonaispisteet ≥ 22 kahtena peräkkäisenä viikkona tai sairaalahoito masennuksen pahenemisen vuoksi tai jokin muu kliinisesti oleellinen relapsin osoittava tapahtuma.

Potilaiden demografiset ja sairauden ominaisuudet esketamiinin ja suun kautta otettavan masennuslääkkeen yhdistelmää ja pitkävaikutteisen ketiapiinin ja suun kautta otettavan masennuslääkkeen yhdistelmää käyttäneillä ryhmillä olivat lähtötilanteessa samankaltaiset. Lähtötilanteen MADRS-kokonaispisteiden keskiarvo (keskihajonta) oli esketamiinin ja suun kautta otettavan masennuslääkkeen yhdistelmää käyttäneessä ryhmässä 31,4 (6,06) ja pitkävaikutteisen ketiapiinin ja suun kautta otettavan masennuslääkkeen yhdistelmää käyttäneessä ryhmässä 31,0 (5,83).

Esketamiinin ja suun kautta otettavan masennuslääkkeen yhdistelmän osoitettiin olevan sekä ensisijaisen (taulukko 8) että keskeisen toissijaisen (taulukko 9) tehon mittarin osalta kliinisesti ja tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin pitkävaikutteisen ketiapiinin ja suun kautta otettavan masennuslääkkeen yhdistelmä.

Taulukko 8. TRD3013-tutkimuksen ensisijaiset tehoa koskevat tulokset^a

Hoitoryhmä	Spravato + suun kautta otettava masennuslääke	Pitkävaikutteinen ketiapiini + suun kautta otettava masennuslääke
Remissiossa viikolla 8 olleiden potilaiden lukumäärä	91/336 (27,1 %)	60/340 (17,6 %)
Vakioitu riskin prosentuaalinen ero (95 %-n luottamusväli) ^b	9,5 (3,3; 15,8)	–
p-arvo ^c	p = 0,003	–

^a Potilas, joka lopetti tutkimusinterventio ennen viikkoa 8, katsottiin negatiiviseksi hoitotulokseksi (eli ei remissiota). Potilaisiin, joista ei ollut MADRS-tulosta saatavana viikon 8 käynnillä, mutta jotka eivät lopettaneet tutkimusinterventiota eivätkä vetäytyneet tutkimuksesta ennen viikkoa 8, sovellettiin viimeisimpiä MADRS-pisteitä (LOCF-menetelmä).

- ^b Käytettiin riskin eron Mantel–Haenszelin estimaattia, joka osoitettiin ikäryhmittäin (18–64; ≥ 65) ja hoidon epäonnistumisten kokonaislukumäärän mukaan. Tämä estimoitu ero osoittaa esketamiinin paremmuuden.
- ^c Cochran–Mantel–Haenszelin (CMH) testi, joka on vakioitu ikäryhmän (18–64; ≥ 65) ja hoidon epäonnistumisten lukumäärän suhteen.

Taulukko 9. TRD3013-tutkimuksen keskeiset toissijaiset tehoa koskevat tulokset^a

Hoitoryhmä	Spravato + suun kautta otettava masennuslääke	Pitkävaikutteinen ketiapiini + suun kautta otettava masennuslääke
Sekä remissiossa viikolla 8 että ilman relapseja viikolla 32 olleiden potilaiden lukumäärä	73/336 (21,7 %)	48/340 (14,1 %)
Vakioitu riskin prosentuaalinen ero (95 %:n luottamusväli) ^b	7,7 (2,0; 13,5)	–
p-arvo ^c	p = 0,008	–

- ^a Potilas, joka lopetti tutkimusinterventtion, katsottiin negatiiviseksi hoitotulokseksi. Potilaisiin, joista ei ollut MADRS-tulosta saatavana viikon 8 käynnillä, mutta jotka eivät lopettaneet tutkimusinterventiota eivätkä vetäytyneet tutkimuksesta ennen viikkoa 8, sovellettiin viimeisimpiä MADRS-pisteitä (LOCF-menetelmä).
- ^b Käytettiin riskin eron Mantel–Haenszelin estimaattia, joka osoitettiin ikäryhmittäin (18–64; ≥ 65) ja hoidon epäonnistumisten kokonaislukumäärän mukaan. Tämä estimoitu ero osoittaa esketamiinin paremmuuden.
- ^c Cochran–Mantel–Haenszelin (CMH) testi, joka on vakioitu ikäryhmän (18–64; ≥ 65) ja hoidon epäonnistumisten lukumäärän suhteen.

32 viikon hoitajakson aikana hoidon lopetti esketamiinin ja suun kautta otettavan masennuslääkkeen yhdistelmää käyttäneessä ryhmässä haittavaikutusten vuoksi 4,2 %, tehon puuttumisen vuoksi 8,3 % ja kaikkiaan 23,2 % potilaista ja pitkävaikutteisen ketiapiinin ja suun kautta otettavan masennuslääkkeen yhdistelmää käyttäneessä ryhmässä haittavaikutusten vuoksi 11,5 %, tehon puuttumisen vuoksi 15,0 % ja kaikkiaan 40,3 % potilaista.

Hoitoresistentin masennuksen lyhytkestoinen tutkimus japanilaisilla potilailla

Spravato-valmisteiden tehoa on arvioitu myös lyhytkestoisessa (4 viikkoa) satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa (TRD2005) 202:lla aikuisella japanilaisella hoitoresistentillä masennusta sairastavalla potilaalla. Potilaat saivat 4 viikon aloitushoidon esketamiinin vakioannoksella 28 mg, 56 mg tai 84 mg, tai lumenenäsumentta. Samalla jatkettiin käytössä ollutta suun kautta otettavaa masennuslääkitystä. Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli MADRS-kokonaispisteiden muutos lähtötilanteesta päivään 28. Potilaiden demografiset ja sairauden ominaisuudet esketamiinin ja masennuslääkkeen yhdistelmää ja lumenenäsumentteen ja masennuslääkkeen yhdistelmää käyttäneillä ryhmillä olivat lähtötilanteessa samankaltaiset.

TRD2005-tutkimuksessa MADRS-kokonaispisteiden muutoksessa lähtötilanteesta 4 viikon aloitusjakson loppuun ei havaittu tilastollista merkitsevyyttä minkään esketamiinin ja suun kautta otettavan masennuslääkkeen yhdistelmän annostuksen vertailussa lumenenäsumentteen ja suun kautta otettavan masennuslääkkeen yhdistelmään (taulukko 10).

Taulukko 10. Ensisijaiset tehoa koskevat tulokset muutoksena MADRS-kokonaispisteissä 4 viikon TRD2005-tutkimuksessa japanilaisilla potilailla (MMRM)

Hoitoryhmä	Potilaiden lkm	Lähtötilanteen pisteiden keskiarvo (keskihajonta)	Pienimmän neliösumman keskiarvon muutos lähtötilanteesta viikon 4 loppuun (keskivirhe)	Pienimmän neliösumman keskiarvojen ero (90 %:n luottamusväli) ^{†,#}
Spravato 28 mg + suun kautta otettava masennuslääke	41	38,4 (6,1)	-15,6 (1,8)	-1,0 -5,77; 3,70

Spravato 56 mg + suun kautta otettava masennuslääke	40	37,9 (5,4)	-14,0 (1,9)	0,6 -4,32; 5,47
Spravato 84 mg + suun kautta otettava masennuslääke	41	35,9 (5,3)	-15,5 (1,8)	-0,9 -5,66; 3,83
Suun kautta otettava masennuslääke + lumenenäsุมute	80	37,7 (5,7)	-14,6 (1,3)	

† Ero (Spravaton ja suun kautta otettavan masennuslääkkeen yhdistelmän ja suun kautta otettavan masennuslääkkeen ja lumenenäsุมутteen yhdistelmän erotus) ilmoitettuna pienimmän neliösумman keskiarvon muutoksena lähtötilanteesta.

Luottamusväli perustuu Dunnettin korjaukseen.

Hoitoresistentin masennuksen lyhytkestoinen tutkimus kiinalaisilla potilailla

Spravato-valmisteen tehoa on arvioitu myös lyhytkestoisessa (4 viikkoa) satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa (TRD3006) 252:lla aikuisella hoitoresistentillä masennusta sairastavalla potilaalla (224 kiinalaista potilasta, 28 muuta kuin kiinalaista potilasta).

Potilaat saivat 4 viikon aloitushoidon joustavalla esketamiiniannostuksella (56 mg tai 84 mg) tai lumenenäsุมutea. Samalla jatkettiin äskettäin käyttöön otettua suun kautta otettavaa masennuslääkitystä. Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli MADRS-kokonaispisteiden muutos lähtötilanteesta päivään 28. Lähtötilanteen demografiset tiedot ja sairauden ominaisuudet olivat samankaltaiset esketamiinin ja masennuslääkkeen yhdistelmää ja lumenenäsุมuteen ja masennuslääkkeen yhdistelmää käyttäneissä ryhmissä.

TRD3006-tutkimuksessa MADRS-kokonaispisteiden muutoksessa lähtötilanteesta 4 viikon aloitusjakson loppuun ei havaittu tilastollista merkitsevyyttä esketamiinin ja suun kautta otettavan masennuslääkkeen yhdistelmään, kun sitä verrattiin lumenenäsุมuteen ja suun kautta otettavan masennuslääkkeen yhdistelmään (taulukko 11).

Taulukko 11. Ensisijaiset tehoa koskevat tulokset muutoksena MADRS-kokonaispisteissä 4 viikon TRD3006-tutkimuksessa (MMRM)

Hoitoryhmä	Potilaiden lkm [#]	Lähtötilanteen pisteiden keskiarvo (keskihajonta)	Pienimmän neliösумman keskiarvon muutos lähtötilanteesta viikon 4 loppuun (keskivirhe)	Pienimmän neliösумman keskiarvojen ero (95 %:n luottamusväli) [†]
Kaikki potilaat				
Spravato (56 mg tai 84 mg) + suun kautta otettava masennuslääke	124	36,5 (5,21)	-11,7 (1,09)	-2,0 -4,64; 0,55
Suun kautta otettava masennuslääke + lumenenäsุมute	126	35,9 (4,50)	-9,7 (1,09)	
Kiinalainen potilasjoukko				
Spravato (56 mg tai 84 mg) + suun kautta otettava masennuslääke	110	36,2 (5,02)	-8,8 (0,95)	-0,7 -3,35; 1,94
Suun kautta otettava masennuslääke + lumenenäsุมute	112	35,9 (4,49)	-8,1 (0,95)	

Kaksi potilasta ei saanut suun kautta otettavaa masennuslääkettä eikä heitä otettu mukaan tehon analyysiin.

† Ero (Spravaton ja suun kautta otettavan masennuslääkkeen yhdistelmän ja suun kautta otettavan masennuslääkkeen ja lumenenäsุมuteen yhdistelmän erotus) ilmoitettuna pienimmän neliösумman keskiarvon muutoksena lähtötilanteesta.

Masennustilasta aiheutuvan psykiatrisen hätätilanteen akuutti lyhytaikainen hoito

Spravato-valmistetta tutkittiin kahdessa identtisessä vaiheen 3 lyhytkestoisessa (4 viikkoa) satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa Aspire I (SUI3001) ja Aspire II (SUI3002). Niissä oli mukana aikuisia potilaita, joilla oli keskivaikea tai vaikea masennustila (MADRS-kokonaispisteet > 28) ja joilla oli tämän varmistavia vastauksia MINI-kysymyksiin B3 (Ajatteletko [edes hetkittäin] vahingoittavasi tai satuttavasi itseäsi vähintään jossakin määrin aikomuksena tai tietoisena, että saatat sen vuoksi kuolla, tai ajatteletko itsemurhaa [eli itsesi tappamista?]) ja B10 (Onko sinulla ollut kuluneiden 24 tunnin aikana aikomuksia toteuttaa itsemurha-ajatukseksi?). Potilaat saivat näissä tutkimuksissa hoitona 84 mg:aa esketamiinia tai lumenenäsumentetta kaksi kertaa viikossa 4 viikon ajan. Kaikki potilaat saivat tavanomaista kattavaa hoitoa, johon kuului alkuvaiheen sairaalahoito ja uutena aloitettu tai optimoitu suun kautta otettava masennuslääkehoito (masennuslääkehoito monoterapiana tai masennuslääkehoito plus lisälääkitys) tutkijan arvioon perustuen. Lääkärin arvion mukaan akuutti psykiatrinen sairaalahoito oli kliinisesti aiheellista tutkittavan välittömän itsemurhariskin vuoksi. Ensimmäisen annoksen jälkeen oli sallittua kerran pienentää esketamiiniannos 56 mg:aan, jos potilas ei sietänyt 84 mg:n annosta.

SUI3001- ja SUI3002-tutkimuksissa potilaiden demografiset ja sairauden ominaisuudet olivat lähtötilanteessa samankaltaiset ryhmien välillä, jotka saivat esketamiinin ja tavanomaisen hoidon yhdistelmää tai lumenenäsumentteen ja tavanomaisen hoidon yhdistelmää. Potilaiden iän mediaani oli 40 vuotta (vaihteluväli 18–64 vuotta), 61 % oli naisia, 73 % valkoihaisia ja 6 % mustaihaisia, ja 63 % potilaista oli yrittänyt itsemurhaa vähintään kerran. 92 % potilaista sai masennuslääkehoitoa jo ennen tutkimukseen mukaan tuloa. Osana tutkimuksenaikaista tavanomaista hoitoa 40 % potilaista sai masennuslääkehoitoa monoterapiana, 54 % potilaista sai masennuslääkehoitoa ja lisälääkehoitoa ja 6 % potilaista sai sekä masennuslääkehoitoa monoterapiana että masennuslääkehoitoa ja lisälääkehoitoa.

Ensisijainen tehon mittari oli vakavan masennustilan oireiden väheneminen, minkä osoitti 24 tuntia ensimmäisen annoksen jälkeen mitattu muutos lähtötilanteen MADRS-kokonaispisteistä (päivä 2).

SUI3001- ja SUI3002-tutkimuksissa osoitettiin, että Spravato-valmisteen ja tavanomaisen hoidon yhdistelmä on ensisijaisen tehon mittarin perusteella tilastollisesti parempi lumenenäsumentteen ja tavanomaisen hoidon yhdistelmään verrattuna (ks. taulukko 12).

Taulukko 12. Ensisijaiset tehon tulokset MADRS-kokonaispisteissä havaitun muutoksen perusteella 24 tuntia ensimmäisen annoksen jälkeen (SUI3001- ja SUI3002-tutkimukset) (ANCOVA BOCF*)

Tutkimus- nro	Hoitoryhmä [‡]	Potilaiden lkm	Lähtötilanteen pisteiden keskiarvo (keskihajonta)	Pienimmän neliösumman keskiarvon muutos 24 tunnin kuluttua lähtötilanteesta (keskivirhe)	Pienimmän neliösumman keskiarvojen ero (95 %:n luottamusväli) [§]
Tutkimus 1 (SUI3001)	Spravato 84 mg + tavanomainen hoito	112	41,2 (5,87)	-15,7 (1,05)	-3,7 (-6,41; -0,92) [#] p = 0,006
	Lumenenäsumute + tavanomainen hoito	112	41,0 (6,29)	-12,1 (1,03)	–
Tutkimus 2 (SUI3002)	Spravato 84 mg + tavanomainen hoito	114	39,5 (5,19)	-15,9 (1,02)	-3,9 (-6,65; -1,12) [#] p=0,006
	Lumenenäsumute + tavanomainen hoito	113	39,9 (5,76)	-12,0 (1,06)	–
Yhdistetyt tutkimukset 1 ja 2	Spravato 84 mg + tavanomainen hoito	226	40,3 (5,60)	-15,8 (0,73)	-3,8 (-5,69; -1,82)
	Lumenenäsumute + tavanomainen hoito	225	40,4 (6,04)	-12,1 (0,73)	–

* ANCOVA-analyysi BOCF-menetelmällä (Baseline Observation Carried Forward): SUI3001-tutkimuksessa 2 tutkittavasta (1 tutkittava kummassakin ryhmässä) ei ollut päivän 2 (24 tuntia ensimmäisen annoksen jälkeen) MADRS-kokonaispisteitä ja SUI3002-tutkimuksessa 6 tutkittavasta (4 esketamiinia saanutta tutkittavaa ja 2 lumevalmistetta saanutta tutkittavaa) ei ollut päivän 2 (24 tuntia ensimmäisen annoksen jälkeen) MADRS-kokonaispisteitä. Näiden tutkittavien masennuksen vaikeusasteen oletetaan palautuvan lähtötasolle (eli masennuksen vaikeusaste on sama kuin ennen hoidon aloittamista), joten analyysiin käytettiin lähtötilanteen MADRS-kokonaispisteitä.

[‡] Nenään annettava esketamiini tai lumevalmiste

[§] Lähtötilanteeseen verrattuna tapahtuneen muutoksen (Spravato-nenäsumutteen ja tavanomaisen hoidon yhdistelmän ja lumenenäsumutteen ja tavanomaisen hoidon yhdistelmän erotus) pienimmän neliösumman keskiarvo

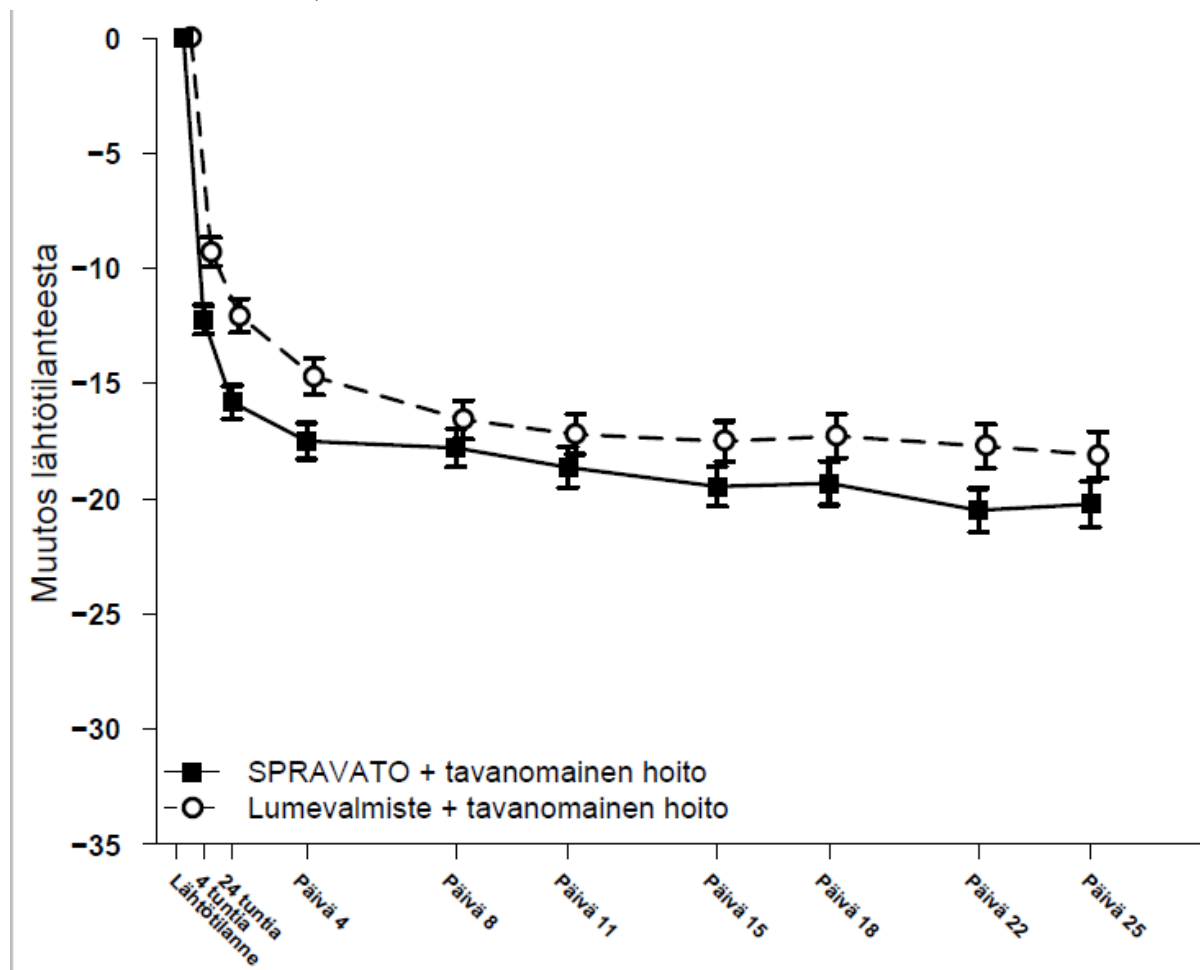
[#] Hoitoryhmät, jotka olivat tilastollisesti merkitsevästi parempia lumenenäsumutteen ja tavanomaisen hoidon yhdistelmään verrattuna.

Hoitojen välinen ero (95 %:n luottamusväli) MADRS-kokonaispisteiden muutoksessa lähtötilanteesta päivänä 2 (24 tuntia ensimmäisen annoksen jälkeen) verrattaessa esketamiinin ja tavanomaisen hoidon yhdistelmää lumenenäsumutteen ja tavanomaisen hoidon yhdistelmään oli -4,70 (-7,16; -2,24) aiemman itsemurhayrityksen raportoinneissa osajoukossa (N = 284) ja -2,34 (-5,59; 0,91) osajoukossa, jossa ei raportoitu aiempaa itsemurhayritystä (N = 166).

Hoitovaste ajan kuluessa

Sekä SUI3001-tutkimuksessa että SUI3002-tutkimuksessa esketamiinihoidon ero lumevalmisteeseen verrattuna havaittiin 4 tunnin aikapisteestä lähtien. Hoitovaiheen lopussa, 4 tunnin ja päivän 25 välillä, tilanne sekä esketamiini- että lumeryhmässä parani edelleen, ja ryhmien välinen ero yleensä säilyi, mutta ei vaikuttanut suurenevan ajan mittaan päivään 25 mennessä. Kuva 3 kuvastaa ensisijaista tehon mittaria eli MADRS-kokonaispisteiden muutosta ajan kuluessa yhdistetyissä SUI3001- ja SUI3002-tutkimuksissa.

Kuva 3. Muutos MADRS-pisteissä pienimmän neliösumman keskiarvoina ajan suhteen SUI3001- ja SUI3002-tutkimuksissa* (yhdistetyt tiedot, turvallisuutta koskeva tietoaaineisto) – ANCOVA BOCF



* Huom.: Näissä tutkimuksissa oli ensimmäisen annoksen jälkeen sallittua kerran pienentää Spravato-annos 56 mg:aan, jos potilas ei sietänyt 84 mg:n annosta. Noin 16 % potilaista pienensi Spravato-annoksen 84 mg annokseen 56 mg kaksi kertaa viikossa.

Remissioluvut

Remissioon päässeiden osuus (MADRS-kokonaispisteet ≤ 12 milloin tahansa tutkimuksen aikana), oli suurempi esketamiinin ja tavanomaisen hoidon yhdistelmää saaneessa ryhmässä kuin lumevalmisteen ja tavanomaisen hoidon yhdistelmää saaneessa ryhmässä kaikissa neljän viikon pituisen kaksoissokkoutetun hoitovaiheen aikapisteissä (taulukko 13) vaiheen 3 tutkimuksissa.

Taulukko 13. Potilaat, joiden vakava masennustila remissiossa; kaksoissokkoutettu hoitajakso; koko tehoa koskeva tietoaaineisto

	SUI3001		SUI3002		Yhdistetyt tutkimukset (SUI3001 ja SUI3002)	
	Lumevalmiste + tavanomainen hoito 112	Spravato + tavanomainen hoito 112	Lumevalmiste + tavanomainen hoito 113	Spravato + tavanomainen hoito 114	Lumevalmiste + tavanomainen hoito 225	Spravato + tavanomainen hoito 226
Päivä 1: 4 tuntia ensimmäisen annoksen jälkeen Potilaat, joiden masennustila remissiossa	9 (8,0 %)	12 (10,7 %)	4 (3,5 %)	12 (10,5 %)	13 (5,8 %)	24 (10,6 %)
Päivä 2: 24 tuntia ensimmäisen annoksen jälkeen Potilaat, joiden masennustila remissiossa	10 (8,9 %)	21 (18,8 %)	12 (10,6 %)	25 (21,9 %)	22 (9,8 %)	46 (20,4 %)
Päivä 25 (ennen annosta) Potilaat, joiden masennustila remissiossa	38 (33,9 %)	46 (41,1 %)	31 (27,4 %)	49 (43,0 %)	69 (30,7 %)	95 (42,0 %)
Päivä 25 (4 tuntia annoksen jälkeen) Potilaat, joiden masennustila remissiossa	42 (37,5 %)	60 (53,6 %)	42 (37,2 %)	54 (47,4 %)	84 (37,3 %)	114 (50,4 %)

Huom.: Remissio perustuu MADRS-kokonaispisteisiin ≤ 12 . Tutkittavien, jotka eivät täyttäneet tätä kriteeriä tai jotka lopettivat hoidon mistä tahansa syystä ennen aikapistettä, ei katsottu olevan remissiossa.

Vaikutukset itsemurha-alttiuteen

Kummankin hoitoryhmän potilaat kokivat yleisesti itsemurha-alttiutensa vaikeusasteen vähentyneen, mikä mitattiin CGI-SS-r-asteikolla (Clinical Global Impression – Severity of Suicidality - revised) 24 tunnin aikapisteesä, mutta hoitoryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa.

Esketamiinin pitkäaikaistehoa itsemurhien estämisessä ei ole varmistettu.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Spravato-valmisteen käytöstä masennuksen hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Nenäsumutteena annetun 84 mg:n esketamiiniannoksen absoluuttisen biologisen hyötyosuuden keskiarvo on noin 48 %.

Nenään annettu esketamiini imeytyy nopeasti nenän limakalvon läpi ja on 28 mg:n annoksen jälkeen mitattavissa plasmasta 7 minuutin kuluessa. Huippupitoisuus plasmassa (t_{max}) saavutetaan tyypillisesti 20–40 minuutin kuluttua siitä, kun hoitokerran viimeinen nenäsumute on annosteltu (ks. kohta 4.2).

Esketamiininäsumuteannokset 28 mg, 56 mg ja 84 mg suurentavat annosriippuvaisesti huippupitoisuutta plasmassa (C_{max}) ja pitoisuus-aikakuvaajan alle jäävää pinta-alaa (AUC_{∞}).

Esketamiinin farmakokineettinen profiili on samankaltainen kerta-annoksen ja toistettujen annosten jälkeen, eikä kahdesti viikossa annettu esketamiini kumuloidu plasmassa.

Jakautuminen

Laskimoon annetun esketamiinin vakaan tilan jakautumistilavuuden keskiarvo on 709 l.

Ihmisen plasman proteiineihin sitoutuneen esketamiinin kokonaispitoisuuden osuus on keskimäärin 43–45 %. Esketamiinin sitoutumisaste plasman proteiineihin ei ole maksan tai munuaisten toiminnasta riippuvainen.

Esketamiini ei ole P-glykoproteiini- (P-gp; monilääkeresistenssiproteiini 1), BCRP:n (rintasyövän resistenssiproteiini) eikä OATP1B1- (OATP: orgaanisten anionien kuljettajaproteiini) tai OATP1B3- kuljettajaproteiinien substraatti. Esketamiini ei estä näitä kuljettajaproteiineja eikä MATE1:tä ja MATE2-K:ta (MATE: multi-drug and toxin extrusion) tai OCT2:ta (OCT: orgaanisten kationien kuljettajaproteiini), OAT1:tä eikä OAT3:a (OAT: orgaanisten anionien kuljettaja).

Biotransformaatio

Esketamiini metaboloituu laajasti maksassa. Esketamiinin pääasiallinen metaboliareitti ihmisen maksan mikrosomeissa on N-demetylaatio noresketamiiniksi. Esketamiinin N-demetylaatiosta pääasiallisesti vastaavat sytokromi P450 (CYP) -entsyymit ovat CYP2B6 ja CYP3A4. Muut CYP-entsyymit, kuten CYP2C19 ja CYP2C9, osallistuvat siihen vähemmän. Noresketamiini metaboloituu sen jälkeen CYP-riippuvaisten reittien kautta muiksi metaboliiteiksi, joista osa glukuronoituu.

Eliminaatio

Laskimoon annetun esketamiinin puhdistuman keskiarvo oli noin 89 l/tunti. Sen jälkeen kun nenään annetun esketamiinin huippupitoisuus oli saavutettu, esketamiinipitoisuus plasmassa pieneni nopeasti muutaman ensimmäisen tunnin ajan ja sen jälkeen hitaammin. Nenäsumutteen terminaalisen puoliintumisajan keskiarvo vaihteli yleensä 7 tunnista 12 tuntiin.

Kun radioaktiivisesti merkittyä esketamiinia annettiin laskimoon, noin 78 % radioaktiivisuudesta oli havaittavissa virtsassa ja noin 2 % ulosteissa. Kun radioaktiivisesti merkittyä esketamiinia annettiin suun kautta, noin 86 % radioaktiivisuudesta oli havaittavissa virtsassa ja noin 2 % ulosteissa. Havaittu radioaktiivisuus koostui pääasiassa esketamiinin metaboliiteista. Laskimoon ja suun kautta annettuna < 1 % annoksesta erittyi virtsaan muuttumattomana aineena.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Esketamiinille altistuminen kasvaa siirryttäessä 28 mg:n annoksesta 84 mg:n annokseen. Annosten 28 mg ja 56 mg ja 84 mg välillä C_{max} - ja AUC-arvot nousivat vähemmän kuin annosriippuvaisesti. Annosten 56 mg ja 84 mg välinen arvojen nousu oli kuitenkin lähes annosriippuvainen.

Yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus esketamiiniin

Maksaentsyymien estäjät

Terveille tutkittaville esilääkityksenä suun kautta annettu tiklopidiini (250 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 9 päivän ajan ennen esketamiinin annostelua sekä esketamiinin annostelupäivänä; tiklopidiini on maksan CYP2B6-entsyymien estäjä) ei vaikuttanut nenäsumutteena annetun esketamiinin C_{\max} -arvoon. Esketamiinin AUC_{∞} -arvo suureni noin 29 %. Esilääkityksenä annettu tiklopidiini ei vaikuttanut esketamiinin terminaaliseen puoliintumisaikaan.

Esilääkityksenä suun kautta annettu klaritromysiini (500 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 3 päivän ajan ennen esketamiinin annostelua sekä esketamiinin annostelupäivänä; klaritromysiini on maksan CYP3A4-entsyymien estäjä) suurentaa nenään annetun esketamiinin keskimääräistä C_{\max} -arvoa noin 11 % ja AUC_{∞} -arvoa noin 4 %. Esilääkityksenä annettu klaritromysiini ei vaikuttanut esketamiinin terminaaliseen puoliintumisaikaan.

Maksaentsyymien indusoijat

Esilääkitys suun kautta otettavalla rifampisiinilla (600 mg/vrk esketamiinin annostelua edeltävinä 5 päivänä; rifampisiini on monien maksan CYP-entsyymien, esim. CYP3A4 ja CYP2B6, aktiivisuuden voimakas indusoija) pienensi nenäsumutteena annetun esketamiinin keskimääräistä C_{\max} -arvoa noin 17 % ja keskimääräistä AUC_{∞} -arvoa noin 28 %.

Muut nenäsumutevalmisteet

Tutkittaville, joilla oli aiemmin ollut allergista nuhaa ja jotka oli altistettu heinien siitepölylle, annettiin esilääkityksenä oksimetatsoliinia nenäsumutteena (2 suihketta 0,05 %:n vahvuista liuosta 1 tunti ennen esketamiinin annostelua nenään), ja sen vaikutukset esketamiinin farmakokinetiikkaan olivat vähäisiä.

Terveille tutkittaville annettiin esilääkityksenä nenään mometasonifuroaattia (200 mikrog/vrk 2 viikon ajan, ja viimeinen mometasonifuroaattiannos 1 tunti ennen esketamiinin annostelua nenään), ja sen vaikutukset esketamiinin farmakokinetiikkaan olivat vähäisiä.

Esketamiinin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Nenään annettu 84 mg:n esketamiiniannos kaksi kertaa viikossa 2 viikon ajan pienensi suun kautta otettavan midatsolaamin (6 mg:n kerta-annos; midatsolaami on maksan CYP3A4-entsyymien substraatti) keskimääräistä AUC_{∞} -arvoa plasmassa noin 16 %.

Nenään annettu 84 mg:n esketamiiniannos kaksi kertaa viikossa 2 viikon ajan ei vaikuttanut suun kautta otettavan bupropionin (150 mg:n kerta-annos; bupropioni on maksan CYP2B6-entsyymien substraatti) keskimääräiseen AUC -arvoon plasmassa.

Erytispotilasryhmät

Iäkkäät (65-vuotiaat ja vanhemmat)

Nenäsumutteena annetun esketamiinin farmakokinetiikkaa verrattiin terveiden iäkkäiden tutkittavien ja terveiden nuorempien aikuisten välillä. Esketamiinin C_{\max} - ja AUC_{∞} -arvojen keskiarvot 28 mg:n annoksen jälkeen olivat iäkkäillä tutkittavilla (65–81-vuotiailla) 21 % (C_{\max}) ja 18 % (AUC_{∞}) suuremmat nuorempiin (22–50-vuotiaisiin) aikuisiin tutkittaviin verrattuna. Esketamiinin C_{\max} - ja AUC_{∞} -arvojen keskiarvot 84 mg:n annoksen jälkeen olivat iäkkäillä tutkittavilla (75–85-vuotiailla) 67 % (C_{\max}) ja 38 % (AUC_{∞}) suuremmat nuorempiin (24–54-vuotiaisiin) aikuisiin tutkittaviin verrattuna. Esketamiinin terminaalinen puoliintumisaika oli iäkkäillä ja nuoremmilla aikuisilla tutkittavilla samankaltainen (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

28 mg:n esketamiininenäsümuteannoksen jälkeen esketamiinin C_{\max} oli lievää munuaisten vajaatoimintaa (kreatiiniinipuhdistuma [CL_{CR}] 58–77 ml/min), keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (CL_{CR} 30–47 ml/min) tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (CL_{CR} 5–28 ml/min, ei dialyysihoidoa) sairastavilla potilailla keskimäärin 20–26 % suurempi verrattuna tutkittaviin, joiden munuaisten toiminta oli normaali (CL_{CR} 88–140 ml/min). AUC_{∞} -arvo oli lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla 13–36 % suurempi.

Esketamiinin annosta nenäsümutteena dialyysihoidoa saaville potilaille ei ole kliinistä kokemusta.

Maksan vajaatoiminta

28 mg:n esketamiiniannoksen jälkeen C_{\max} - ja AUC_{∞} -arvot olivat samankaltaiset Child–Pugh-luokan A (lievä) maksan vajaatoimintaa sairastavilla ja terveillä tutkittavilla. Esketamiinin C_{\max} -arvo oli 8 % suurempi ja AUC_{∞} -arvo oli 103 % suurempi tutkittavilla, joilla oli Child–Pugh-luokan B (keskivaikea) maksan vajaatoiminta, verrattuna terveisiin tutkittaviin.

Esketamiinin annosta nenäsümutteena Child–Pugh-luokan C (vaikea) maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole kliinistä kokemusta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Etninen tausta

Esketamiininenäsümутteen farmakokinetiikkaa verrattiin terveiden aasialaisten ja valkoihoisten tutkittavien välillä. 56 mg:n esketamiinikerta-annoksen jälkeen esketamiinin plasman C_{\max} - ja AUC_{∞} -arvojen keskiarvot olivat kiinalaisilla tutkittavilla noin 14 % (C_{\max}) ja 33 % (AUC_{∞}) suuremmat kuin valkoihoisilla tutkittavilla. Korealaisilla tutkittavilla esketamiinin C_{\max} -arvo oli keskimäärin 10 % pienempi ja AUC_{∞} -arvo keskimäärin 17 % suurempi kuin valkoihoisilla tutkittavilla. Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä oli mukana terveiden japanilaisten tutkittavien lisäksi hoitoresistenttiä masennusta sairastavia japanilaisia potilaita. Tämän analyysin perusteella esketamiinin C_{\max} - ja AUC_{24h} -arvot plasmassa olivat kunkin annoksen yhteydessä japanilaisilla tutkittavilla noin 20 % suuremmat kuin tutkittavilla, jotka eivät olleet aasialaista syntyperää. Esketamiinin terminaalinen puoliintumisaika plasmassa oli aasialaisilla tutkittavilla keskimäärin 7,1–8,9 tuntia, kun valkoihoisilla tutkittavilla se oli 6,8 tuntia.

Sukupuoli ja paino

Sukupuolella ja kokonaispainolla (> 39–170 kg) ei ollut merkittävää vaikutusta esketamiininenäsümутteen farmakokinetiikkaan populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella.

Allerginen nuha

Nenäsümutteena annostellun 56 mg:n esketamiinikerta-annoksen farmakokinetiikka oli samankaltainen allergista nuhaa sairastavilla, jotka oli altistettu heinien siitepölylle, ja terveillä tutkittavilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, neurotoksisuutta, lisääntymistoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Ketamiinilla tehdyissä eläinkokeissa on todettu kehitykseen liittyvää neurotoksisuutta. Esketamiinista mahdollisesti kehittyvälle sikiölle aiheutuvia neurotoksisia vaikutuksia ei voida sulkea pois (ks. kohta 4.6).

Genotoksisuus

Esketamiini ei ollut Amesin testissä mutageeninen metabolisen aktivaation yhteydessä eikä ilman sitä. Esketamiinilla havaittiin genotoksisia vaikutuksia metabolisen aktivaation yhteydessä tehdyssä *in vitro* -mikrotumaseulontakokeessa. Laskimoon annetulla esketamiinilla ei kuitenkaan ollut genotoksisia vaikutuksia luuytimen *in vivo* -mikrotumakokeessa rotilla eikä rotan maksasoluilla tehdyssä Comet-määrittäyksessä *in vivo*.

Lisääntymistoksisuus

Rotille nenään annetulla ketamiinilla tehdyssä alkion ja sikiön kehitystoksisuutta selvittäneessä tutkimuksessa emolle toksiset annokset, joista aiheutui AUC-arvon perusteella enimmillään kuusinkertainen altistus ihmisen altistukseen verrattuna, eivät vaikuttaneet jälkeläisiin haitallisesti. Nenään annettavalla ketamiinilla tehdyssä alkion ja sikiön kehitystoksisuutta kaniineilla selvittäneessä tutkimuksessa emolle toksisista annoksista havaittiin aiheutuneen sikiön luuston epämuodostumia ja painon laskua. Kaniinien altistus vastasi AUC-arvojen perusteella suunnilleen ihmisen altistusta.

Julkaistut eläimillä (myös kädellisillä) tehdyt tutkimukset, joissa annetuista annoksista aiheutui kevyt tai kohtalainen anestesia, osoittivat, että anestesia-aineiden käyttö aivojen nopean kasvun tai synaptogeenin aikana aiheuttaa kehittyvissä aivoissa solukatoa ja että tähän voi liittyä pitkäaikaisia kognitiivisia puutoksia. Näiden prekliinisten havaintojen kliinistä merkitystä ei tiedetä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sitruunahappomonohydraatti
Dinatriumedetaatti
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tyyppin I lasista valmistettu injektiopullo, jossa on klooributyylilikumitulppa. Täytetty ja tulpalla suljettu injektiopullo on liitetty osaksi käsikäyttöisesti aktivoitavaa nenäsumutinta. Nenäsumutin annostelee kaksi suihketta.

Jokaisessa pakkauksessa kukin laite on yksittäispakattuna sinetöityyn läpipainopakkaukseen.

Pakkauskoot: 1, 2, 3 tai 6 nenäsumutinta ja kerrannaispakkaukset, joissa 12 (4 x 3) tai 24 (8 x 3) nenäsumutinta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1410/001 (1 sumutepakkaus)
EU/1/19/1410/002 (2 sumutepakkausta)
EU/1/19/1410/003 (3 sumutepakkausta)
EU/1/19/1410/004 (6 sumutepakkausta)
EU/1/19/1410/005 (24 sumutepakkausta)
EU/1/19/1410/006 (12 sumutepakkausta)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18. joulukuuta 2019
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22. elokuuta 2024

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12/2024

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.