PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Spravato 28 mg nosová roztoková aerodisperzia

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý aplikátor s nosovou aerodisperziou obsahuje esketamínium-chlorid, čo zodpovedá 28 mg esketamínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Nosová roztoková aerodisperzia.
Číry, bezfarebný vodný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Spravato je v kombinácii so SSRI alebo SNRI indikovaný dospelým pacientom s veľkou depresívnou poruchou rezistentnou na liečbu, ktorí počas súčasnej stredne ťažkej až ťažkej depresívnej epizódy neodpovedali na najmenej dve rôzne liečby antidepresívami.

Spravato, podávaný súbežne s perorálnou antidepresívnou liečbou, je indikovaný dospelým pacientom so stredne ťažkou až ťažkou epizódou veľkej depresívnej poruchy ako akútna krátkodobá liečba na rýchle zmiernenie depresívnych príznakov, ktoré sú na základe klinického posúdenia považované za naliehavý psychiatrický stav.

Opis skúmanej populácie, pozri časť 5.1.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Rozhodnutie predpísať Spravato má urobiť psychiater.

Spravato si má podávať sám pacient pod priamym dohľadom zdravotníckeho pracovníka.

Liečebné sedenie pozostáva z nazálneho podania Spravata a obdobia pozorovania po podaní. Podávanie Spravata aj pozorovanie po podaní sa má uskutočniť vo vhodne vybavenom zdravotníckom zariadení.

<u>Vyšetrenie pred liečbou</u>

Pred podaním Spravata sa má vyhodnotiť krvný tlak.

Ak je východiskový krvný tlak zvýšený, je nutné zvážiť riziká krátkodobého zvýšenia krvného tlaku a prínos liečby Spravatom (pozri časť 4.4). Spravato sa nemá podávať, ak zvýšenie krvného tlaku alebo intrakraniálneho tlaku predstavuje závažné riziko (pozri časť 4.3).

U pacientov s klinicky významnými alebo nestabilnými kardiovaskulárnymi alebo respiračnými ochoreniami sa vyžadujú ďalšie opatrenia. Týmto pacientom sa má Spravato podávať v prostredí, kde je k dispozícii vhodné vybavenie na resuscitáciu a zdravotnícki pracovníci vyškolení v oblasti kardiopulmonálnej resuscitácie (pozri časť 4.4).

Pozorovanie po podaní lieku

Po podaní Spravata sa má krvný tlak znova vyhodnotiť približne po 40 minútach a následne podľa klinického posúdenia (pozri časť 4.4).

Z dôvodu možnosti sedácie, disociácie a zvýšeného krvného tlaku musia byť pacienti monitorovaní zdravotníckym pracovníkom, kým nie sú považovaní za klinicky stabilných a pripravených opustiť zdravotnícke zariadenie (pozri časť 4.4).

Dávkovanie

Veľká depresívna porucha rezistentná na liečbu
Odporúčania na dávkovanie Spravata pri veľkej depresívnej poruche rezistentnej na liečbu sú uvedené v tabuľke 1 a v tabuľke 2 (dospelí ≥ 65 rokov). V udržiavacej fáze sa odporúča udržiavať dávku, ktorú pacient dostane na konci indukčnej fázy. Úprava dávky sa má vykonať na základe účinnosti a znášanlivosti predchádzajúcej dávky. Počas udržiavacej fázy sa má dávkovanie Spravata individuálne upraviť na najnižšiu frekvenciu potrebnú na udržiavanie remisie/odpovede.

Tabuľka 1: Odporúčané dávkovanie Spravata u dospelých vo veku < 65 rokov s veľkou depresívnou poruchou rezistentnou na liečbu

Indukčná fáza	**Udržiavacia fáza**
1. až 4. týždeň: Počiatočná dávka v deň 1: 56 mg Ďalšie dávky: 56 mg alebo 84 mg dvakrát týždenne	**5. až 8. týždeň**: 56 mg alebo 84 mg jedenkrát týždenne **Od 9. týždňa:** 56 mg alebo 84 mg každé 2 týždne alebo jedenkrát týždenne
Dôkaz o terapeutickom prínose sa má vyhodnotiť na konci indukčnej fázy, aby sa stanovilo, či je potrebné pokračovať v liečbe.	Potreba pokračovania v liečbe sa má pravidelne prehodnocovať.

Tabuľka 2: Odporúčané dávkovanie Spravata u dospelých vo veku ≥ 65 rokov s veľkou depresívnou poruchou rezistentnou na liečbu

Indukčná fáza	**Udržiavacia fáza**
1. až 4. týždeň: Počiatočná dávka v deň 1: 28 mg Ďalšie dávky: 28 mg, 56 mg alebo 84 mg dvakrát týždenne, všetky zmeny dávky majú byť v prírastkoch po 28 mg	**5. až 8. týždeň**: 28 mg, 56 mg alebo 84 mg jedenkrát týždenne, všetky zmeny dávky majú byť v prírastkoch po 28 mg **Od 9. týždňa:** 28 mg, 56 mg alebo 84 mg každé 2 týždne alebo jedenkrát týždenne, všetky zmeny dávky majú byť v prírastkoch po 28 mg
Dôkaz o terapeutickom prínose sa má vyhodnotiť na konci indukčnej fázy, aby sa stanovilo, či je potrebné pokračovať v liečbe.	Potreba pokračovania v liečbe sa má pravidelne prehodnocovať.

Po zlepšení príznakov depresie sa odporúča v liečbe pokračovať najmenej 6 mesiacov.

Akútna krátkodobá liečba naliehavého psychiatrického stavu z dôvodu veľkej depresívnej poruchy

Odporúčaná dávka Spravata pre dospelých pacientov (< 65 rokov) je 84 mg dvakrát týždenne počas 4 týždňov. Zníženie dávky na 56 mg sa má vykonať na základe znášanlivosti. Po 4 týždňoch liečby Spravatom má liečba perorálnym antidepresívom (AD) pokračovať podľa klinického posúdenia.

U týchto pacientov má byť liečba Spravatom súčasťou komplexného plánu klinickej starostlivosti.

Odporúčania na príjem potravy a tekutiny pred podaním
Keďže niektorí pacienti môžu po podaní Spravata pociťovať nevoľnosť a vracať, majú byť poučení, aby najmenej 2 hodiny pred podaním nejedli a najmenej 30 minút pred podaním nepili tekutiny (pozri časť 4.8).

Nazálny kortikosteroid alebo nazálny dekongestant
Pacienti, ktorí potrebujú nazálny kortikosteroid alebo nazálny dekongestant v deň podania dávky, majú byť upozornení, aby si nepodávali tieto lieky počas 1 hodiny pred podaním Spravata.

Vynechanie liečebného sedenia/sedení
Pacienti, ktorí vynechajú liečebné sedenie (sedenia) počas prvých 4 týždňov liečby, majú pokračovať vo svojom aktuálnom dávkovacom režime.

U pacientov s veľkou depresívnou poruchou rezistentnou na liečbu, ktorí vynechajú liečebné sedenie počas udržiavacej fázy a majú zhoršujúce sa príznaky depresie, sa má na základe klinického posúdenia zvážiť návrat k predchádzajúcej dávkovacej schéme (pozri tabuľky 1 a 2).

<u>Osobitné skupiny pacientov</u>

Starší pacienti (65 rokov a starší)
U starších pacientov je počiatočná dávka Spravata pri veľkej depresívnej poruche rezistentnej na liečbu 28 mg esketamínu (deň 1, počiatočná dávka, pozri tabuľku 2 vyššie). Následné dávky sa majú zvyšovať na základe účinnosti a znášanlivosti v prírastkoch po 28 mg až na 56 mg alebo 84 mg.

Spravato sa neskúmal u starších pacientov ako akútna krátkodobá liečba naliehavého psychiatrického stavu z dôvodu veľkej depresívnej poruchy.

Porucha funkcie pečene
U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (trieda A podľa Childa-Pugha) alebo so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha) nie je potrebná úprava dávky. Maximálna dávka 84 mg sa však má používať opatrne u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene.

Spravato nebol skúmaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha). Použitie v tejto populácii sa neodporúča (pozri časť 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek
Nie je nutná úprava dávky u pacientov s miernou až ťažkou poruchou funkcie obličiek. Použitie u pacientov na dialýze sa neskúmalo.

Japonskí a čínski pacienti s veľkou depresívnou poruchou rezistentnou na liečbu
Účinnosť Spravata u japonských a čínskych pacientov bola skúmaná, ale nebola stanovená (pozri časť 5.1).

Pediatrická populácia
Bezpečnosť a účinnosť Spravata u pediatrických pacientov vo veku 17 rokov a mladších nebola stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje. Spravato sa u detí mladších ako 7 rokov nepoužíva.

Spôsob podávania

Spravato je určený len na nazálne použitie. Aplikátor s nosovou aerodisperziou je jednorazový aplikátor, ktorý dodáva celkovo 28 mg esketamínu v dvoch vstrekoch (jeden vstrek do každej nosovej dierky). Aby sa zabránilo strate lieku, prípravok sa pred použitím nesmie pumpovať. Je určený na podávanie samotným pacientom pod dohľadom zdravotníckeho pracovníka s použitím 1 aplikátora (na podanie dávky 28 mg), 2 aplikátorov (na podanie dávky 56 mg) alebo 3 aplikátorov (na podanie dávky 84 mg) s 5-minútovou prestávkou medzi použitím každého ďalšieho aplikátora.

Kýchanie po podaní
Ak dôjde ku kýchnutiu ihneď po podaní, nemá sa používať ďalší aplikátor.

Použitie tej istej nosovej dierky na 2 po sebe idúce vstreky
Ak dôjde k podaniu do tej istej nosovej dierky, nemá sa používať ďalší aplikátor.

Ukončenie liečby Spravatom nevyžaduje postupné znižovanie dávky; na základe údajov z klinických skúšaní je riziko abstinenčných príznakov nízke.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo, ketamín, alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Pacienti, u ktorých zvýšenie krvného tlaku alebo intrakraniálneho tlaku predstavuje vážne riziko (pozri časť 4.8):
  - Pacienti s aneuryzmatickým cievnym ochorením (vrátane intrakraniálnej, hrudnej alebo abdominálnej aorty alebo periférnych arteriálnych ciev).
  - Pacienti s anamnézou intracerebrálneho krvácania.
  - Nedávny výskyt (do 6 týždňov) kardiovaskulárnej príhody, vrátane infarktu myokardu (IM).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Samovražda/samovražedné myšlienky alebo zhoršenie klinického stavu

Účinnosť Spravata na prevenciu samovraždy alebo na zmiernenie samovražedných myšlienok alebo správania sa nepreukázala (pozri časť 5.1). Použitie Spravata nevylučuje potrebu hospitalizácie, ak je to klinicky opodstatnené, aj keď u pacientov dôjde po úvodnej dávke Spravata k zlepšeniu.

Liečba má byť sprevádzaná starostlivým dohľadom nad pacientmi, osobitne u pacientov s vysokým rizikom, najmä na začiatku liečby a po zmenách dávky. Pacientov (a ich opatrovateľov) je potrebné upozorniť na potrebu sledovať výskyt akéhokoľvek klinického zhoršenia, samovražedného správania alebo myšlienok a neobvyklých zmien v správaní a na potrebu vyhľadať lekársku pomoc ihneď, ako sa takéto príznaky objavia.

Depresia je spojená so zvýšeným rizikom samovražedných myšlienok, sebapoškodzovania a samovraždy (udalosti súvisiace so samovraždou). Toto riziko pretrváva, až kým nenastane významná remisia, preto je potrebné pacientov starostlivo sledovať. Je všeobecnou klinickou skúsenosťou, že riziko samovraždy sa môže v skorých štádiách zotavovania zvýšiť.

Pacienti, ktorí majú v anamnéze udalosti súvisiace so samovraždou, alebo pacienti, u ktorých sa pred začatím liečby prejavuje vyššia miera samovražedných predstáv, sú vystavení väčšiemu riziku samovražedných myšlienok alebo pokusov o samovraždu, a preto majú byť počas liečby starostlivo sledovaní.

Neuropsychiatrické a motorické poruchy

Bolo hlásené, že Spravato spôsoboval v priebehu klinických štúdií somnolenciu, sedáciu, disociačné príznaky, poruchy vnímania, závraty, vertigo a úzkosť (pozri časť 4.8). Tieto účinky môžu zhoršiť pozornosť, úsudok, myslenie, rýchlosť reakcie a motorické zručnosti. Pri každom liečebnom sedení majú byť pacienti pod dohľadom zdravotníckeho pracovníka monitorovaní, aby sa vyhodnotilo, kedy bude pacient na základe klinického posúdenia považovaný za stabilizovaného (pozri časť 4.7).

Útlm dýchania

Po podaní vysokých dávok po rýchlej intravenóznej injekcii esketamínu alebo ketamínu používaného na anestéziu sa môže vyskytnúť útlm dýchania. V klinických skúšaniach s nosovou aerodisperziou esketamínu (Spravato) nebol pozorovaný žiadny prípad útlmu dýchania; boli hlásené zriedkavé prípady hlbokej sedácie. Súbežné použitie Spravata s látkami tlmiacimi CNS môže zvýšiť riziko sedácie (pozri časť 4.5). Počas používania po uvedení lieku na trh sa pozorovali zriedkavé prípady útlmu dýchania. Väčšina týchto prípadov bola hlásená pri súbežnom použití Spravata s látkami tlmiacimi CNS alebo u pacientov s komorbiditami ako sú obezita, úzkosť, kardiovaskulárne alebo respiračné stavy. Tieto udalosti boli prechodné a odozneli po verbálnej/hmatovej stimulácii alebo doplnkovom kyslíku. U pacienta je nevyhnutné pozorné sledovanie sedácie a útlmu dýchania.

Účinok na krvný tlak

Spravato môže spôsobiť prechodné zvýšenia systolického a/alebo diastolického krvného tlaku, ktoré dosahuje maximum približne 40 minút po podaní lieku a trvá približne 1 – 2 hodiny (pozri časť 4.8). Po ktoromkoľvek ošetrení môže dôjsť k značnému zvýšeniu krvného tlaku. Spravato je kontraindikovaný u pacientov, u ktorých zvýšenie krvného tlaku alebo intrakraniálneho tlaku predstavuje závažné riziko (pozri časť 4.3). Pred predpísaním Spravata majú byť pacienti s inými kardiovaskulárnymi a cerebrovaskulárnymi ochoreniami starostlivo vyšetrení s cieľom určiť, či potenciálne prínosy Spravata prevažujú nad jeho rizikami.

U pacientov, ktorých krvný tlak pred podaním dávky sa považuje za zvýšený (všeobecné pravidlo: > 140/90 mmHg u pacientov vo veku < 65 rokov a > 150/90 mmHg u pacientov vo veku ≥ 65 rokov), je pred začatím liečby Spravatom vhodné upraviť životný štýl a/alebo antihypertenzívne farmakoterapie. Ak je pred podaním Spravata zvýšený krvný tlak, pri rozhodovaní o odložení liečby Spravatom sa má zvážiť pomer prínosu a rizika pre každého jednotlivého pacienta.

Po podaní dávky sa má monitorovať krvný tlak. Krvný tlak sa má merať približne 40 minút po podaní dávky a následne podľa klinického posúdenia, až kým jeho hodnoty neklesnú. Ak je krvný tlak dlhodobo zvýšený, je potrebné okamžite vyhľadať pomoc odborníkov, ktorí majú skúsenosti s liečbou krvného tlaku. Pacienti, u ktorých sa vyskytnú príznaky hypertenznej krízy, majú dostať okamžite akútnu zdravotnú starostlivosť.

Pacienti s klinicky významnými alebo nestabilnými kardiovaskulárnymi alebo respiračnými ochoreniami

U pacientov s klinicky významnými alebo nestabilnými kardiovaskulárnymi alebo respiračnými ochoreniami začnite liečbu Spravatom iba v prípade, že prínos prevažuje nad rizikom. Týmto pacientom sa má Spravato podávať v podmienkach, kde je k dispozícii vhodné vybavenie na resuscitáciu a zdravotnícki pracovníci vyškolení v oblasti kardiopulmonálnej resuscitácie. Medzi ochorenia, ktoré je potrebné zvážiť, okrem iných patrí:

- Závažná pľúcna insuficiencia, vrátane CHOCHP;
- Spánkové apnoe s morbídnou obezitou (BMI ≥ 35);
- Pacienti s nekontrolovanou bradyarytmiou alebo tachyarytmiou vedúcou k hemodynamickej nestabilite;
- Pacienti s anamnézou IM. Títo pacienti majú byť pred podaním klinicky stabilní a bez srdcových príznakov;

- Hemodynamicky významné ochorenie srdcových chlopní alebo srdcové zlyhávanie (NYHA trieda III – IV).

Zneužívanie, závislosť, vysadenie

Osoby s anamnézou zneužívania návykových látok alebo závislosti môžu byť vystavené väčšiemu riziku zneužívania a nesprávneho používania Spravata. Pred predpísaním Spravata sa má vyhodnotiť riziko každého pacienta z hľadiska zneužívania a nesprávneho používania a pacienti, ktorí dostávajú Spravato, majú byť počas liečby monitorovaní z hľadiska vývoja správania alebo stavov zneužívania a nesprávneho používania, vrátane správania, ktoré je prejavom vyhľadávania drogy.

Pri dlhodobom používaní ketamínu bola hlásená závislosť a tolerancia. U osôb, ktoré boli závislé od ketamínu, boli pri vysadení liečby ketamínom hlásené abstinenčné príznaky vo forme silnej túžby po lieku, úzkosti, trasenia, potenia a búšenia srdca.

Ketamín, racemická zmes arketamínu a esketamínu, je liek, ktorý bol podľa údajov zneužívaný. Možnosť zneužívania a nesprávneho používania Spravata je minimalizovaná tým, že tento liek sa podáva pod priamym dohľadom zdravotníckeho pracovníka. Spravato obsahuje esketamín a môže byť predmetom zneužívania alebo nevhodného používania.

Iné populácie so zvýšeným rizikom

Spravato sa má používať opatrne u pacientov s nasledujúcimi ochoreniami. Týchto pacientov je nutné skôr, ako sa im predpíše Spravato, starostlivo posúdiť a liečba sa má začať iba v prípade, že prínos prevažuje nad rizikom.

- Prítomnosť alebo anamnéza psychózy;
- Prítomnosť alebo anamnéza mánie alebo bipolárnej poruchy;
- Hypertyreóza, ktorá nebola dostatočne liečená;
- Anamnéza poranenia mozgu, hypertenzná encefalopatia, intratekálna terapia s ventrikulárnymi shuntmi alebo akékoľvek iné ochorenie spojené so zvýšeným intrakraniálnym tlakom.

Starší pacienti (65 rokov a starší)

U starších pacientov liečených Spravatom môže byť väčšie riziko pádu, a preto majú byť títo pacienti starostlivo sledovaní.

Ťažká porucha funkcie pečene

Z dôvodu predpokladaného zvýšenia expozície a nedostatku klinických skúseností sa Spravato neodporúča u pacientov s poruchou funkcie pečene triedy C podľa Childa-Pugha (ťažká).

Pri chronickom užívaní ketamínu bola hlásená hepatotoxicita, preto nie je možné vylúčiť možnosť takéhoto účinku v dôsledku dlhodobého používania Spravata.

Príznaky ochorenia močových ciest

Pri užívaní Spravata boli hlásené príznaky ochorenia močových ciest a močového mechúra (pozri časť 4.8). Počas liečby sa odporúča monitorovať ochorenia močových ciest a močového mechúra, a ak príznaky pretrvávajú, je potrebné vyhľadať príslušného odborníka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné používanie Spravata s látkami tlmiacimi CNS (ako sú benzodiazepíny, opioidy, alkohol) môže zvýšiť sedáciu, a preto sa má pozorne sledovať.

Krvný tlak sa má starostlivo monitorovať, keď sa Spravato používa súbežne s psychostimulanciami (napr. amfetamíny, metylfenidát, modafinil, armodafinil) alebo inými liekmi, ktoré môžu zvyšovať

krvný tlak (napr. deriváty xantínu, ergometrín, hormóny štítnej žľazy, vazopresín alebo IMAO, ako sú tranylcypromín, selegilín, fenelzín).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v plodnom veku

Spravato sa neodporúča počas gravidity a u žien v plodnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne alebo sú len obmedzené údaje o používaní esketamínu tehotnými ženami. Štúdie na zvieratách ukázali, že ketamín, racemická zmes arketamínu a esketamínu, vyvoláva neurotoxicitu u vyvíjajúcich sa plodov (pozri časť 5.3). Podobné riziko s esketamínom nemožno vylúčiť.

Ak žena počas liečby Spravatom otehotnie, liečba sa má prerušiť a pacientka má byť čo najskôr informovaná o možnom riziku pre plod a klinických/terapeutických možnostiach.

Dojčenie

Nie je známe, či sa esketamín vylučuje do ľudského materského mlieka. Údaje u zvierat preukázali vylučovanie esketamínu do mlieka. Riziko u dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu Spravatom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Štúdie na zvieratách ukázali, že plodnosť a reprodukčné schopnosti neboli esketamínom nepriaznivo ovplyvnené.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Spravato má veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Bolo hlásené, že Spravato spôsobovalo v klinických štúdiách somnolenciu, sedáciu, disociačné príznaky, poruchy vnímania, závraty, vertigo a úzkosť (pozri časť 4.8). Pred podaním Spravata majú byť pacienti poučení, aby sa nezúčastňovali potenciálne nebezpečných činností vyžadujúcich úplnú duševnú bdelosť a motorickú koordináciu, ako je vedenie vozidla alebo obsluha strojov, až do nasledujúceho dňa po pokojnom spánku (pozri časť 4.4).

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšie pozorovanými nežiaducimi reakciami u pacientov liečených Spravatom boli závraty (31 %), disociácia (27 %), nauzea (27 %), bolesť hlavy (23 %), somnolencia (18 %), dysgeúzia (18 %), vertigo (16 %), hypestézia (11 %), vracanie (11 %) a zvýšený krvný tlak (10 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie hlásené pri používaní esketamínu sú uvedené v tabuľke 3. V rámci určených tried orgánových systémov sú nežiaduce reakcie uvedené pod nadpismi frekvencií s použitím nasledujúcej konvencie: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000), neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

Tabuľka 3: Zoznam nežiaducich reakcií

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia na liek			
	Frekvencia			
	Veľmi časté	**Časté**	**Menej časté**	**Zriedkavé**
Psychické poruchy	disociácia	úzkosť, euforická nálada, stav zmätenosti, derealizácia, podráždenosť, halucinácie vrátane vizuálnych halucinácií, nepokoj, ilúzie, záchvaty paniky, zmenené vnímanie času	psychomotorická retardácia, emocionálna úzkosť, dysfória	
Poruchy nervového systému	závraty, bolesť hlavy, somnolencia, dysgeúzia, hypestézia	parestézie, sedácia, tremor, mentálne postihnutie, letargia, dysartria, porucha pozornosti	nystagmus, psychomotorická hyperaktivita	
Poruchy oka		rozmazané videnie		
Poruchy ucha a labyrintu	vertigo	tinitus, hyperakúzia		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		tachykardia		
Poruchy ciev		hypertenzia		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		nepríjemný pocit v nose, podráždenie hrdla, bolesť orofaryngu, sucho v nose vrátane tvorby krúst, svrbenie v nose		útlm dýchania
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nevoľnosť, vracanie	orálna hypestézia, sucho v ústach	hypersekrécia slín	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		hyperhidróza	studený pot	
Poruchy obličiek a močových ciest		polakizúria, dyzúria, naliehavosť močenia		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		neprirodzený pocit, pocit opitosti, asténia, plač, pocit zmeny telesnej teploty	poruchy chôdze	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšený krvný tlak			

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Disociácia
Disociácia (27 %) bola jedným z najčastejších psychologických účinkov esketamínu. Ďalšie súvisiace pojmy zahŕňajú derealizáciu (2,2 %), depersonalizáciu (2,2 %), ilúzie (1,3 %) a skreslené vnímanie času (1,2 %). Tieto nežiaduce reakcie boli hlásené ako prechodné reakcie, ktoré spontánne vymizli, a vyskytli sa v deň dávkovania. Intenzita disociácie bola v rámci štúdií hlásená ako závažná pri incidencii menej ako 4 %. Príznaky disociácie typicky ustúpili po 1,5 hodine od podania dávky a ich závažnosť mala tendenciu časom sa znižovať s opakovanými liečebnými sedeniami.

Sedácia/somnolencia/útlm dýchania
V klinických štúdiách nežiaduce reakcie v podobe sedácie (9,3 %) a somnolencie (18,2 %) boli primárne mierne alebo stredne závažné, vyskytli sa v deň podania dávky a spontánne vymizli v ten istý deň. Sedatívne účinky zvyčajne ustúpili do 1,5 hodiny od podania dávky. Miera somnolencie bola v priebehu dlhodobej liečby relatívne stabilná. V prípadoch sedácie neboli pozorované žiadne príznaky respiračnej tiesne a hemodynamické parametre (vrátane vitálnych funkcií a saturácie kyslíkom) zostali v normálnom rozsahu. Počas používania po uvedení lieku na trh sa pozorovali zriedkavé prípady útlmu dýchania (pozri časť 4.4).

Zmeny krvného tlaku
V klinických štúdiách s veľkou depresívnou poruchou rezistentnou na liečbu bolo zvýšenie systolického a diastolického krvného tlaku (STK a DTK) v priebehu času približne 7 až 9 mmHg pre STK a 4 až 6 mmHg pre DTK v čase 40 minút po dávke a 2 až 5 mmHg pre STK a 1 až 3 mmHg pre DTK v čase 1,5 hodiny po dávke u pacientov používajúcich Spravato plus perorálne antidepresíva (pozri časť 4.4). Frekvencia výrazne abnormálneho zvýšenia krvného tlaku STK (zvýšenie ≥ 40 mmHg) sa pohybovala od 8 % (< 65 rokov) do 17 % (≥ 65 rokov) a DTK (zvýšenie ≥ 25 mmHg) sa pohybovala od 13 % (< 65 rokov) do 14 % (≥ 65 rokov) u pacientov, ktorí dostávajú esketamín plus perorálne antidepresívum. Incidencia zvýšenia STK (≥ 180 mmHg) bola 3 % a DTK (≥ 110 mmHg) bola 4 %.

Kognitívne poruchy a poruchy pamäte
Pri dlhodobom používaní ketamínu alebo jeho zneužívaní boli hlásené kognitívne poruchy a poruchy pamäte. Tieto účinky sa časom nezvyšovali a po vysadení ketamínu boli reverzibilné. V dlhodobých klinických štúdiách sa hodnotil účinok nosovej aerodisperzie esketamínu na kognitívne funkcie v priebehu času a výkon zostával stabilný.

Príznaky týkajúce sa močových ciest
Pri dennom a dlhodobom používaní ketamínu vo vysokých dávkach boli hlásené prípady intersticiálnej cystitídy. V klinických štúdiách s esketamínom sa nevyskytli žiadne prípady intersticiálnej cystitídy, u pacientov liečených esketamínom sa však pozoroval vyšší výskyt príznakov dolných močových ciest (polakizúria, dyzúria, urgentnosť močenia, noktúria a cystitída) ako u pacientov, ktorí dostávali placebo.

Hlásenia podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná 11, SK-825 08 Bratislava, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov. Formulár na elektronické podávanie hlásení: https://portal.sukl.sk/eskadra/.

4.9 Predávkovanie

Možnosť predávkovania Spravatom zo strany pacienta je minimalizovaná formou lieku a podávaním pod dohľadom zdravotníckeho pracovníka (pozri časť 4.2).

Príznaky

Maximálna testovaná jednorazová dávka nosovej aerodisperzie esketamínu u zdravých dobrovoľníkov bola 112 mg; táto dávka nepreukázala žiadne známky toxicity a/alebo nežiaducich klinických následkov. V porovnaní s odporúčaným rozsahom dávky však bola dávka 112 mg nosovej aerodisperzie esketamínu spojená s vyšším výskytom nežiaducich reakcií vrátane závratu, hyperhidrózy, somnolencie, hypoestézie, abnormálneho pocitu, nevoľnosti a vracania.

Život ohrozujúce príznaky sa predpokladajú na základe skúseností s ketamínom podávaným v množstve rovnajúcom sa 25-násobku obvyklej anestetickej dávky. Klinické príznaky sú opísané ako kŕče, srdcové arytmie a zastavenie dýchania. Možnosť podania porovnateľnej supraterapeutickej dávky esketamínu intranazálnou cestou je nepravdepodobná.

Liečba

Neexistuje žiadne špecifické antidotum na predávkovanie esketamínom. V prípade predávkovania sa má zvážiť možnosť požitia viacerých liekov. Liečba predávkovania Spravatom má pozostávať z liečby klinických príznakov a príslušného monitorovania. Starostlivý dohľad a monitorovanie má pokračovať, kým sa pacient nezotaví.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psychoanaleptiká; Iné antidepresíva, ATC kód: N06AX27.

Mechanizmus účinku

Esketamín je S-enantiomér racemického ketamínu. Je to neselektívny, nekompetitívny antagonista receptora *N*-metyl-*D*-aspartátu (NMDA), čo je ionotropný glutamátový receptor. Prostredníctvom antagonizmu receptora NMDA spôsobuje esketamín prechodné zvýšenie uvoľňovania glutamátu, čo vedie k zvýšeniu stimulácie receptora α-amino-3-hydroxy-5-metyl-4-izoxazol propiónovej kyseliny (AMPAR) a následne k zvýšeniu neurotrofickej signalizácie, čo môže prispieť k obnoveniu synaptických funkcií v týchto oblastiach mozgu, ktoré sú spojené s reguláciou nálady a emocionálneho správania. K rýchlej reakcii môže prispieť obnovenie dopaminergnej neurotransmisie v oblastiach mozgu zapojených do odmeňovania a motivácie a znížená stimulácia mozgových oblastí zapojených do anhedónie.

Farmakodynamické účinky

Potenciál zneužívania
V štúdii zameranej na potenciál zneužívania u používateľov viacerých rekreačných drog (n = 41) mali jednorazové dávky nosovej aerodisperzie esketamínu (84 mg a 112 mg) a intravenózne podávaný ketamín (0,5 mg/kg podávaný infúziou počas 40 minút) ako pozitívna kontrola za následok významne vyššie skóre v porovnaní s placebom pri subjektívnom hodnotení toho, aký má pacient „pôžitok z lieku“, a pri iných mierach subjektívnych účinkov lieku.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť nosovej aerodisperzie Spravato bola skúmaná v piatich klinických štúdiách fázy 3 (TRD3001, TRD3002, TRD3003, TRD3004 a TRD3005) u dospelých pacientov (18 až 86 rokov) s depresiou rezistentnou na liečbu (TRD, z angl. treatment-resistant depression), ktorí splnili kritériá DSM-5 pre veľkú depresívnu poruchu a neodpovedali na najmenej dve terapie perorálnymi antidepresívami (AD) v primeranej dávke a trvaní v súčasnej epizóde veľkej depresívnej poruchy. Do štúdie bolo zaradených 1833 dospelých pacientov, z ktorých 1601 bolo vystavených Spravatu. Okrem toho bolo randomizovaných 202 pacientov (122 pacientov dostávalo Spravato) v štúdii fázy 2

TRD2005 v Japonsku, 252 pacientov bolo randomizovaných (126 pacientov dostávalo Spravato) v štúdii fázy 3 TRD3006 hlavne v Číne a 676 pacientov bolo randomizovaných (334 pacientov dostávalo Spravato) v štúdii fázy 3 TRD3013.

Účinnosť a bezpečnosť nosovej aerodisperzie Spravato sa skúmala v dvoch klinických štúdiách fázy 3 u dospelých pacientov (18 až 64 rokov) so stredne ťažkou až ťažkou MDD (celkové skóre MADRS > 28), ktorí mali kladné odpovede na Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) otázky B3 („Rozmýšľate (aj na okamih) nad ublížením si, poranením sa alebo zranením seba samého: s minimálne nejakým zámerom alebo povedomím, že môžete v dôsledku toho zomrieť; alebo myslíte na samovraždu (t. j. nad zabitím sa)?“) a B10 (Máte v úmysle reagovať na myšlienky na zabitie za posledných 24 hodín?“). Do štúdie bolo zaradených 456 dospelých pacientov, z ktorých 227 bolo vystavených pôsobeniu Spravata.

Depresia rezistentná na liečbu – krátkodobé štúdie

Spravato bolo hodnotené v troch krátkodobých (4-týždňových) randomizovaných, dvojito zaslepených štúdiách fázy 3 s aktívnou kontrolou u pacientov s TRD. Štúdie TRANSFORM-1 (TRD3001) a TRANSFORM-2 (TRD3002) sa uskutočnili u dospelých pacientov (18 až < 65 rokov) a štúdia TRANSFORM-3 (TRD3005) sa uskutočnila u dospelých pacientov vo veku ≥ 65 rokov. Pacienti v štúdiách TRD3001 a TRD3002 začali liečbu Spravatom v dávke 56 mg plus novo iniciované perorálne AD podávané denne alebo novo iniciovaným perorálnym AD podávaným denne plus nosová aerodisperzia s placebom v 1. deň. Dávkovanie Spravata sa potom udržiavalo na 56 mg alebo sa titrovalo na 84 mg alebo bola pacientom podávaná zodpovedajúca nosová aerodisperzia s placebom dvakrát týždenne počas 4-týždňovej dvojito zaslepenej indukčnej fázy. Dávky Spravata 56 mg alebo 84 mg boli v štúdii TRD3001 fixné a v štúdii TRD3002 flexibilné. V štúdii TRD3005 začali pacienti (≥ 65 rokov) liečbu Spravatom v dávke 28 mg plus novo iniciované perorálne AD podávané denne alebo novo iniciovaným perorálnym AD podávaným denne plus nosová aerodisperzia s placebom (1. deň). Dávkovanie Spravata sa potom titrovalo na 56 mg alebo na 84 mg alebo bola pacientom podávaná zodpovedajúca nosová aerodisperzia s placebom dvakrát týždenne počas 4-týždňovej dvojito zaslepenej indukčnej fázy. V štúdiách TRD3002 a TRD3005 s flexibilnou dávkou bola titrácia dávky Spravata smerom nahor založená na klinickom posúdení a dávka sa mohla podľa znášanlivosti titrovať smerom nadol. Novo iniciované otvorene podávané perorálne AD (SNRI: duloxetín, venlafaxín s predĺženým uvoľňovaním; SSRI: escitalopram, sertralín) sa vo všetkých štúdiách začalo podávať v 1. deň. O výbere novo iniciovaného perorálneho AD rozhodol skúšajúci na základe predchádzajúcej liečby pacienta. Vo všetkých krátkodobých štúdiách bola primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti zmena celkového skóre MADRS oproti východiskovej hodnote do 28. dňa.

Východiskové demografické charakteristiky a charakteristiky týkajúce sa zdravotného stavu pacienta v štúdiách TRD3002, TRD3001 a TRD3005 sú uvedené v tabuľke 4.

Tabuľka 4: Východiskové demografické charakteristiky v štúdiách TRD3002, TRD3001 a TRD3005 (kompletné súbory analýz)

	Štúdia TRD3002 (N = 223)	**Štúdia TRD3001 (N = 342)**	**Štúdia TRD3005 (N = 137)**
Vek, roky			
Medián (rozsah)	47,0 (19; 64)	47,0 (18; 64)	69,0 (65; 86)
Pohlavie, n (%)			
Muži	85 (38,1 %)	101 (29,5 %)	52 (38,0 %)
Ženy	138 (61,9 %)	241 (70,5 %)	85 (62,0 %)
Rasa, n (%)			
Biela	208 (93,3 %)	262 (76,6 %)	130 (94,9 %)
Čierna alebo afroamerická	11 (4,9 %)	19 (5,6 %)	--
Predchádzajúce perorálne antidepresíva bez odpovede (t. j. antidepresíva, ktoré zlyhali)			
Počet špecifických antidepresív, n (%)			
2	136 (61,0 %)	167 (48,8 %)	68 (49,6 %)
3 alebo viac	82 (36,8 %)	167 (48,8 %)	58 (42,3 %)

Novo iniciovaný perorálny antidepresívny liek, ktorý sa začal podávať pri randomizácii, n (%)			
SNRI	152 (68,2 %)	196 (57,3 %)	61 (44,5 %)
SSRI	71 (31,8 %)	146 (42,7 %)	76 (55,5 %)
Vyradení zo štúdie (z akéhokoľvek dôvodu), n/N (%)	30/227 (13,2 %)	31/346 (9,0 %)	16/138 (11,6 %)

V štúdii TRD3002 s flexibilnou dávkou dostávalo na 28. deň 67 % pacientov randomizovaných na Spravato dávku 84 mg. V štúdii TRD3002 preukázal esketamín plus novo iniciované perorálne AD klinicky významnú a štatistickú nadradenosť v porovnaní s novo iniciovaným perorálnym AD (SNRI: duloxetín, venlafaxín s predĺženým uvoľňovaním; SSRI: escitalopram, sertralín) plus nosová aerodisperzia s placebom (tabuľka 5) a zmiernenie príznakov sa pozorovalo už 24 hodín po podaní dávky.

V štúdii TRD3001 sa pozoroval klinicky významný liečebný účinok, ktorý sa prejavil v zmene celkového skóre MADRS oproti východiskovej hodnote na konci štvortýždňovej indukčnej fázy, v prospech Spravata podávaného spolu s novo iniciovaným perorálnym AD v porovnaní s novo iniciovaným perorálnym AD (SNRI: duloxetín, venlafaxín s predĺženým uvoľňovaním; SSRI: escitalopram, sertralín) plus nosová aerodisperzia s placebom (tabuľka 5). V štúdii TRD3001 nebol účinok liečby pre skupinu so Spravatom 84 mg plus perorálne AD v porovnaní s perorálnym AD plus placebo štatisticky významný.

V štúdii TRD3005 dostávalo na 28. deň 64 % pacientov randomizovaných do skupiny liečenej Spravatom na dávku 84 mg, 25 % dostávalo dávku 56 mg a 10 % dostávalo dávku 28 mg. V štúdii TRD3005 sa pozoroval klinicky významný, ale nie štatisticky významný liečebný účinok, ktorý sa prejavil v zmene celkového skóre MADRS oproti východiskovej hodnote na konci štvortýždňovej indukčnej fázy, v prospech Spravata podávaného spolu s novo iniciovaným perorálnym AD v porovnaní s novo iniciovaným perorálnym AD (SNRI: duloxetín, venlafaxín s predĺženým uvoľňovaním; SSRI: escitalopram, sertralín) plus nosová aerodisperzia s placebom (tabuľka 5). Analýzy podskupín naznačujú obmedzenú účinnosť v populácii staršej ako 75 rokov.

Tabuľka 5: Primárne výsledky účinnosti na zmenu celkového skóre MADRS pre 4-týždňové klinické štúdie (ANCOVA BOCF[*])

Štúdia č.	Liečebná skupina[§]	Počet pacientov	Priemerné východiskové skóre (SD)	Priemerná zmena LS od východiskového stavu do konca týždňa 4 (SE)	Priemerný rozdiel LS (95 % CI)†
TRD3001	Spravato 56 mg + perorálne AD	115	37,4 (4,8)	-18,9 (1,3)	-4,3 (-7,8; -0,8)[#]
	Spravato 84 mg + perorálne AD	114	37,8 (5,6)	-16,2 (1,3)	-1,2 (-4,7; 2,3)[#]
	Perorálne AD + nosová aerodisperzia s placebom	113	37,5 (6,2)	-14,7 (1,3)	
TRD3002	Spravato (56 mg alebo 84 mg) + perorálne AD	114	37,0 (5,7)	-17,7 (1,3)	-3,5 (-6,7; -0,3)‡
	Perorálne AD + nosová aerodisperzia s placebom	109	37,3 (5,7)	-14,3 (1,3)	
TRD3005 (≥ 65 rokov)	Spravato (28 mg, 56 mg alebo 84 mg) + perorálne AD	72	35,5 (5,9)	-10,1 (1,7)	-2,9 (-6,5; 0,6)[#]
	Perorálne AD + nosová aerodisperzia s placebom	65	34,8 (6,4)	-6,8 (1,7)	

SD = štandardná odchýlka; SE = štandardná chyba; priemer LS = priemer najmenších štvorcov; CI = interval spoľahlivosti; AD = antidepresívum

* Analýza ANCOVA s použitím prenesených východiskových pozorovaní, čo znamená, že u pacienta, ktorý ukončí liečbu, sa predpokladá, že úroveň depresie sa vráti na východiskovú úroveň (t. j. úroveň depresie je rovnaká ako pred začiatkom liečby).

§ Nazálne podávaný esketamín alebo placebo; perorálne AD = novo iniciované AD (SNRI: duloxetín, venlafaxín s predĺženým uvoľňovaním; SSRI: escitalopram, sertralín)

† Rozdiel (Spravato + perorálne AD mínus perorálne AD + nosová aerodisperzia s placebom) v zmene priemeru najmenších štvorcov oproti východiskovej hodnote

‡ Liečebná skupina, ktorá bola štatisticky významne nadradená v porovnaní s perorálnym AD + nosová aerodisperzia s placebom

Medián objektívneho odhadu (t. j. vážená kombinácia priemerov LS rozdielu oproti perorálnemu AD + nosová aerodisperzia s placebom) a 95 % flexibilný interval spoľahlivosti

Miera odpovede a remisie

Odpoveď bola definovaná ako ≥ 50 % zníženie celkového skóre MADRS od východiskovej hodnoty v indukčnej fáze. Na základe zníženia celkového skóre MADRS oproti východiskovej hodnote bol podiel pacientov v štúdiách TRD3001, TRD3002 a TRD3005, ktorí preukázali odpoveď na liečbu Spravatom plus perorálnym AD, väčší ako pri perorálnom AD a nosovej aerodisperzii s placebom v priebehu 4-týždňovej dvojito zaslepenej indukčnej fázy (tabuľka 6).

Remisia bola definovaná ako celkové skóre MADRS ≤ 12. Vo všetkých troch štúdiách bol vyšší podiel pacientov liečených Spravatom plus perorálnym AD v remisii na konci 4-týždňovej dvojito zaslepenej indukčnej fázy ako pri perorálnom AD plus nosová aerodisperzia s placebom (tabuľka 6).

Tabuľka 6: Miera odpovede a remisie v 4-týždňových klinických štúdiách na základe údajov BOCF*

Štúdia č.	Liečebná skupina§	Počet pacientov (%)					
		Miera odpovede†					Miera remisie‡
		24 hodín	Týždeň 1	Týždeň 2	Týždeň 3	Týždeň 4	Týždeň 4
TRD3001	Spravato 56 mg + perorálne AD	20 (17,4 %)	21 (18,3 %)	29 (25,2 %)	52 (45,2 %)	61 (53,0 %)	40 (34,8 %)
	Spravato 84 mg + perorálne AD	17 (14,9 %)#	16 (14,0 %)	25 (21,9 %)	33 (28,9 %)	52 (45,6 %)	38 (33,3 %)
	Perorálne AD + nosová aerodisperzia s placebom	8 (7,1 %)	5 (4,4 %)	15 (13,3 %)	25 (22,1 %)	42 (37,2 %)	33 (29,2 %)

TRD3002	Spravato 56 mg alebo 84 mg + perorálne AD	18 (15,8 %)	15 (13,2 %)	29 (25,4 %)	54 (47,4 %)	70 (61,4 %)	53 (46,5 %)
	Perorálne AD + nosová aerodisperzia s placebom	11 (10,1 %)	13 (11,9 %)	23 (21,1 %)	35 (32,1 %)	52 (47,7 %)	31 (28,4 %)
TRD3005 (≥ 65 rokov)	Spravato 28 mg, 56 mg alebo 84 mg + perorálne AD	NA	4 (5,6 %)	4 (5,6 %)	9 (12,5 %)	17 (23,6 %)	11 (15,3 %)
	Perorálne AD + nosová aerodisperzia s placebom	NA	3 (4,6 %)	8 (12,3 %)	8 (12,3 %)	8 (12,3 %)	4 (6,2 %)

AD = antidepresívum; NA = nie je k dispozícii

* Prenesené východiskové pozorovanie, čo znamená, že u pacienta, ktorý ukončí liečbu, sa predpokladá, že úroveň depresie sa vráti na východiskovú úroveň (t. j. úroveň depresie je rovnaká ako pred začiatkom liečby).

§ Nazálne podávaný Spravato alebo placebo; perorálne AD = novo iniciované AD (SNRI: duloxetín, venlafaxín s predĺženým uvoľňovaním; SSRI: escitalopram, sertralín)

† Odpoveď bola definovaná ako ≥ 50 % zníženie celkového skóre MADRS od východiskovej hodnoty

‡ Remisia bola definovaná ako celkové skóre MADRS ≤ 12

Prvá dávka bola Spravato 56 mg + perorálne AD

Depresia rezistentná na liečbu – dlhodobé štúdie

Štúdia zameraná na prevenciu recidívy

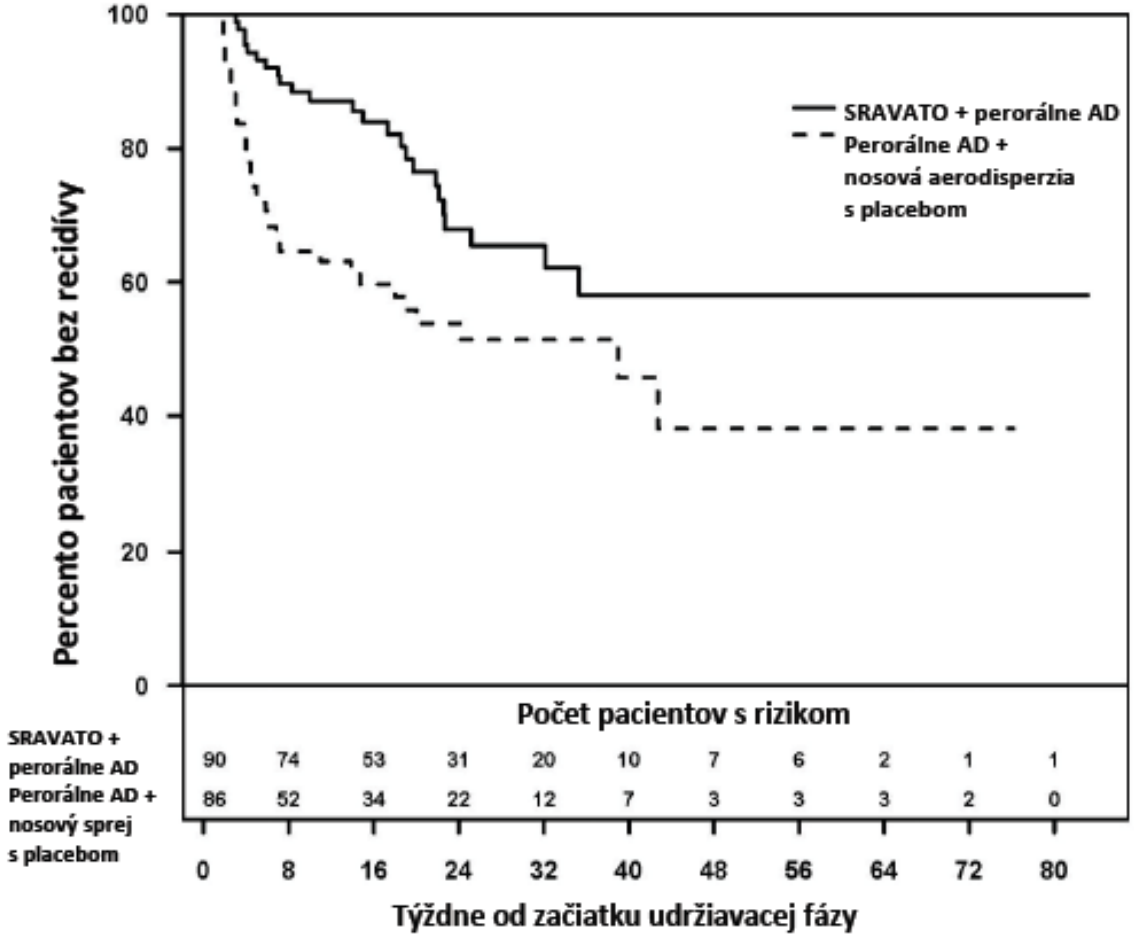
Udržanie antidepresívnej účinnosti bolo preukázané v štúdii zameranej na prevenciu recidívy. Štúdia SUSTAIN-1 (TRD3003) bola dlhodobá, randomizovaná, dvojito zaslepená, aktívne kontrolovaná, multicentrická štúdia s paralelnými skupinami zameraná na prevenciu recidívy. Primárna miera výsledku na hodnotenie prevencie recidívy depresie bola vyjadrená ako čas do recidívy. Celkovo bolo do štúdie zaradených 705 pacientov; 437 bolo zaradených priamo; 150 bolo prevedených zo štúdie TRD3001 a 118 bolo prevedených zo štúdie TRD3002. Pacientom, ktorí boli priamo zaradení, sa podávalo Spravato (56 mg alebo 84 mg dvakrát týždenne) plus perorálne AD v 4-týždňovej indukčnej fáze otvorenej liečby. Na konci otvorenej indukčnej fázy bolo 52 % pacientov v remisii (celkové skóre MADRS ≤ 12) a 66 % pacientov dosiahlo odpoveď na liečbu (≥ 50 % zlepšenie celkového skóre MADRS). Pacienti, ktorí odpovedali na liečbu (455), pokračovali v liečbe Spravatom plus perorálnym AD v 12-týždňovej optimalizačnej fáze. Po indukčnej fáze dostávali pacienti Spravato raz týždenne počas 4 týždňov a od týždňa 8 sa na stanovenie frekvencie dávkovania použil algoritmus (založený na MADRS); pacienti v remisii (t. j. ich celkové skóre MADRS bolo ≤ 12) boli zaradení na dávkovanie každý druhý týždeň, avšak ak sa celkové skóre MADRS zvýšilo na > 12, potom sa frekvencia zvýšila na dávkovanie raz týždenne počas nasledujúcich 4 týždňov; s cieľom udržať pacienta na najnižšej frekvencii dávkovania, aby sa zachovala odpoveď/remisia. Na konci 16 týždňov liečby boli pacienti so stabilnou remisiou (n = 176) alebo stabilnou odpoveďou (n = 121) randomizovaní, aby pokračovali v liečbe Spravatom alebo prestali používať Spravato a prešli na nosová aerodisperzia s placebom. Stabilná remisia bola definovaná ako celkové skóre MADRS ≤ 12 v najmenej 3 z posledných 4 týždňov optimalizačnej fázy a stabilná odpoveď bola definovaná ako ≥ 50 % zníženie celkového skóre MADRS oproti východiskovej hodnote za posledné 2 týždne optimalizačnej fázy, ale nie v stabilnej remisii.

Stabilná remisia

Pacienti v stabilnej remisii, ktorí pokračovali v liečbe Spravatom plus perorálnym AD, zaznamenali štatisticky významne dlhší čas do recidívy depresívnych príznakov ako pacienti na novo iniciovanom perorálnom AD (SNRI: duloxetín, venlafaxín s predĺženým uvoľňovaním; SSRI: escitalopram, sertralín) plus nosová aerodisperzia s placebom (obrázok 1). Recidíva bola definovaná ako celkové

skóre MADRS ≥ 22 počas 2 po sebe nasledujúcich týždňov alebo hospitalizácia pre zhoršenie depresie alebo akákoľvek iná klinicky významná udalosť indikujúca recidívu. Medián času do recidívy v skupine, ktorá dostávala novo iniciované perorálne AD (SNRI: duloxetín, venlafaxín s predĺženým uvoľňovaním; SSRI: escitalopram, sertralín) plus nosová aerodisperzia s placebom, bol 273 dní, zatiaľ čo medián nebolo možné stanoviť pre Spravato plus perorálne AD, pretože táto skupina nikdy nedosiahla 50 % mieru recidívy.

Obrázok 1: Čas do recidívy u pacientov so stabilnou remisiou v štúdii TRD3003 (kompletný súbor analýz)

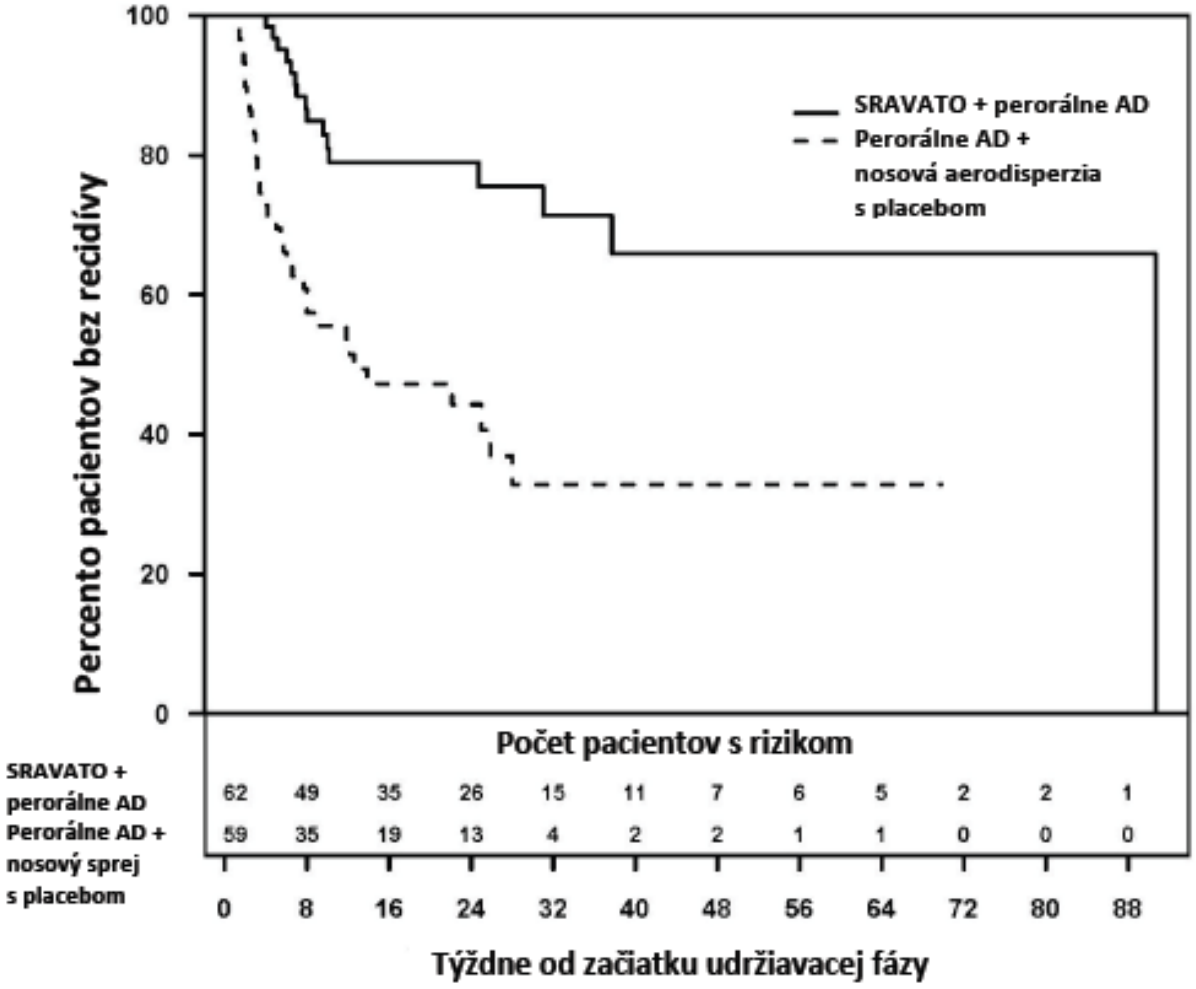


U pacientov so stabilnou remisiou bola miera recidív na základe odhadov podľa Kaplanovej-Meierovej metódy počas 12- a 24-týždňového dvojito zaslepeného sledovania 13 % resp. 32 % pre Spravato a 37 % resp. 46 % pre placebo.

Stabilná odpoveď

Výsledky účinnosti boli takisto konzistentné u pacientov so stabilnou odpoveďou, ktorí pokračovali v liečbe Spravatom plus perorálnym AD; pacienti zaznamenali štatisticky významne dlhší čas do recidívy depresívnych príznakov ako pacienti na novo iniciovanom perorálnom AD (SNRI: duloxetín, venlafaxín s predĺženým uvoľňovaním; SSRI: escitalopram, sertralín) plus nosová aerodisperzia s placebom (obrázok 2). Medián času do recidívy v skupine, ktorá dostávala novo iniciované perorálne AD (SNRI: duloxetín, venlafaxín s predĺženým uvoľňovaním; SSRI: escitalopram, sertralín) plus nosová aerodisperzia s placebom (88 dní), bol kratší ako v skupine, ktorá dostávala Spravato plus perorálne AD (635 dní).

Obrázok 2: Čas do recidívy u pacientov so stabilnou odpoveďou v štúdii TRD3003 (kompletný súbor analýz)



U pacientov so stabilnou odpoveďou bola miera recidív na základe odhadov podľa Kaplanovej-Meierovej metódy počas 12- a 24-týždňového dvojito zaslepeného sledovania 21 % resp. 21 % pre Spravato a 47 % resp. 56 % pre nosovú aerodisperziu s placebom.

Zápis do štúdie TRD3003 bol rozložený na približne 2 roky. Udržiavacia fáza mala premenlivú dobu trvania a pokračovala, až kým individuálny pacient nemal recidívu depresívnych príznakov alebo neukončil liečbu z akéhokoľvek iného dôvodu, alebo kým sa štúdia neskončila, pretože sa vyskytol požadovaný počet prípadov recidív. Čísla vyjadrujúce expozíciu boli ovplyvnené tým, že štúdia bola ukončená po vopred určenom počte recidív na základe priebežnej analýzy. Po počiatočnej 16-týždňovej liečbe kombináciou Spravato plus perorálne AD bol medián trvania expozície Spravatu v udržiavacej fáze 4,2 mesiaca (rozsah: 1 deň až 21,2 mesiaca) u pacientov liečených Spravatom (stabilná remisia a stabilná odpoveď). V tejto štúdii dostávalo 31,6 % pacientov Spravato dlhšie ako 6 mesiacov a 7,9 % pacientov dostalo Spravato dlhšie ako 1 rok v rámci udržiavacej fázy.

Frekvencia dávkovania

Frekvencia dávkovania použitá väčšinu času počas udržiavacej fázy je uvedená v tabuľke 7.
Z pacientov randomizovaných na Spravato 60 % dostávalo dávku 84 mg a 40 % dostávalo dávku 56 mg.

Tabuľka 7: Frekvencia dávkovania používaná väčšinu času; udržiavacia fáza (štúdia TRD3003)

	Stabilná remisia		Stabilní respondéri	
	Spravato + perorálne AD (N = 90)	**Perorálne AD + nosová aerodisperzia s placebom (N = 86)**	**Spravato + perorálne AD (N = 62)**	**Perorálne AD + nosová aerodisperzia s placebom (N = 59)**
Najčastejšia frekvencia dávkovania				
Raz týždenne	21 (23,3 %)	27 (31,4 %)	34 (54,8 %)	36 (61,0 %)
Každý druhý týždeň	62 (68,9 %)	48 (55,8 %)	21 (33,9 %)	19 (32,2 %)
Raz týždenne alebo každý druhý týždeň	7 (7,8 %)	11 (12,8 %)	7 (11,3 %)	4 (6,8 %)

Štúdia TRD3013 (ESCAPE-TRD)

Účinnosť Spravata sa hodnotila v dlhodobej randomizovanej, otvorenej, pre posudzovateľov zaslepenej, aktívne kontrolovanej štúdii (TRD3013), v ktorej sa Spravato porovnávalo s kvetiapínom s predĺženým uvoľňovaním (XR) u 676 dospelých pacientov (18 – 74 rokov) s TRD, ktorí naďalej užívali svoje súčasné perorálne AD (SSRI alebo SNRI). Pacienti dostávali liečbu Spravatom s flexibilným dávkovaním (28, 56 alebo 84 mg) alebo kvetiapínom XR v súlade s odporúčaniami na dávkovanie v SPC, ktoré sa používali v čase začatia štúdie.

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bola remisia (celkové skóre MADRS ≤ 10) v 8. týždni a kľúčovým sekundárnym cieľovým ukazovateľom bolo zotrvanie bez recidívy do 32. týždňa po remisii v 8. týždni. Recidíva bola definovaná ako celkové skóre MADRS ≥ 22 počas 2 po sebe nasledujúcich týždňov alebo hospitalizácia pre zhoršenie depresie alebo akákoľvek iná klinicky významná udalosť indikujúca recidívu.

Východiskové demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia u pacientov boli v skupine so Spravatom plus perorálne AD a v skupine s kvetiapínom XR plus perorálne AD podobné. Priemerné (SD) východiskové celkové skóre MADRS bolo 31,4 (6,06) pre skupinu so Spravatom plus perorálne AD a 31,0 (5,83) pre skupinu s kvetiapínom XR plus perorálne AD.

Spravato plus perorálne AD preukázalo klinicky významnú a štatistickú superioritu v porovnaní s kvetiapínom XR plus perorálne AD v primárnom (tabuľka 8) aj kľúčovom sekundárnom (tabuľka 9) ukazovateli účinnosti.

Tabuľka 8: Primárne výsledky účinnosti v štúdii TRD3013[a]

Liečebná skupina	**Spravato + perorálne AD**	**Kvetiapín XR + perorálne AD**
Počet pacientov v remisii v 8. týždni	91/336 (27,1 %)	60/340 (17,6 %)
Upravený rozdiel rizika v percentách (95 % IS)[b]	9,5 (3,3; 15,8)	–
Hodnota p[c]	p = 0,003	–

IS = interval spoľahlivosti; AD = antidepresívum; XR = s predĺženým uvoľňovaním

[a] Pacient, ktorý prerušil intervenciu v rámci štúdie pred 8. týždňom, sa považoval za negatívny výsledok (t. j. neprítomnosť remisie). U pacientov, u ktorých nebol k dispozícii žiadny výsledok MADRS pri návšteve v 8. týždni, ale ktorí neprerušili intervenciu v rámci štúdie alebo neodstúpili zo štúdie pred 8. týždňom, sa použila hodnota MADRS podľa LOCF.

[b] Používa sa Mantelov-Haenszelov odhad rozdielu rizika stratifikovaný podľa vekových skupín (18 – 64; ≥ 65) a celkového počtu zlyhaní liečby. Tento odhadovaný rozdiel indikuje výhodu esketamínu.

[c] Cochranov-Mantelov-Haenszelov (CMH) test, úprava podľa vekových skupín (18 – 64; ≥ 65) a celkového počtu zlyhaní liečby.

Tabuľka 9: Kľúčové sekundárne výsledky účinnosti štúdie TRD3013[a]

Liečebná skupina	Spravato + perorálne AD	Kvetiapín XR + perorálne AD
Počet pacientov v remisii v 8. týždni a zároveň bez recidívy v 32. týždni	73/336 (21,7 %)	48/340 (14,1 %)
Upravený rozdiel rizika v percentách (95 % IS)[b]	7,7 (2,0; 13,5)	–
Hodnota p[c]	p = 0,008	–

IS = interval spoľahlivosti; AD = antidepresívum; XR = s predĺženým uvoľňovaním

[a] Pacient, ktorý prerušil intervenciu v rámci štúdie, sa považoval za negatívny výsledok. U pacientov, u ktorých nebol k dispozícii žiadny výsledok MADRS pri návšteve v 8. týždni, ale ktorí neprerušili intervenciu v rámci štúdie alebo neodstúpili zo štúdie pred 8. týždňom, sa použila hodnota MADRS podľa LOCF.

[b] Používa sa Mantelov-Haenszelov odhad rozdielu rizika stratifikovaný podľa vekových skupín (18 – 64; ≥ 65) a celkového počtu zlyhaní liečby. Tento odhadovaný rozdiel indikuje prednosť esketamínu.

[c] Cochranov-Mantelov-Haenszelov (CMH) test, úprava podľa vekových skupín (18 – 64; ≥ 65) a celkového počtu zlyhaní liečby.

Miera prerušenia liečby počas 32-týždňového obdobia liečby z dôvodu nežiaducich účinkov bola 4.2 %, z dôvodu nedostatočnej účinnosti 8,3 % a celkovo 23,2 % pre pacientov v skupine so Spravatom plus perorálne AD a 11,5 %, 15,0 % a 40,3 % v uvedenom poradí pre pacientov v skupine s kvetiapínom XR plus perorálne AD.

Depresia rezistentná na liečbu - Krátkodobá štúdia u japonských pacientov

Účinnosť Spravata sa hodnotila aj v krátkodobej (4-týždňovej) randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdii s aktívnym komparátorom (TRD2005) u 202 dospelých japonských pacientov s TRD. Pacienti dostávali 4-týždňovú indukčnú liečbu fixnou dávkou Spravata 28 mg, 56 mg, 84 mg alebo nosovú aerodisperziu s placebom popri pokračujúcej existujúcej liečbe perorálnym AD. Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bola zmena celkového skóre MADRS oproti východiskovej hodnote do 28. dňa. Východiskové demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia boli u pacientov v skupine so Spravatom plus AD a v skupine s nosovou aerodisperziou s placebom plus AD podobné.

V štúdii TRD2005 nebol pozorovaný štatisticky významný rozdiel v zmene celkového skóre MADRS oproti východiskovej hodnote na konci 4-týždňovej indukčnej fázy pre žiadnu z dávok Spravata plus perorálne AD v porovnaní s perorálnym AD plus nosová aerodisperzia s placebom (tabuľka 10).

Tabuľka 10: Primárne výsledky účinnosti v podobe zmeny celkového skóre MADRS pre 4-týždňovú štúdiu TRD2005 u japonských pacientov (MMRM)

Liečebná skupina	Počet pacientov	Priemerné východiskové skóre (SD)	Zmena priemeru LS od východiskového stavu do konca 4. týždňa (SE)	Rozdiel priemeru LS (90 % CI)[†,#]
Spravato 28 mg + perorálne AD	41	38,4 (6,1)	-15,6 (1,8)	-1,0 -5,77; 3,70
Spravato 56 mg + perorálne AD	40	37,9 (5,4)	-14,0 (1,9)	0,6 -4,32; 5,47
Spravato 84 mg + perorálne AD	41	35,9 (5,3)	-15,5 (1,8)	-0,9 -5,66; 3,83
Perorálne AD + nosová aerodisperzia s placebom	80	37,7 (5,7)	-14,6 (1,3)	

SD = štandardná odchýlka; SE = štandardná chyba; priemer LS = priemer najmenších štvorcov; CI = interval spoľahlivosti; AD = antidepresívum.

[†] Rozdiel (Spravato + perorálne AD mínus perorálne AD + nosová aerodisperzia s placebom) v zmene priemeru najmenších štvorcov oproti východiskovej hodnote.

[#] Interval spoľahlivosti je založený na Dunnettovej metóde.

Depresia rezistentná na liečbu - Krátkodobá štúdia u čínskych pacientov

Účinnosť Spravata sa hodnotila aj v krátkodobej (4-týždňovej) randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdii s aktívnym komparátorom (TRD3006) u 252 dospelých pacientov (224 čínskych pacientov, 28 iných ako čínskych pacientov) s TRD.

Pacienti dostávali 4-týždňovú indukčnú liečbu fixnou dávkou Spravata (56 mg alebo 84 mg) alebo nosovú aerodisperziu s placebom popri novo začatej liečbe perorálnym AD. Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bola zmena celkového skóre MADRS oproti východiskovej hodnote do 28. dňa. Východiskové demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia boli u pacientov v skupine so Spravatom plus AD a v skupine s nosovou aerodisperziou s placebom plus AD podobné.

V štúdii TRD3006 nebol pozorovaný štatisticky významný rozdiel v zmene celkového skóre MADRS oproti východiskovej hodnote na konci 4-týždňovej indukčnej fázy pre Spravato plus perorálne AD v porovnaní s perorálnym AD plus nosová aerodisperzia s placebom (tabuľka 11).

Tabuľka 11: Primárne výsledky účinnosti v podobe zmeny celkového skóre MADRS pre 4-týždňovú štúdiu TRD3006 (MMRM)

Liečebná skupina	Počet pacientov[#]	Priemerné východiskové skóre (SD)	Zmena priemeru LS od východiskového stavu do konca 4. týždňa (SE)	Rozdiel priemeru LS (95 % CI)[†]
Všetci pacienti				
Spravato (56 mg alebo 84 mg) + perorálne AD	124	36,5 (5,21)	-11,7 (1,09)	-2,0 -4,64; 0,55
Perorálne AD + nosová aerodisperzia s placebom	126	35,9 (4,50)	-9,7 (1,09)	
Čínska populácia				
Spravato (56 mg alebo 84 mg) + perorálne AD	110	36,2 (5,02)	-8,8 (0,95)	-0,7 -3,35; 1,94
Perorálne AD + nosová aerodisperzia s placebom	112	35,9 (4,49)	-8,1 (0,95)	

SD = štandardná odchýlka; SE = štandardná chyba; priemer LS = priemer najmenších štvorcov; CI = interval spoľahlivosti; AD = antidepresívum.

[#] Dvaja pacienti nedostali perorálne AD a neboli zaradení do analýzy účinnosti.

[†] Rozdiel (Spravato + perorálne AD mínus perorálne AD + nosová aerodisperzia s placebom) v zmene priemeru najmenších štvorcov oproti východiskovej hodnote.

Akútna krátkodobá liečba naliehavého psychiatrického stavu z dôvodu veľkej depresívnej poruchy

Spravato sa skúmal v dvoch identických krátkodobých (4-týždňových) randomizovaných, dvojito zaslepených, multicentrových, placebom kontrolovaných štúdiách fázy 3 ASPIRE I (SUI3001) a ASPIRE II (SUI3002) u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou MDD (celkové skóre MADRS > 28), ktorí mali kladné odpovede na MINI otázky B3 („Rozmýšľate (aj na okamih) nad ublížením si, poranením sa alebo zranením seba samého: s minimálne nejakým zámerom alebo povedomím, že môžete v dôsledku toho zomrieť; alebo myslíte na samovraždu (t. j. nad zabitím sa)?“) a B10 (Máte v úmysle reagovať na myšlienky na zabitie za posledných 24 hodín?“). V týchto štúdiách dostávali pacienti liečbu Spravatom 84 mg alebo placebo vo forme nosovej aerodisperzie dvakrát týždenne počas 4 týždňov. Všetci pacienti dostávali komplexnú štandardnú liečbu (standard of care, SOC), vrátane úvodnej hospitalizácie a novo začatej alebo optimalizovanej perorálnej liečby antidepresívom (AD) (monoterapia AD alebo AD plus augmentácia), ktorú stanovil skúšajúci. Podľa posúdenia lekára bola klinicky opodstatnená akútna psychiatrická hospitalizácia kvôli bezprostrednému riziku samovraždy pacienta. Po prvej dávke bolo dovolené jednorazové zníženie dávky na 56 mg Spravata u pacientov, ktorí neboli schopní tolerovať dávku 84 mg.

Východiskové demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia u pacientov v štúdiách SUI3001 a SUI3002 boli v skupine so Spravatom plus SOC alebo v skupine s placebom vo forme nosovej aerodisperzie plus SOC podobné. Medián veku pacientov bol 40 rokov (rozsah 18 až 64

rokov), 61 % bolo žien; 73 % bielej rasy a 6 % čiernej rasy; a 63 % pacientov malo aspoň jeden predchádzajúci pokus o samovraždu. Pred vstupom do štúdie dostávalo 92 % pacientov antidepresívnu liečbu. Počas štúdie, ako súčasť štandardnej liečby, 40 % pacientov dostávalo monoterapiu AD, 54 % pacientov dostávalo AD plus augmentáciu a 6 % dostávalo monoterapiu AD/AD plus augmentácia.

Primárnym ukazovateľom účinnosti bolo zníženie príznakov MDD meraných zmenou celkového východiskového skóre MADRS 24 hodín po prvej dávke (2. deň).

V štúdiách SUI3001 a SUI3002 liečba Spravatom plus SOC preukázala štatistickú superioritu v primárnom ukazovateli účinnosti v porovnaní s nosovou aerodisperziou s placebom plus SOC (pozri tabuľku 12).

Tabuľka 12: Primárne výsledky účinnosti na zmenu celkového skóre MADRS oproti východiskovej hodnote po 24 hodinách od prvej dávky (štúdie SUI3001 a SUI3002) (ANCOVA BOCF*)

Štúdia č.	Liečebná skupina‡	Počet pacientov	Priemerné východiskové skóre (SD)	Zmena priemeru LS od východiskového stavu do 24 h po prvej dávke (SE)	Rozdiel priemeru LS (95 % CI)§
Štúdia 1 (SUI3001)	Spravato 84 mg + SOC	112	41,2 (5,87)	-15,7 (1,05)	-3,7 (-6,41; -0,92)# p = 0,006
	Nosová aerodisperzia s placebom + SOC	112	41,0 (6,29)	-12,1 (1,03)	–
Štúdia 2 (SUI3002)	Spravato 84 mg + SOC	114	39,5 (5,19)	-15,9 (1,02)	-3,9 (-6,65; -1,12)# p = 0,006
	Nosová aerodisperzia s placebom + SOC	113	39,9 (5,76)	-12,0 (1,06)	–
Zlúčené štúdie 1 a 2	Spravato 84 mg + SOC	226	40,3 (5,60)	-15,8 (0,73)	-3,8 (-5,69; -1,82)
	Nosová aerodisperzia s placebom + SOC	225	40,4 (6,04)	-12,1 (0,73)	–

SD = štandardná odchýlka; SE = štandardná chyba; priemer LS = priemer najmenších štvorcov; CI = interval spoľahlivosti; SOC = štandardná liečba

* Analýza ANCOVA s použitím preneseného východiskového pozorovania: V štúdii SUI3001 nemali 2 pacienti (1 pacient v každej skupine) celkové skóre MADRS za 2. deň (24 hodín po prvej dávke) a v štúdii SUI3002 nemalo 6 pacientov (4 pacienti s esketamínom a 2 pacienti s placebom) celkové skóre MADRS za 2. deň (24 hodín po prvej dávke). U týchto pacientov sa predpokladá, že úroveň depresie sa vráti na východiskovú úroveň (t. j. úroveň depresie je rovnaká ako na začiatku liečby) a na analýzu sa prenieslo celkové skóre MADRS z východiskového stavu.

‡ Nazálne podávaný esketamín alebo placebo

§ Rozdiel (Spravato + SOC mínus nosová aerodisperzia s placebom + SOC) v zmene priemeru najmenších štvorcov oproti východiskovej hodnote

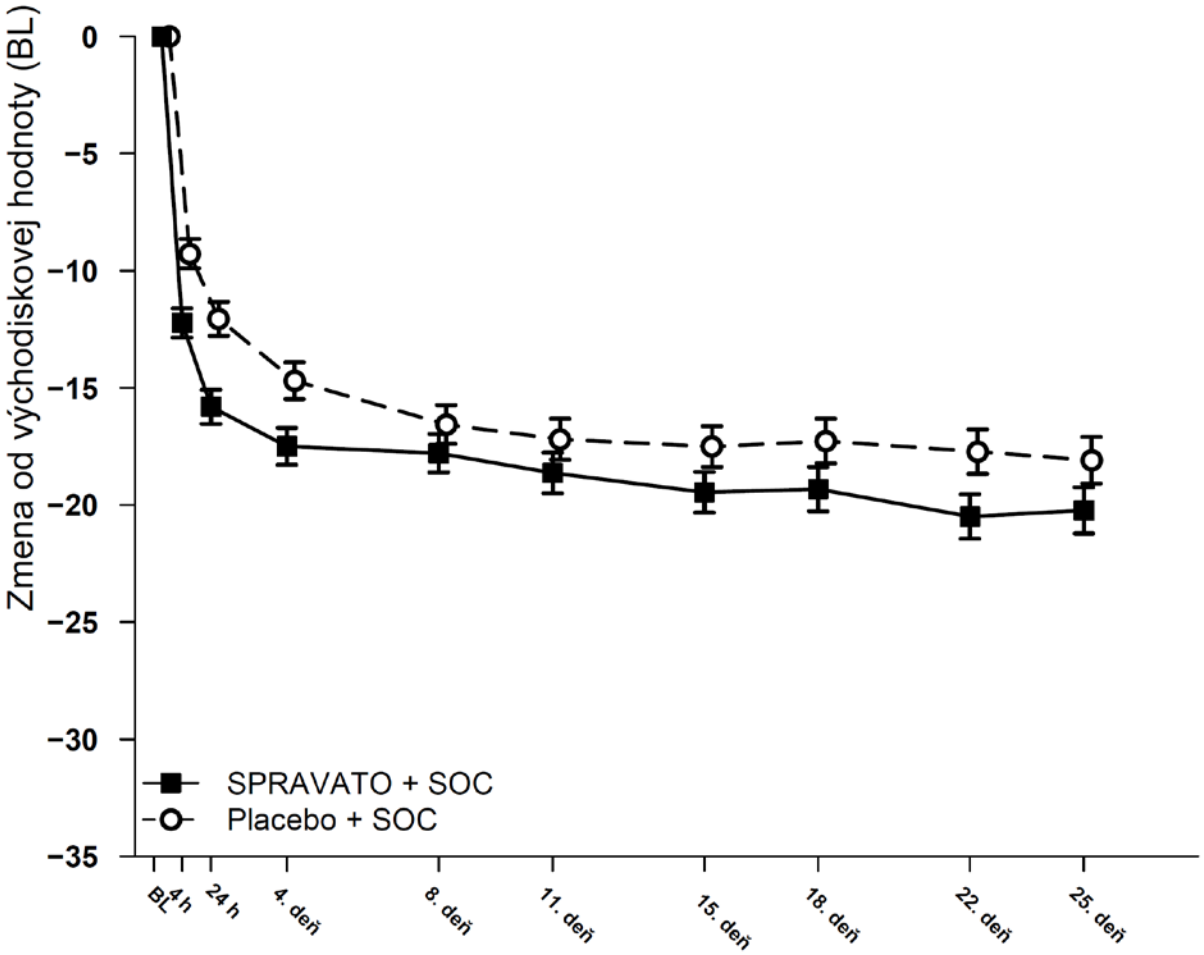
\# Liečebné skupiny, ktoré dosiahli štatisticky významne lepší výsledok ako nosová aerodisperzia s placebom + SOC

Liečebné rozdiely (95 % CI) v zmene celkového skóre MADRS oproti východiskovej hodnote v 2. deň (24 hodín po prvej dávke) medzi Spravatom + SOC a placebom + SOC boli -4,70 (-7,16; -2,24) pre subpopuláciu so zaznamenaným predchádzajúcim pokusom o samovraždu (n = 284) a -2,34 (-5,59; 0,91) pre subpopuláciu s nezaznamenaným predchádzajúcim pokusom o samovraždu (n=166).

Časový priebeh odpovede na liečbu

V oboch štúdiách SUI3001 a SUI3002 sa rozdiel v liečbe Spravatom v porovnaní s placebom pozoroval od 4 hodín. Medzi 4 hodinami a 25. dňom (koniec liečebnej fázy) sa stav pacientov v skupine so Spravatom aj v skupine s placebom naďalej zlepšoval; rozdiel medzi skupinami vo všeobecnosti zostal, ale nezdá sa, že by sa časom do 25. dňa zväčšoval. Obrázok 3 znázorňuje časový priebeh primárneho ukazovateľa účinnosti, ktorým bola zmena celkového skóre MADRS, pomocou zlúčených štúdií SUI3001 a SUI3002.

Obrázok 3: Zmena priemeru najmenších štvorcov oproti východiskovej hodnote celkového skóre MADRS v čase v štúdiách SUI3001 a SUI3002* (zlúčené údaje, súbor bezpečnostných analýz) – ANCOVA BOCF



* Poznámka: V týchto štúdiách bolo po prvej dávke dovolené jednorazové zníženie dávky na Spravato 56 mg u pacientov, ktorí neboli schopní tolerovať dávku 84 mg. U približne 16 % pacientov došlo k zníženiu dávky Spravata z 84 mg na 56 mg dvakrát týždenne.

Miery remisie

V štúdiách fázy 3 bolo percento pacientov, ktorí dosiahli remisiu (celkové skóre MADRS ≤ 12 v ktoromkoľvek časovom bode počas štúdie), väčšie v skupine Spravato + SOC ako v skupine placebo + SOC vo všetkých časových bodoch počas 4-týždňovej dvojito zaslepenej fázy liečby (tabuľka 13).

Tabuľka 13: Pacienti, ktorí dosiahli remisiu MDD; dvojito zaslepená liečebná fáza; kompletný súbor analýz účinnosti

	SUI3001		SUI3002		Zlúčené štúdie (SUI3001 a SUI3002)	
	Placebo + SOC 112	Spravato + SOC 112	Placebo + SOC 113	Spravato + SOC 114	Placebo + SOC 225	Spravato + SOC 226
1. deň, 4 hodiny po prvej dávke Pacienti s remisiou MDD	9 (8,0 %)	12 (10,7 %)	4 (3,5 %)	12 (10,5 %)	13 (5,8 %)	24 (10,6 %)
2. deň, 24 hodín po prvej dávke Pacienti s remisiou MDD	10 (8,9 %)	21 (18,8 %)	12 (10,6 %)	25 (21,9 %)	22 (9,8 %)	46 (20,4 %)
25. deň (pred dávkou) Pacienti s remisiou MDD	38 (33,9 %)	46 (41,1 %)	31 (27,4 %)	49 (43,0 %)	69 (30,7 %)	95 (42,0 %)
25. deň (4 hodiny po dávke) Pacienti s remisiou MDD	42 (37,5 %)	60 (53,6 %)	42 (37,2 %)	54 (47,4 %)	84 (37,3 %)	114 (50,4 %)

SOC = štandardná liečba
Poznámka: Remisia bola založená na celkovom skóre MADRS ≤ 12. Pacienti, ktorí nesplnili takéto kritérium alebo ukončili liečbu pred daným časovým bodom z akéhokoľvek dôvodu, sa nepovažujú za osoby v remisii.

Účinky na suicidalitu

Celkovo sa u pacientov v oboch liečebných skupinách zaznamenalo zlepšenie z hľadiska závažnosti suicidality meranej podľa revidovanej stupnice celkového klinického dojmu – závažnosť suicidality (CGI-SS-r) pri 24-hodinovom koncovom bode, hoci medzi liečebnými skupinami nebol štatisticky významný rozdiel.

Dlhodobá účinnosť Spravata na prevenciu samovraždy nebola stanovená.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií so Spravatom týkajúcich sa liečby veľkej depresívnej poruchy v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Priemerná absolútna biologická dostupnosť 84 mg esketamínu podaného vo forme nosovej aerodisperzie je približne 48 %.

Esketamín sa po nazálnom podaní rýchlo absorbuje nosovou sliznicou a v plazme je možné ho namerať už po 7 minútach po podaní 28 mg dávky. Čas do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie (t_{max}) je typicky 20 až 40 minút po poslednom vstreku nosovej aerodisperzie počas liečebného sedenia (pozri časť 4.2).

Zvýšenia maximálnej plazmatickej koncentrácie (c_{max}) a plochy pod krivkou vyjadrujúcej závislosť plazmatickej koncentrácie od času (AUC_{∞}) v závislosti od dávky nosovej aerodisperzie esketamínu boli dosiahnuté dávkami 28 mg, 56 mg a 84 mg.

Farmakokinetický profil esketamínu je podobný po podaní jednorazovej dávky a opakovanej dávky bez akumulácie v plazme, keď sa esketamín podáva dvakrát týždenne.

Distribúcia

Priemerný distribučný objem esketamínu v rovnovážnom stave podávaného intravenóznou cestou je 709 litrov.

Podiel celkovej koncentrácie esketamínu viazaného na proteíny v ľudskej plazme je v priemere 43 až 45 %. Stupeň viazania esketamínu na plazmatické proteíny nie je závislý od funkcie pečene alebo obličiek.

Esketamín nie je substrátom transportérov P-glykoproteínu (P-gp; proteín multiliekovej rezistencie 1), proteínu rezistencie rakoviny prsníka (BCRP) ani substrátom pre organický aniónový transportér (OATP) 1B1 alebo OATP1B3. Esketamín neinhibuje tieto transportéry ani proteíny extrudujúce mnoholiekové a toxické zlúčeniny 1 (MATE1) a MATE2-K, alebo organický katiónový transportér 2 (OCT2), OAT1 alebo OAT3.

Biotransformácia

Esketamín sa extenzívne metabolizuje v pečeni. Primárnou metabolickou dráhou esketamínu v ľudských pečeňových mikrozómoch je N-demetylácia za tvorby noresketamínu. Hlavnými enzýmami cytochrómu P450 (CYP) zodpovednými za N-demetyláciu esketamínu sú CYP2B6 a CYP3A4. Ďalšie enzýmy CYP vrátane CYP2C19 a CYP2C9 prispievajú v oveľa menšej miere. Noresketamín sa následne metabolizuje dráhami závislými od CYP na iné metabolity, z ktorých niektoré podliehajú glukuronidácii.

Eliminácia

Priemerný klírens esketamínu podávaného intravenóznou cestou bol približne 89 l/hod. Po dosiahnutí c_{max} po nazálnom podaní bol pokles koncentrácií esketamínu v plazme počas prvých niekoľkých hodín rýchly a potom postupnejší. Priemerný terminálny polčas eliminácie po podaní vo forme nosovej aerodisperzie sa všeobecne pohyboval od 7 do 12 hodín.

Po intravenóznom podaní rádioaktívne označeného esketamínu sa približne 78 % podanej rádioaktivity zistilo v moči a 2 % podanej rádioaktivity sa zistilo v stolici. Po perorálnom podaní rádioaktívne označeného esketamínu sa približne 86 % podanej rádioaktivity zistilo v moči a 2 % podanej rádioaktivity sa zistilo v stolici. Získané rádioaktívne látky pozostávali predovšetkým z metabolitov esketamínu. Pri intravenóznom a perorálnom spôsobe podania sa < 1 % dávky vylúčilo v moči ako nezmenený liek.

Linearita/nelinearita

Expozícia esketamínu sa zvyšuje s dávkou od 28 mg do 84 mg. Zvýšenie hodnôt c_{max} a AUC bolo menšie ako dávkovo proporcionálne medzi dávkou 28 mg a 56 mg alebo 84 mg, ale bolo takmer dávkovo proporcionálne medzi dávkou 56 mg a 84 mg.

Interakcie

Účinok iných liekov na esketamín

Inhibítory pečeňových enzýmov
Predchádzajúca liečba zdravých osôb perorálnym tiklopidínom, inhibítorom hepatálnej aktivity CYP2B6 (250 mg dvakrát denne počas 9 dní pred dňom podania esketamínu a v deň jeho podania), nemala žiadny vplyv na c_{max} esketamínu podaného ako nosová aerodisperzia. Hodnota AUC_{∞} esketamínu sa zvýšila približne o 29 %. Terminálny polčas eliminácie esketamínu nebol ovplyvnený predchádzajúcou liečbou tiklopidínom.

Predchádzajúca liečba perorálnym klaritromycínom, inhibítorom aktivity pečeňového enzýmu CYP3A4 (500 mg dvakrát denne počas 3 dní pred podaním esketamínu a v deň podania), zvyšuje priemernú hodnotu c_{max} resp. AUC_{∞} nazálne podaného esketamínu približne o 11 % resp. 4 %. Terminálny polčas eliminácie esketamínu nebol ovplyvnený predchádzajúcou liečbou klaritromycínom.

Induktory pečeňových enzýmov
Predchádzajúca liečba perorálnym rifampicínom, silným induktorom aktivity viacerých pečeňových enzýmov CYP, ako sú CYP3A4 a CYP2B6, (600 mg denne počas 5 dní pred podaním esketamínu) znížila priemerné hodnoty c_{max} a AUC_{∞} esketamínu podávaného ako nosová aerodisperzia približne o 17 % resp. 28 %.

Iné lieky podávané vo forme nosovej aerodisperzie
Predchádzajúca liečba pacientov s anamnézou alergickej rinitídy a s predchádzajúcou expozíciou trávovému peľu s použitím oxymetazolínu podávaného vo forme nosovej aerodisperzie (2 vstreky 0,05 % roztoku podané 1 hodinu pred nazálnym podaním esketamínu) mala len menší účinok na farmakokinetiku esketamínu.

Predchádzajúce nazálne podanie mometazónfuroátu (200 mikrogramov denne počas 2 týždňov s poslednou dávkou mometazónfuroátu podanou 1 hodinu pred nazálnym podaním esketamínu) malo u zdravých osôb menší účinok na farmakokinetiku esketamínu.

Účinok esketamínu na iné lieky

Nazálne podávanie 84 mg esketamínu dvakrát týždenne počas 2 týždňov znížilo priemernú plazmatickú AUC_{∞} perorálne podávaného midazolamu (jedna 6 mg dávka), ktorý je substrátom pečeňového CYP3A4, približne o 16 %.

Nazálne podávanie 84 mg esketamínu dvakrát týždenne počas 2 týždňov neovplyvnilo priemernú plazmatickú AUC perorálne podávaného bupropiónu (jedna 150 mg dávka), ktorý je substrátom pečeňového CYP2B6.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti (65 rokov a starší)
Farmakokinetika esketamínu podávaného vo forme nosovej aerodisperzie bola porovnávaná medzi staršími, ale inak zdravými osobami a mladšími zdravými dospelými. Priemerné hodnoty esketamínu c_{max} a AUC_{∞}, ktoré boli dosiahnuté dávkou 28 mg, boli o 21 % a 18 % vyššie u starších osôb (vekové rozpätie 65 až 81 rokov) v porovnaní s mladšími dospelými osobami (vekové rozpätie 22 až 50 rokov). Priemerné hodnoty esketamínu c_{max} a AUC_{∞}, ktoré boli dosiahnuté dávkou 84 mg, boli o 67 % a 38 % vyššie u starších osôb (vekové rozpätie 75 až 85 rokov) v porovnaní s mladšími dospelými osobami (vekové rozpätie 24 až 54 rokov). Terminálny polčas eliminácie esketamínu bol u starších a mladších dospelých osôb podobný (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek
V porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek (klírens kreatinínu [CL_{CR}], 88 až 140 ml/min) bol c_{max} esketamínu v priemere o 20 až 26 % vyšší u osôb s miernou (CL_{CR}, 58 až 77 ml/min), stredne ťažkou (CL_{CR}, 30 až 47 ml/min) alebo ťažkou (CL_{CR}, 5 až 28 ml/min, nie na dialýze) poruchou funkcie obličiek po podaní 28 mg dávky nosovej aerodisperzie esketamínu. Hodnota AUC_{∞} bola o 13 až 36 % vyššia u osôb s miernou až ťažkou poruchou funkcie obličiek.

Nie sú žiadne klinické skúsenosti s podávaním esketamínu vo forme nosovej aerodisperzie u pacientov na dialýze.

Porucha funkcie pečene
Hodnoty c_{max} a AUC_{∞} esketamínu produkované dávkami 28 mg boli u osôb s poruchou funkcie pečene triedy A podľa Childa-Pugha (mierna) podobné ako u zdravých osôb. Hodnoty c_{max} resp. AUC_{∞} esketamínu boli o 8 % vyššie resp. o 103 % vyššie u osôb s poruchou funkcie pečene triedy B podľa Childa-Pugha (stredne ťažká) v porovnaní so zdravými osobami.

Nie sú žiadne klinické skúsenosti s podávaním esketamínu vo forme nosovej aerodisperzie u pacientov s poruchou funkcie pečene triedy C podľa Childa-Pugha (ťažká) (pozri časť 4.2 a 4.4).

Rasa
Farmakokinetické vlastnosti nosovej aerodisperzie esketamínu boli porovnávané medzi zdravými ázijskými osobami a belošskými osobami. Priemerné hodnoty c_{max} a AUC_{∞} pre esketamín v plazme produkované jednorazovou dávkou esketamínu v dávke 56 mg boli približne o 14 % a 33 % vyššie u čínskych osôb v porovnaní s belošskými osobami. Hodnota c_{max} pre esketamín bola v priemere o 10 % nižšia a hodnota AUC_{∞} bola o 17 % vyššia u kórejských osôb v porovnaní s belošskými osobami. Vykonala sa populačná farmakokinetická analýza, ktorá zahŕňala japonských pacientov s depresiou rezistentnou na liečbu popri zdravých japonských účastníkoch. Na základe tejto analýzy boli plazmatické hodnoty esketamínu C_{max} a AUC_{24h} u japonských účastníkov približne o 20 % vyššie v porovnaní s neázijskými účastníkmi. Priemerný terminálny polčas eliminácie esketamínu v plazme ázijských pacientov sa pohyboval od 7,1 do 8,9 hodiny a u belošských osôb bol 6,8 hodín.

Pohlavie a telesná hmotnosť
Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy neboli pozorované z hľadiska pohlavia a celkovej telesnej hmotnosti (> 39 až 170 kg) žiadne významné rozdiely vo farmakokinetických vlastnostiach nosovej aerodisperzie esketamínu.

Alergická rinitída
Farmakokinetické vlastnosti jednorazovej dávky 56 mg esketamínu podávaného vo forme nosovej aerodisperzie boli podobné u pacientov s alergickou rinitídou, ktorí boli vystavení peľu trávy, v porovnaní so zdravými osobami.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, neurotoxicity, reprodukčnej toxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Štúdie na zvieratách s ketamínom preukázali vývinovú neurotoxicitu. Možnosť, že esketamín má neurotoxické účinky na vývin plodov, nemožno vylúčiť (pozri časť 4.6).

Genotoxicita

Esketamín nebol v Amesovom teste s metabolickou aktiváciou alebo bez nej mutagénny. Genotoxické účinky esketamínu boli pozorované pri skríningovom mikronukleovom teste *in vitro* v prítomnosti metabolickej aktivácie. Intravenózne podávaný esketamín však nemal genotoxické vlastnosti v mikronukleovom teste kostnej drene *in vivo* u potkanov a v kométovom teste na pečeňových bunkách potkanov *in vivo*.

Reprodukčná toxicita

V štúdii zameranej na embryofetálnu vývinovú toxicitu nazálne podávaného ketamínu u potkanov nebolo potomstvo nepriaznivo ovplyvnené za prítomnosti toxicity pre matku pri dávkach, ktorých výsledkom bola expozícia až 6-násobne vyššia ako expozícia u ľudí na základe hodnôt AUC. V štúdii zameranej na embryofetálnu vývinovú toxicitu nazálne podávaného ketamínu u králikov sa pozorovali malformácie skeletu a znížená telesná hmotnosť plodu pri dávkach toxických pre matku. Expozícia u králikov bola na základe hodnôt AUC v oblasti hodnôt expozície ľudí.

Publikované štúdie na zvieratách (vrátane primátov) pri dávkach, ktoré viedli k ľahkej až strednej anestézii, ukazujú, že použitie anestetík počas obdobia rýchleho rastu mozgu alebo synaptogenézy

vedie k úbytku buniek vo vyvíjajúcom sa mozgu, čo môže byť spojené s dlhodobými kognitívnymi deficienciami. Klinicky význam týchto predklinických nálezov nie je známy.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

monohydrát kyseliny citrónovej
edetát disodný
hydroxid sodný (na úpravu pH)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Sklenená liekovka typu I so zátkou z chlórbutylovej gumy. Naplnená a uzavretá liekovka sa zostaví do manuálne aktivovaného aplikátora s nosovou aerodisperziou. Aplikátor umožňuje podanie dvoch vstrekov.

V každom balení je každý aplikátor jednotlivo zabalený v uzavretom blistri.

Veľkosti balenia obsahujúce 1, 2, 3 alebo 6 aplikátorov s nosovou aerodisperziou a multibalenia obsahujúce 12 (4 balenia po 3) alebo 24 (8 balení po 3) aplikátorov s nosovou aerodisperziou.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/19/1410/001 (balenie s 1 nosovou aerodisperziou)
EU/1/19/1410/002 (balenie s 2 nosovými aerodisperziami)
EU/1/19/1410/003 (balenie s 3 nosovými aerodisperziami)

EU/1/19/1410/004 (balenie so 6 nosovými aerodisperziami)
EU/1/19/1410/005 (balenie s 24 nosovými aerodisperziami)
EU/1/19/1410/006 (balenie s 12 nosovými aerodisperziami)

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. december 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2023

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.