

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Spravato 28 mg nosní sprej, roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden aplikátor s nosním sprejem obsahuje esketamini hydrochloridum odpovídající esketaminum 28 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Nosní sprej, roztok.

Čirý, bezbarvý, vodný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Spravato, v kombinaci se SSRI nebo SNRI, je indikován u dospělých s farmakorezistentní depresivní poruchou, kteří při současné středně těžké až těžké depresivní epizodě neodpověděli na nejméně dvě různé terapie antidepresivy.

Přípravek Spravato, podávaný současně s perorálními antidepresivy, je indikován u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou epizodou depresivní poruchy jako akutní krátkodobá léčba k rychlé redukci depresivních příznaků, které podle klinického úsudku představují psychiatrický akutní stav.

Popis studovaných populací viz bod 5.1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Rozhodnutí předepsat přípravek Spravato musí učinit psychiatr.

Přípravek Spravato je určen k tomu, že si jej pacient podá sám pod přímým dohledem zdravotnického pracovníka.

Léčebná kúra sestává z intranasálního podání přípravku Spravato a období následného pozorování. Jak podání přípravku Spravato, tak následné pozorování se musí provádět ve vhodném zdravotnickém zařízení.

Vyšetření před léčbou

Před podáním přípravku Spravato je nutno změřit krevní tlak.

Pokud je výchozí krevní tlak zvýšený, je nutno zvážit riziko krátkodobého zvýšení krevního tlaku a přínos léčby přípravkem Spravato (viz bod 4.4). Přípravek Spravato se nesmí podávat, pokud zvýšení krevního tlaku nebo nitrolebního tlaku představuje závažné riziko (viz bod 4.3).

Pacienti s klinicky významnými nebo nestabilními kardiovaskulárními nebo respiračními stavy vyžadují dodatečná opatření. Těmto pacientům se přípravek Spravato může podávat za podmínek, kdy je k dispozici příslušné resuscitační vybavení a zdravotničtí pracovníci proškolení v kardiopulmonální resuscitaci (viz bod 4.4).

Observace po podání přípravku

Po podání přípravku Spravato se musí za asi 40 minut znovu změřit krevní tlak a poté je třeba měření opakovat podle klinické potřeby (viz bod 4.4).

Kvůli možnosti sedace, disociace a zvýšení krevního tlaku musí pacienta sledovat zdravotnický pracovník, dokud nebude stanoveno, že pacient je klinicky stabilní a schopný opustit zdravotnické zařízení (viz bod 4.4).

Dávkování

Farmakorezistentní depresivní porucha

Dávkovací doporučení pro přípravek Spravato u farmakorezistentní depresivní poruchy jsou uvedena v tabulce 1 a tabulce 2 (dospělí ≥ 65 let). V udržovací fázi se doporučuje zachovat dávku, kterou pacient dostane na konci indukční fáze. Úpravy dávky je třeba provádět na základě účinnosti a snášenlivosti předchozí dávky. Během udržovací fáze je třeba dávkování přípravku Spravato individualizovat na nejnižší frekvenci postačující k udržení remise/odpovědi.

Tabulka 1: Doporučené dávkování přípravku Spravato u dospělých < 65 let s farmakorezistentní depresivní poruchou

Indukční fáze	Udržovací fáze
1. až 4. týden: Zahajovací dávka 1. den: 56 mg Následné dávky: 56 mg nebo 84 mg dvakrát týdně	5. až 8. týden: 56 mg nebo 84 mg jednou týdně Od 9. týdne: 56 mg nebo 84 mg každé 2 týdny nebo jednou týdně
Na konci indukční fáze je třeba vyhodnotit důkazy o terapeutickém přínosu, aby bylo možno určit, zda je potřeba pokračovat v léčbě.	Potřebu pokračovat v léčbě je třeba pravidelně přehodnocovat.

Tabulka 2: Doporučené dávkování přípravku Spravato u dospělých ≥ 65 let s farmakorezistentní depresivní poruchou

Indukční fáze	Udržovací fáze
1. až 4. týden: Zahajovací dávka 1. den: 28 mg Následné dávky: 28 mg, 56 mg nebo 84 mg dvakrát týdně, všechny změny dávky mají být učiněny v přírůstcích o 28 mg	5. až 8. týden: 28 mg, 56 mg nebo 84 mg jednou týdně, všechny změny dávky mají být učiněny v přírůstcích o 28 mg Od 9. týdne: 28 mg, 56 mg nebo 84 mg každé 2 týdny nebo jednou týdně, všechny změny dávky mají být učiněny v přírůstcích o 28 mg
Na konci indukční fáze je třeba vyhodnotit důkazy o terapeutických přínosech, aby se určila potřeba pokračování v léčbě.	Potřebu pokračovat v léčbě je třeba pravidelně přehodnocovat.

Léčba se doporučuje po dobu nejméně 6 měsíců po zlepšení depresivních příznaků.

Akutní krátkodobá léčba u psychiatrických akutních stavů u depresivní poruchy

Doporučené dávkování přípravku Spravato u dospělých pacientů (< 65 let) je 84 mg dvakrát týdně po dobu 4 týdnů. S ohledem na snášenlivost lze dávku snížit na 56 mg. Po 4 týdnech léčby přípravkem Spravato se má podle klinického posouzení pokračovat v léčbě perorálním antidepresivem (AD).

U těchto pacientů má být léčba přípravkem Spravato součástí komplexního plánu klinické péče.

Doporučení ohledně příjmu potravy a tekutin před podáním

Jelikož se u některých pacientů může po podání přípravku Spravato objevit nauzea a zvracení, je nutno pacienty poučit, aby nejméně 2 hodiny před podáním nejedli a nejméně 30 minut před podáním nepili tekutiny (viz bod 4.8).

Nosní kortikosteroid nebo nosní dekonstant

Pacienti, kteří v den podání potřebují nosní kortikosteroid nebo nosní dekonstant, musí být poučeni, aby si tyto přípravky nepodávali v období 1 hodiny před podáním přípravku Spravato.

Vynechaná terapeutická sezení

Pacienti, kteří během prvních 4 týdnů léčby vynechají terapeutické (terapeutická) sezení, mají pokračovat podle svého stávajícího dávkovacího schématu.

U pacientů s farmakorezistentní depresivní poruchou, kteří během udržovací fáze vynechají terapeutické (terapeutická) sezení a dojde u nich ke zhoršení depresivních příznaků, se podle klinického posouzení zváží návrat k předchozímu dávkovacímu schématu (viz tabulka 1 a 2).

Zvláštní populace

Starší osoby (65 let a starší)

U starších pacientů je počáteční dávka přípravku Spravato při farmakorezistentní depresivní poruše 28 mg esketaminu (1. den, zahajovací dávka, viz tabulka 2 výše). Následné dávky mají být podle účinnosti a snášenlivosti zvyšovány po 28 mg až na 56 nebo 84 mg.

Přípravek Spravato nebyl hodnocen u starších pacientů při akutní krátkodobé léčbě psychiatrických akutních stavů u depresivní poruchy.

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou (Child-Pughova třída A) nebo středně těžkou (Child-Pughova třída B) poruchou funkce jater není úprava dávky nutná. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater se však má s opatrností používat maximální dávka 84 mg.

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughova třída C) nebyl přípravek Spravato studován. Použití u této populace se nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není úprava dávky nutná. Pacienti na dialýze nebyli studováni.

Pacienti japonského a čínského původu s farmakorezistentní depresivní poruchou

Účinnost přípravku Spravato u pacientů japonského a čínského původu byla studována, ale nebyla stanovena (viz bod 5.1).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Spravato u dětí ve věku 17 let a mladších nebyla stanovena. U dětí do 7 let není u přípravku Spravato žádné relevantní použití.

Způsob podání

Přípravek Spravato je určen pouze k nosnímu podání. Nosní sprej je jednorázový aplikátor, který dodává celkem 28 mg esketaminu, a to ve dvou vstřicích (jeden vstřík do jedné nosní dírky). Aby se zamezilo ztrátě léčivého přípravku, nesmí se aplikátor před použitím zkoušet přípravným vstříkem. Je určen k tomu, aby si jej pacient podal sám pod dohledem zdravotnického pracovníka, kdy se použije 1 aplikátor (k podání 28mg dávky), 2 aplikátory (k podání 56mg dávky) nebo 3 aplikátory (k podání 84mg dávky), přičemž mezi použitím jednotlivých aplikátorů je 5minutová přestávka.

Kýchání po podání

Pokud se ihned po podání objeví kýchání, náhradní aplikátor se nesmí použít.

Použití stejné nosní dírky ke dvěma po sobě jdoucím vstříkům

Pokud se přípravek podá do stejné nosní dírky, náhradní aplikátor se nesmí použít.

Ukončení léčby přípravkem Spravato nevyžaduje postupné snižování dávky; na základě údajů z klinických studií je riziko abstinenčních příznaků nízké.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, ketamin nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Pacienti, u kterých vzestup krevního tlaku nebo nitrolebního tlaku představuje závažné riziko (viz bod 4.8):
 - pacienti s aneuryzmální cévní chorobou (včetně intrakraniální, hrudní nebo abdominální aorty nebo periferních arterií).
 - pacienti s anamnézou intracerebrálního krvácení.
 - nedávná (během 6 týdnů) kardiovaskulární příhoda, včetně infarktu myokardu.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sebevražda/sebevražedné myšlenky nebo klinické zhoršení

Účinnost přípravku Spravato při prevenci sebevraždy nebo při omezování sebevražedných myšlenek nebo jednání nebyla prokázána (viz bod 5.1). Použití přípravku Spravato nevylučuje potřebu hospitalizace, pokud je to z klinického hlediska nutné, ani když u pacientů dojde po úvodní dávce přípravku Spravato ke zlepšení.

Léčba má být doprovázena pečlivým sledováním, a to zejména u pacientů s vysokým rizikem, zvláště na začátku léčby a po změnách dávky. Pacienti (a osoby o ně pečující) mají být upozorněni na potřebu sledovat jakékoli klinické zhoršení, sebevražedné jednání nebo myšlenky a neobvyklé změny v chování, a pokud jsou tyto příznaky přítomny, na nutnost vyhledat lékařskou pomoc.

Deprese je spojena se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek, sebepoškození a sebevraždy (příhody související se sebevraždou). Riziko přetrvává až do doby, dokud nedojde k významné remisi, proto je třeba pacienty pečlivě sledovat. Je obecnou klinickou zkušeností, že riziko sebevraždy se může v časných fázích uzdravování zvýšit.

Je známo, že pacienti, kteří mají v anamnéze příhody související se sebevraždou nebo kteří před zahájením léčby vykazují významný stupeň sebevražedné představivosti, jsou vystaveni vyššímu riziku sebevražedných myšlenek nebo pokusů o sebevraždu a mají být během léčby pečlivě sledováni.

Neuropsychiatrické a motorické poruchy

Během klinických studií bylo hlášeno, že přípravek Spravato vyvolává somnolenci, sedaci, disociativní příznaky, percepční poruchy, točení hlavy, vertigo a úzkost (viz bod 4.8). Tyto účinky mohou zhoršit pozornost, úsudek, myšlení, rychlost reakcí a motorické dovednosti. Při každém

terapeutickém sezení mají být pacienti pod dohledem zdravotnického pracovníka, aby se vyhodnotilo, kdy bude pacient na základě klinického posouzení považován za stabilizovaného (viz bod 4.7).

Respirační deprese

Při vysokých dávkách po rychlé intravenózní injekci esketaminu nebo ketaminu, pokud se používají k anestezii, může dojít k útlumu dechu. Byly hlášeny vzácné případy hluboké sedace. Současné použití přípravku Spravato s látkami tlumícími CNS může zvýšit riziko sedace (viz bod 4.5). Po uvedení přípravku na trh byly pozorovány vzácné případy respirační deprese. Většina těchto případů byla hlášena při souběžném užívání s látkami tlumícími CNS a/nebo u pacientů s komorbiditami, jako jsou obezita, úzkost, kardiovaskulární a respirační onemocnění. Tyto příhody byly přechodného charakteru a vymizely po verbální/hmatové stimulaci nebo po doplňkovém kyslíku. Je potřebné pečlivé sledování s ohledem na sedaci a útlum dechu.

Vliv na krevní tlak

Přípravek Spravato může vyvolat přechodné zvýšení systolického a/nebo diastolického krevního tlaku, které vrcholí přibližně 40 minut po podání léčivého přípravku a trvá přibližně 1 až 2 hodiny (viz bod 4.8). Po každém terapeutickém sezení může dojít k podstatnému zvýšení krevního tlaku. Přípravek Spravato je kontraindikován u pacientů, pro které zvýšení krevního tlaku nebo nitrolebního tlaku představuje závažné riziko (viz bod 4.3). Pacienti s jinými kardiovaskulárními nebo cerebrovaskulárními chorobami musí být před tím, než jim bude přípravek Spravato předepsán, pečlivě vyšetřeni, aby se zjistilo, zda potenciální přínosy přípravku Spravato převáží nad jeho riziky.

U pacientů, u nichž je před podáním dávky krevní tlak hodnocen jako zvýšený (obecné vodítko: > 140/90 mmHg u pacientů < 65 let věku a > 150/90 mmHg u pacientů ≥ 65 let věku), je před zahájením léčby přípravkem Spravato vhodné upravit životní styl a/nebo antihypertenzní farmakoterapii. Pokud je před podáním přípravku Spravato krevní tlak zvýšený, je nutno u jednotlivých pacientů zvážit přínosy a rizika při rozhodování o odložení podání přípravku Spravato.

Po podání dávky je nutno sledovat krevní tlak. Krevní tlak je nutno měřit asi 40 minut po podání dávky a poté podle klinické potřeby, dokud hodnoty nepoklesnou. Pokud zůstává krevní tlak zvýšený delší dobu, je nutno urychleně vyhledat pomoc u lékařů se zkušenostmi s léčbou vysokého krevního tlaku. Pacienty, u kterých se objeví příznaky hypertenzní krize, je nutno ihned odeslat na oddělení neodkladné péče.

Pacienti s klinicky významnými nebo nestabilními kardiovaskulárními nebo respiračními stavy

Léčbu přípravkem Spravato u pacientů s klinicky významnými nebo nestabilními kardiovaskulárními nebo respiračními stavy zahajte pouze, pokud přínos převažuje nad rizikem. Těmto pacientům se přípravek Spravato musí podávat za podmínek, kdy je k dispozici příslušné resuscitační vybavení a zdravotničtí pracovníci proškolení v kardiopulmonální resuscitaci. Příklady stavů, které je nutno zvážit, zahrnují, ale nejsou omezeny na:

- významnou plicní insuficienci, včetně CHOPN;
- spánkovou apnoe s morbidní obezitou (BMI ≥ 35);
- pacienty s nekontrolovanými brady- nebo tachyarytmiemi, které vedou k hemodynamické nestabilitě;
- pacienty s infarktem myokardu v anamnéze. Tito pacienti musí být před podáním klinicky stabilní a bez srdečních příznaků;
- hemodynamicky významná chlopenní srdeční nemoc nebo srdeční selhání (třídy III-IV NYHA).

Abusus léčiv, závislost, vysazování

Jedinci s abusem léčiv nebo se závislostí na léčivech v anamnéze mohou být zneužíváním nebo nesprávným používáním přípravku Spravato ohroženi více. Před předepsáním přípravku Spravato je u každého pacienta nutno vyhodnotit riziko zneužívání nebo nesprávného používání a pacienti léčení

esketaminem musí být během léčby sledování s ohledem na rozvoj abusu nebo nesprávného používání, včetně jednání s cílem si léčivo obstarat.

Při dlouhodobém používání ketaminu byla hlášena závislost a vznik tolerance. Jedinci, kteří byli na ketaminu závislí, hlásili abstinenční příznaky v podobě bažení (cravings), úzkosti, třesu, pocení a palpitací.

Ketamin, racemická směs arketaminu a esketaminu, je léčivo, u něhož bylo zneužívání hlášeno. Potenciál ke zneužívání, nesprávnému používání a diverzi přípravku Spravato je minimalizován tím, že k podávání dochází pod dohledem zdravotnického pracovníka. Přípravek Spravato obsahuje esketamin a může tedy být předmětem zneužívání a nesprávného používání.

Další ohrožené populace

Přípravek Spravato se u pacientů s následujícími stavy musí používat opatrně. Tito pacienti musí být před tím, než jim bude přípravek Spravato předepsán, pečlivě vyšetřeni, přičemž léčbu lze zahájit, pouze pokud přínosy převáží nad riziky:

- psychóza v současnosti nebo v anamnéze;
- mánie nebo bipolární afektivní porucha v současnosti nebo v anamnéze;
- nedostatečně léčená hyperthyreóza;
- poranění mozku, hypertenzní encefalopatie, intratekální léčba ventrikulárními shunty nebo jakýkoli jiný stav spojený se zvýšeným nitrolebním tlakem v anamnéze.

Starší osoby (65 let a starší)

Starší pacienti léčení přípravkem Spravato mohou být více ohroženi pádem, pokud jsou imobilizováni, proto musí být tito pacienti pečlivě sledováni.

Těžká porucha funkce jater

V důsledku zvýšené expozice a nedostatku klinických zkušeností se přípravek Spravato u pacientů s poruchou funkce jater Child-Pughovy třídy C (těžká) nedoporučuje.

Při chronickém užívání ketaminu byla hlášena hepatotoxicita, proto nelze potenciál k tomuto účinku při dlouhodobém užívání přípravku Spravato vyloučit. V dlouhodobé klinické studii u pacientů léčených po průměrnou celkovou dobu expozice 42,9 měsíce (až do 79 měsíců) nebyl pozorován žádný důkaz hepatotoxicity.

Příznaky v močovém traktu

Při používání přípravku Spravato byly hlášeny příznaky v močovém traktu a měchýři (viz bod 4.8). V průběhu léčby se doporučuje sledovat příznaky v močových cestách a měchýři, a pokud přetrvávají, odeslat pacienta k příslušnému specialistovi.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současné používání přípravku Spravato s látkami tlumícími CNS (např. benzodiazepiny, opioidy, alkohol) může zesílit sedaci, která proto musí být pečlivě sledována.

Pokud se přípravek Spravato používá s psychostimulancií (např. amfetaminy, methylfenidát, modafinil, armodafinil) nebo jinými léčivými přípravky, které mohou zvyšovat krevní tlak (např. deriváty xanthinu, ergometrin, hormony štítné žlázy, argipresin nebo inhibitory MAO, jako je tranilcypromin, selegilin, fenelzin), je nutno pečlivě sledovat krevní tlak.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Přípravek Spravato se v těhotenství a u žen ve fertilním věku neužívajících antikoncepci nedoporučuje.

Těhotenství

Údaje o podávání esketaminu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly, že ketamin, racemická směs arketaminu a esketaminu, vyvolává u vyvíjejících se plodů neurotoxicitu (viz bod 5.3). Podobné riziko u esketaminu nelze vyloučit.

Pokud žena během léčby přípravkem Spravato otěhotní, musí se léčba co nejdříve ukončit a pacientka má být poučena o potenciálních rizicích pro plod a o klinických/terapeutických možnostech.

Kojení

Není známo, zda se esketamin vylučuje do lidského mateřského mléka. Údaje získané na zvířatech prokazují exkreci esketaminu do mléka. Riziko pro kojence nelze vyloučit. Je nutno učinit rozhodnutí, zda přerušit kojení nebo vysadit léčbu přípravkem Spravato, přičemž se vezme v úvahu přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro ženu.

Fertilita

Studie na zvířatech prokázaly, že fertilita ani reprodukční kapacita nejsou esketaminem nepříznivě ovlivněny.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Spravato má výrazný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. V klinických studiích bylo hlášeno, že přípravek Spravato vyvolává somnolenci, sedaci, disociativní příznaky, percepční poruchy, točení hlavy, vertigo a úzkost (viz bod 4.8). Před podáním přípravku Spravato musí být pacienti poučeni, aby se neúčastnili potenciálně nebezpečných činností vyžadujících úplnou duševní bdělost a motorickou koordinaci, jako je řízení dopravních prostředků nebo obsluha strojů, dokud se do druhého dne řádně nevyspí (viz bod 4.4).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky u pacientů léčených přípravkem Spravato bylo točení hlavy (31 %), disociace (27 %), nauzea (27 %), bolest hlavy (23 %), somnolence (18 %), dysgeuzie (18 %), vertigo (16 %), hypestezie (11 %), zvracení (11 %) a zvýšení krevního tlaku (10 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené u esketaminu jsou uvedeny v tabulce 3. V rámci určených tříd orgánových systémů jsou nežádoucí účinky uvedeny podle četnosti za využití následující zvyklosti: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 3: Seznam nežádoucích účinků

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek			
	Četnost			
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
Psychiatrické poruchy	disociace	úzkost, euforická nálada, stav zmatenosti, derealizace, iritabilita, halucinace včetně vizuálních halucinací, agitovanost, iluze, panická ataka, narušené vnímání času	psychomotorická retardace, emoční tíseň, dysforie	
Poruchy nervového systému	točení hlavy, bolest hlavy, somnolence, dysgeuzie, hypestezie	parestezie, sedace, třes, duševní postižení, letargie, dysartrie, porucha pozornosti	nystagmus, psychomotorická hyperaktivita	
Poruchy oka		rozmazané vidění		
Poruchy ucha a labyrintu	vertigo	tinitus, hyperakuze		
Srdeční poruchy		tachykardie		
Cévní poruchy		hypertenze	hypotenze	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		nosní diskomfort, podráždění hrdla, orofaryngeální bolesti, sucho v nose včetně krust v nose, svědění v nose		respirační deprese
Gastrointestinální poruchy	nauzea, zvracení	orální hypestezie, sucho v ústech	hypersekrece slin	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		hyperhydróza	studený pot	
Poruchy ledvin a močových cest		polakisurie, dysurie, nutkání na močení		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		abnormální pocity, pocit opilosti, astenie, pláč, pocit změny tělesné teploty	poruchy chůze	
Vyšetření	zvýšený krevní tlak			

Dlouhodobá bezpečnost

Dlouhodobá bezpečnost byla hodnocena v multicentrické, otevřené prodloužené studii fáze 3 (TRD3008) u 1 148 dospělých pacientů s farmakorezistentní depresivní poruchou, což představovalo expozici 3 777 pacientoroků. Pacienti byli léčeni esketaminem po průměrnou celkovou dobu expozice 42,9 měsíce (až do 79 měsíců) přičemž 63 % pacientů dostávalo léčbu nejméně 3 roky a 28 % pacientů dostávalo léčbu nejméně 5 let. Bezpečnostní profil esketaminu byl v souladu se

známým bezpečnostním profilem pozorovaným v pivotních klinických studiích. Nebyl zjištěn žádný nový bezpečnostní signál.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Disociace

Disociace (27 %) byla jedním z nejčastějších psychologických účinků esketaminu. Další příbuzné příhody zahrnovaly derealizaci (2,2 %), depersonalizaci (2,2 %), iluze (1,3 %) a distorzi času (1,2 %). Tyto nežádoucí účinky byly hlášeny jako přechodné, samy odeznívaly a objevovaly se v den podání. Disociace byla ve všech studiích hlášena jako závažné intenzity v incidenci méně než 4 %. Disociativní příznaky typicky vymizely do 1,5 hodiny po podání, přičemž závažnost měla tendenci se s opakujícími kúrami snižovat.

Sedace/somnolence/respirační deprese

V klinických studiích byly nežádoucí účinky sedace (9,3 %) a somnolence (18,2 %) primárně lehké nebo středně těžké, vyskytovaly se v den podání dávky a stejný den spontánně vymizely. Sedativní účinky typicky vymizely do 1,5 hodiny po podání. Výskyt somnolence byl při dlouhodobé léčbě v čase relativně stabilní. V případech sedace nebyly pozorovány žádné příznaky respirační tísně, přičemž hemodynamické parametry (včetně životních projevů a saturace kyslíkem) zůstaly v normálních mezích. Po uvedení přípravku na trh byly pozorovány vzácné případy respirační deprese (viz bod 4.4).

Změny krevního tlaku

V klinických studiích v indikaci farmakorezistentní depresivní poruchy byla zvýšení systolického a diastolického krevního tlaku (STK a DTK) v čase u pacientů léčených přípravkem Spravato a perorálními antidepresivy 40 minut po dávce asi 7 až 9 mmHg u STK a 4 až 6 mmHg u DTK a 1,5 hodiny po dávce 2 až 5 mmHg u STK a 1 až 3 mmHg u DTK (viz bod 4.4). U pacientů léčených esketaminem plus perorálním antidepresivem se četnost výrazně abnormálních zvýšení STK (zvýšení ≥ 40 mmHg) pohybovala od 8 % (< 65 let) do 17 % (≥ 65 let) a četnost výrazně abnormálních zvýšení DTK (zvýšení ≥ 25 mmHg) se pohybovala od 13 % (< 65 let) do 14 % (≥ 65 let). Incidence zvýšení STK (≥ 180 mmHg) byla 3 % a DTK (≥ 110 mmHg) byla 4 %.

Zhoršení kognitivních funkcí a paměti

Při dlouhodobém užívání nebo zneužívání ketaminu bylo hlášeno zhoršení kognitivních funkcí a paměti. Tyto účinky se v čase nezhoršovaly a po vysazení ketaminu byly reverzibilní. V dlouhodobých klinických studiích, včetně klinické studie u pacientů léčených po průměrnou celkovou dobu expozice 42,9 měsíce (až do 79 měsíců), byl hodnocen vliv esketaminu v nosním spreji na kognitivní funkce v průběhu času a výkonnost zůstávala stabilní.

Příznaky v močovém traktu

Při každodenním a dlouhodobém používání vysokých dávek ketaminu byly hlášeny případy intersticiální cystitidy. V klinických studiích esketaminu nebyly žádné případy intersticiální cystitidy hlášeny, nicméně u pacientů léčených esketaminem byla v porovnání s pacienty léčenými placebem pozorován vyšší výskyt příznaků v dolních močových cestách (polakisurie, dysurie, nutkání na močení, nykturie a cystitida). V dlouhodobé klinické studii u pacientů léčených po průměrnou celkovou dobu expozice 42,9 měsíce (až do 79 měsíců) nebyly pozorovány žádné případy intersticiální cystitidy.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Potenciál k předávkování přípravku Spravato pacientem je minimalizován designem přípravku a tím, že k podání dochází pod dohledem zdravotnického pracovníka (viz bod 4.2).

Symptomy

Maximální jednorázová dávka esketaminu v nosním spreji testovaná u zdravých dobrovolníků byla 112 mg, přičemž nevykázala žádné známky toxicity a/nebo nežádoucích klinických následků. V porovnání s doporučeným dávkovacím rozmezím však byla dávka esketaminu 112 mg v nosním spreji spojena s vyšší mírou nežádoucích účinků, včetně točení hlavy, hyperhydrózy, somnolence, hypestézie, abnormálních pocitů, nauzey a zvracení.

Na základě zkušeností s ketaminem podávaným ve 25násobku obvyklé anestetické dávky se předpokládají život ohrožující příznaky. Klinické příznaky jsou popsány jako křeče, srdeční arytmie a respirační zástava. Podání srovnatelné supratherapeutické dávky esketaminu intranasální cestou není pravděpodobně uskutečnitelné.

Léčba

Na předávkování esketaminem není žádné specifické antidotum. Při předávkování je nutno zvážit možnost vlivu více léčivých přípravků. Léčba předávkování přípravkem Spravato se má skládat z léčby klinických příznaků a relevantního sledování. Pečlivý dohled a sledování mají pokračovat, dokud se pacient neuzdraví.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: psychoanaleptika; jiná antidepresiva, ATC kód: N06AX27.

Mechanismus účinku

Esketamin je S-enantiomer racemického ketaminu. Je to neselektivní, nekompetitivní antagonist receptoru *N*-methyl-*D*-aspartátu (NMDA), což je ionotropní glutamátový receptor. Prostřednictvím antagonismu na NMDA receptoru navozuje esketamin přechodné zvýšení uvolňování glutamátu, což vede ke zvýšení stimulace receptoru kyseliny α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionové (AMPA) a následně ke zvýšením neurotrofní signalizace, což může přispívat k obnově synaptických funkcí v oblastech mozku účastnících se regulace nálad a emočního chování. K rychlé odpovědi může přispívat obnova dopaminergní neurotransmise v oblastech mozku řídících odměnu a motivaci a snížená stimulace oblastí mozku řídících anhedonii.

Farmakodynamické účinky

Potenciál ke zneužívání

Ve studii potenciálu ke zneužívání provedené u rekreačních uživatelů víceroch drog (n=41) navozovaly jednorázové dávky esketaminu v nosním spreji (84 a 112 mg) a pozitivní kontrolní intravenózní ketamin (0,5 mg/kg infundovaných během 40 minut) významně vyšší skóre než placebo ohledně subjektivního hodnocení „přichylnosti ke droze“ a jiných měřítek subjektivních účinků léčiva.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost přípravku Spravato nosní sprej byla hodnocena v pěti klinických studiích fáze 3 (TRD3001, TRD3002, TRD3003, TRD3004 a TRD3005) u dospělých pacientů (18 až 86 let) s farmakorezistentní depresí (*treatment-resistant depression*, TRD), kteří splňovali kritéria DSM-5 pro depresivní poruchu a při probíhající depresivní epizodě byli nonrespondéry na nejméně 2 terapie

perorálními antidepresivy odpovídajícího dávkování a trvání. Bylo zařazeno 1 833 dospělých pacientů, z nichž 1 601 bylo exponováno přípravku Spravato. Dále bylo 202 pacientů randomizováno (122 pacientům byl podáván přípravek Spravato) ve studii fáze 2 TRD2005 v Japonsku, 252 pacientů bylo randomizováno (126 pacientům byl podáván přípravek Spravato) ve studii fáze 3 TRD3006 zejména v Číně a 676 pacientů bylo randomizováno (334 pacientům byl podáván přípravek Spravato) ve studii fáze 3 TRD3013.

Účinnost a bezpečnost přípravku Spravato nosní sprej byla hodnocena ve dvou klinických studiích fáze 3 u dospělých pacientů (18 až 64 let) se středně těžkou až těžkou depresivní poruchou (celkové skóre MADRS > 28), kteří měli kladné odpovědi v dotazníku Mini–mezinárodní neuropsychiatrické interview (Mini International Neuropsychiatric Interview = MINI) na otázky B3 („Přemýšlel(a) jste [i na okamžik] o poškození, ublížení nebo o zranění sebe sama: alespoň s určitým úmyslem nebo vědomím, že v důsledku toho můžete zemřít; nebo přemýšlel(a) jste o sebevraždě [tj. o zabití se]? “) a B10 („Měl(a) jste v úmyslu jednat podle myšlenek na sebevraždu za posledních 24 hodin? “). Bylo zařazeno 456 dospělých, z nichž 227 dostávalo přípravek Spravato.

Farmakorezistentní deprese – krátkodobé studie

Přípravek Spravato byl hodnocen ve třech krátkodobých (4týdenních) randomizovaných, dvojitě zaslepených, aktivním komparátorem kontrolovaných studiích fáze 3 u pacientů s TRD. Studie TRANSFORM-1 (TRD3001) a TRANSFORM-2 (TRD3002) byly provedeny u dospělých (18 až < 65 let) a studie TRANSFORM-3 (TRD3005) byla provedena u dospělých ≥ 65 let věku. Pacienti ve studii TRD3001 a TRD3002 zahájili léčbu přípravkem Spravato v dávce 56 mg plus nově nasazeným denně podávaným perorálním antidepresivem nebo nově nasazeným denně podávaným perorálním antidepresivem plus placebem v nosním spreji 1. den. Dávkování přípravku Spravato pak bylo udržováno na 56 mg nebo titrováno na 84 mg nebo odpovídající placebo v nosním spreji podávané dvakrát týdně během 4týdenní dvojité zaslepené indukční fáze. Dávky přípravku Spravato 56 nebo 84 mg byly ve studii TRD3001 fixní a ve studii TRD3002 flexibilní. Ve studii TRD3005 pacienti (≥ 65 let) zahajovali léčbu přípravkem Spravato v dávce 28 mg plus nově nasazeným denně podávaným perorálním antidepresivem nebo nově nasazeným denně podávaným perorálním antidepresivem plus placebem v nosním spreji (1. den). Dávkování přípravku Spravato bylo titrováno na 56 nebo 84 mg nebo odpovídající placebo v nosním spreji podávané dvakrát týdně během 4týdenní indukční fáze. Ve studiích flexibilní dávky, TRD3002 a TRD3005, byla vzestupná titrace dávky přípravku Spravato založena na klinickém posouzení, přičemž dávka mohla být na základě snášenlivosti titrována dolů. Nově nasazené otevřeně podávané perorální antidepresivum (SNRI: duloxetin, venlafaxin s prodlouženým uvolňováním; SSRI: escitalopram, sertralin) bylo ve všech studiích nasazeno 1. den. Volbu nově nasazeného perorálního antidepresiva učinil zkoušející na základě pacientovy předchozí léčby. Ve všech krátkodobých studiích byla primárním kritériem hodnocení účinnosti změna celkového skóre MADRS od zahájení do 28. dne.

Výchozí demografické charakteristiky a charakteristiky nemoci u pacientů ve studiích TRD3002, TRD3001 a TRD3005 jsou uvedeny v tabulce 4.

Tabulka 4: Výchozí demografické charakteristiky ve studiích TRD3002, TRD3001 a TRD3005 (celé analyzované soubory)

	Studie TRD3002 (n=223)	Studie TRD3001 (n=342)	Studie TRD3005 (n=137)
Věk, roky			
Medián (rozmezí)	47,0 (19; 64)	47,0 (18; 64)	69,0 (65; 86)
Pohlaví, n (%)			
Mužské	85 (38,1 %)	101 (29,5 %)	52 (38,0 %)
Ženské	138 (61,9 %)	241 (70,5 %)	85 (62,0 %)
Rasa, n (%)			
Bílá	208 (93,3 %)	262 (76,6 %)	130 (94,9 %)
Černošská nebo afroamerická	11 (4,9%)	19 (5,6 %)	--

Předchozí perorální antidepresiva bez odpovědi (tj. neúspěšná antidepresiva)			
Počet specifických antidepresiv, n (%)			
2	136 (61,0 %)	167 (48,8 %)	68 (49,6 %)
3 nebo více	82 (36,8 %)	167 (48,8 %)	58 (42,3 %)
Nově nasazená perorální antidepresivní medikace zahájená při randomizaci, n (%)			
SNRI	152 (68,2 %)	196 (57,3 %)	61 (44,5 %)
SSRI	71 (31,8 %)	146 (42,7 %)	76 (55,5 %)
Účast ve studii ukončena (z jakéhokoli důvodu), n/celkový počet (%)	30/227 (13,2 %)	31/346 (9,0 %)	16/138 (11,6 %)

Ve studii flexibilní dávky TRD3002 bylo 28. den 67 % pacientů randomizovaných do skupiny léčené přípravkem Spravato na dávce 84 mg. Ve studii TRD3002, esketamin plus nově nasazené perorální antidepresivum, vykázaly klinicky významnou a statistickou superioritu v porovnání s nově nasazeným perorálním antidepresivem (SNRI: duloxetin, venlafaxin s prodlouženým uvolňováním; SSRI: escitalopram, sertralin) plus placebo nosní sprej (tabulka 5), přičemž příznaky snížení byly pozorovány již 24 hodin po dávce.

Ve studii TRD3001 byl pozorován klinicky významný léčebný účinek spočívající ve změně celkového skóre MADRS od zahájení do konce 4týdenní indukční fáze upřednostňující přípravek Spravato plus nově nasazené perorální antidepresivum v porovnání s nově nasazeným perorálním antidepresivem (SNRI: duloxetin, venlafaxin s prodlouženým uvolňováním; SSRI: escitalopram, sertralin) plus placebo nosní sprej (tabulka 5). Ve studii TRD3001 nebyl léčebný účinek přípravku Spravato 84 mg plus perorální antidepresivum v porovnání s perorálním antidepresivem plus placebo statisticky významný.

Ve studii TRD3005 bylo 28. den 64 % pacientů randomizovaných do skupiny léčené přípravkem Spravato na dávce 84 mg, 25 % na dávce 56 mg a 10 % na dávce 28 mg. Ve studii TRD3005 byl pozorován klinicky významný, nikoli však statisticky významný, léčebný účinek spočívající ve změně celkového skóre MADRS od zahájení do konce 4týdenní indukční fáze upřednostňující přípravek Spravato plus nově nasazené perorální antidepresivum v porovnání s nově nasazeným perorálním antidepresivem (SNRI: duloxetin, venlafaxin s prodlouženým uvolňováním; SSRI: escitalopram, sertralin) plus placebo nosní sprej (tabulka 5). Analýzy podskupin naznačují u populace nad 75 let omezenou účinnost.

Tabulka 5: Primární výsledky účinnosti spočívající ve změně celkového skóre MADRS ve 4týdenních klinických studiích (ANCOVA BOCF*)

Studie č.	Léčebná skupina [§]	Počet pacientů	Průměrná hodnota výchozího skóre (SD)	LS průměrná hodnota změny výchozích hodnot do konce 4. týdne (SE)	LS průměrná hodnota rozdílu (95 % CI) [†]
TRD3001	Přípravek Spravato 56 mg + perorální AD	115	37,4 (4,8)	-18,9 (1,3)	-4,3 (-7,8; -0,8) [#]
	Přípravek Spravato 84 mg + perorální AD	114	37,8 (5,6)	-16,2 (1,3)	-1,2 (-4,7; 2,3) [#]
	Perorální AD + placebo nosní sprej	113	37,5 (6,2)	-14,7 (1,3)	
TRD3002	Přípravek Spravato (56 mg nebo 84 mg) + perorální AD	114	37,0 (5,7)	-17,7 (1,3)	-3,5 (-6,7; -0,3) [‡]

	Perorální AD + placebo nosní sprej	109	37,3 (5,7)	-14,3 (1,3)	
TRD3005 (≥ 65 let)	Přípravek Spravato (28 mg, 56 mg nebo 84 mg) + perorální AD	72	35,5 (5,9)	-10,1 (1,7)	-2,9 (-6,5; 0,6) [#]
	Perorální AD + placebo nosní sprej	65	34,8 (6,4)	-6,8 (1,7)	

SD = standardní odchylka; SE = standardní chyba; LS průměrná hodnota = průměrná hodnota získaná metodou nejmenších čtverců; CI = interval spolehlivosti; AD = antidepresivum

* Analýza ANCOVA využívající přístup BOCF (Baseline Observation Carried Forward), což znamená, že u pacienta, který léčbu vysadí, se předpokládá, že se úroveň deprese vrátila na výchozí úroveň (tj. úroveň deprese je stejná jako před zahájením léčby)

§ Nazálně podávaný esketamin nebo placebo; perorální AD = nově nasazené antidepresivum (SNRI: duloxetin, venlafaxin s prodlouženým uvolňováním; SSRI: escitalopram, sertralin)

† Rozdíl (přípravek Spravato + perorální AD minus perorální AD + placebo nosní sprej) ve změně průměrné hodnoty získané metodou nejmenších čtverců oproti výchozí hodnotě

‡ Léčebná skupina, která byla statisticky významně lepší než perorální AD + placebo nosní sprej

Medián nepředpojatého odhadu (tj. vážená kombinace průměrné hodnoty rozdílu získané metodou nejmenších čtverců mezi perorálním antidepresivem + placebo nosní sprej) a 95 % flexibilní interval spolehlivosti

Výskyt odpovědi a remise

Odpověď byla v indukční fázi definována jako $\geq 50\%$ snížení výchozího celkového skóre MADRS. Na základě snížení výchozího celkového skóre MADRS byl ve 4 týdenní dvojité zaslepené indukční fázi podíl pacientů ve studiích TRD3001, TRD3002 a TRD3005, kteří vykázali odpověď na léčbu přípravkem Spravato plus perorální antidepresivum, vyšší než u perorálního antidepresiva plus placebo nosní sprej (tabulka 6).

Remise byla definována jako celkové skóre MADRS ≤ 12 . Ve všech třech studiích byl na konci 4 týdenní dvojité zaslepené indukční fáze v remisi větší podíl pacientů léčených přípravkem Spravato plus perorální antidepresivum než u perorálního antidepresiva plus placebo nosní sprej (tabulka 6).

Tabulka 6: Výskyt odpovědi a remise ve 4týdenních klinických studiích založených na údajích BOCF*

Studie č.	Léčebná skupina [§]	Počet pacientů (%)					
		Výskyt odpovědi [†]					Výskyt remise [‡]
		24 hodin	1. týden	2. týden	3. týden	4. týden	4. týden
TRD3001	Přípravek Spravato 56 mg + perorální AD	20 (17,4 %)	21 (18,3 %)	29 (25,2 %)	52 (45,2 %)	61 (53,0 %)	40 (34,8 %)
	Přípravek Spravato 84 mg + perorální AD	17 (14,9 %) [#]	16 (14,0 %)	25 (21,9 %)	33 (28,9 %)	52 (45,6 %)	38 (33,3 %)
	Perorální AD + placebo nosní sprej	8 (7,1 %)	5 (4,4 %)	15 (13,3 %)	25 (22,1 %)	42 (37,2 %)	33 (29,2 %)

TRD3002	Přípravek Spravato 56 mg nebo 84 mg + perorální AD	18 (15,8 %)	15 (13,2 %)	29 (25,4 %)	54 (47,4 %)	70 (61,4 %)	53 (46,5 %)
	Perorální AD + placebo nosní sprej	11 (10,1 %)	13 (11,9 %)	23 (21,1 %)	35 (32,1 %)	52 (47,7 %)	31 (28,4 %)
TRD3005 (≥ 65 years)	Přípravek Spravato 28 mg, 56 mg nebo 84 mg + perorální AD	NA	4 (5,6 %)	4 (5,6 %)	9 (12,5 %)	17 (23,6 %)	11 (15,3 %)
	Perorální AD + placebo nosní sprej	NA	3 (4,6 %)	8 (12,3 %)	8 (12,3 %)	8 (12,3 %)	4 (6,2 %)

AD = antidepresivum; NA = není k dispozici

* BOCF (Baseline Observation Carried Forward), což znamená, že u pacienta, který léčbu vysadí, se předpokládá, že se úroveň deprese vrátila na výchozí úroveň (tj. úroveň deprese je stejná jako před zahájením léčby).

§ Nazálně podávané Spravato nebo placebo; perorální AD = nově nasazené antidepresivum (SNRI: duloxetin, venlafaxin s prodlouženým uvolňováním; SSRI: escitalopram, sertralin)

† Odpověď byla definována jako ≥ 50% snížení výchozího celkového skóre MADRS

‡ Remise byla definována jako celkové skóre MADRS ≤ 12

První dávka byla přípravek Spravato 56 mg + perorální antidepresivum

Farmakorezistentní deprese – dlouhodobé studie

Studie prevence relapsu

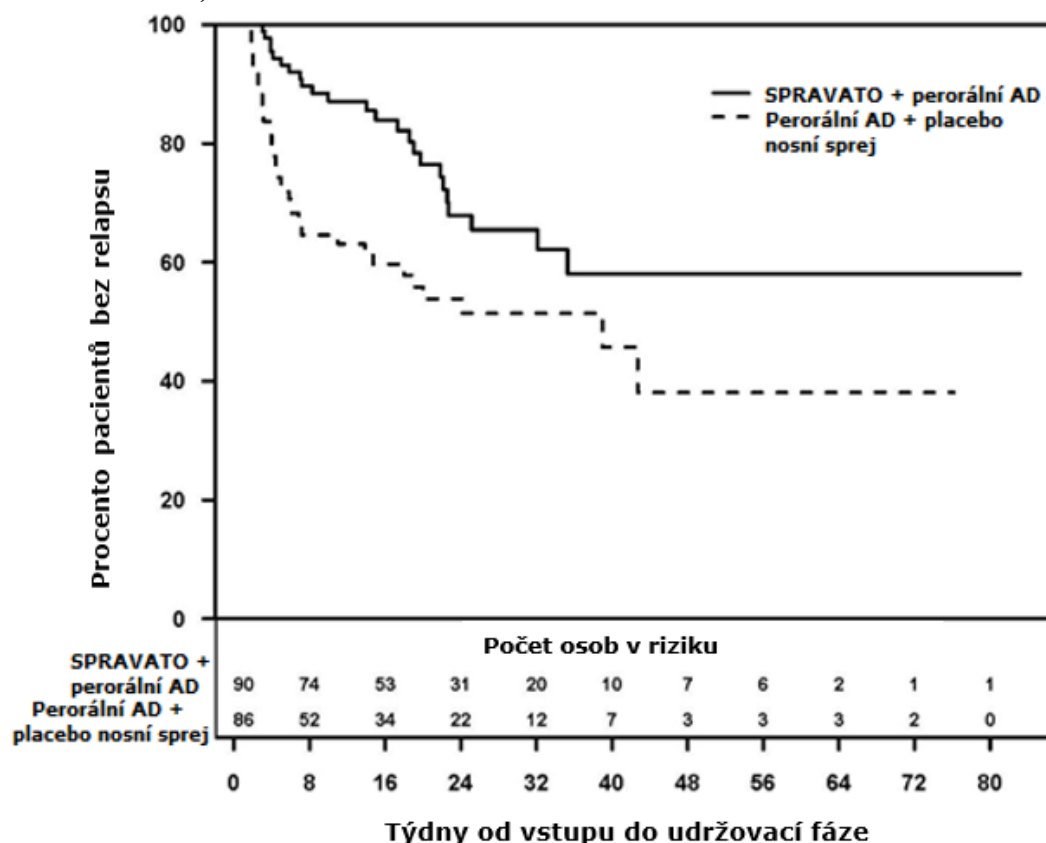
Udržení antidepresivního účinku bylo prokázáno ve studii prevence relapsu. Studie SUSTAIN-1 (TRD3003) byla dlouhodobá, randomizovaná, dvojitě zaslepená, aktivním komparátorem kontrolovaná, multicentrická studie s paralelními skupinami prevence relapsu. Primárním měřítkem k vyhodnocení prevence relapsu deprese bylo měřeno jako doba do relapsu. Celkem bylo zařazeno 705 pacientů; 437 bylo zařazeno přímo; 150 bylo převedeno ze studie TRD3001 a 118 bylo převedeno ze studie TRD3002. Pacienti zařazení přímo dostávali přípravek Spravato (56 nebo 84 mg dvakrát týdně) plus perorální antidepresivum ve 4 týdenní otevřené indukční fázi. Na konci otevřené indukční fáze bylo 52 % pacientů v remisi (celkové skóre MADRS ≤ 12) a 66 % pacientů byli respondéři (≥ 50 % zlepšení celkového skóre MADRS). Pacienti, kteří byli respondéry (455), nadále podstupovali léčbu přípravkem Spravato plus perorální antidepresivum ve 12týdenní optimalizační fázi. Po indukční fázi dostávali pacienti přípravek Spravato jednou týdně po 4 týdny a od 8. týdne byl použit algoritmus (založený na MADRS) ke stanovení frekvence podávání; pacienti v remisi (tj. celkové skóre MADRS bylo ≤ 12) dostávali dávku každý druhý týden, pokud se však celkové skóre MADRS zvýšilo na > 12, pak byla frekvence na další 4 týdny zvýšena na podávání jednou týdně; s cílem udržet pacienta na nejnižší frekvenci podávání k uchování odpovědi/remise. Na konci 16týdenního léčebného období byli pacienti ve stabilní remisi (n=176) nebo se stabilní odpovědi (n=121) randomizováni do skupiny pokračující v léčbě přípravkem Spravato nebo do skupiny, kde byl přípravek Spravato vysazen a došlo k přechodu na placebo nosní sprej. Stabilní remise byla definována jako celkové skóre MADRS ≤ 12 v nejméně 3 ze 4 posledních týdnů optimalizační fáze a stabilní odpověď byla definována jako ≥ 50% snížení výchozího celkového skóre MADRS v posledních 2 týdnech optimalizační fáze, nikoli však stabilní remise.

Stabilní remise

Pacienti ve stabilní remisi, kteří pokračovali v léčbě přípravkem Spravato plus perorální antidepresivum, měli statisticky významně delší čas do relapsu depresivních příznaků než pacienti na nově nasazeném perorálním antidepresivu (SNRI: duloxetin, venlafaxin s prodlouženým uvolňováním; SSRI: escitalopram, sertralin) plus placebo nosní sprej (obrázek 1). Relaps byl definován jako celkové skóre MADRS ≥ 22 po dobu 2 po sobě jdoucích týdnů nebo hospitalizace kvůli zhoršení deprese nebo

jakákoli jiná klinicky relevantní příhoda poukazující na relaps. Medián doby do relapsu ve skupině s nově nasazeným perorálním antidepresivem (SNRI: duloxetin, venlafaxin s prodlouženým uvolňováním; SSRI: escitalopram, sertralin) plus placebo nosní sprej byl 273 dní, zatímco pro přípravek Spravato plus perorální antidepresivum nebyl medián stanovitelný, jelikož tato skupina nikdy nedosáhla 50% výskytu odpovědi.

Obrázek 1: Doba do relapsu u pacientů ve stabilní remisi ve studii TRD3003 (celý analyzovaný soubor)

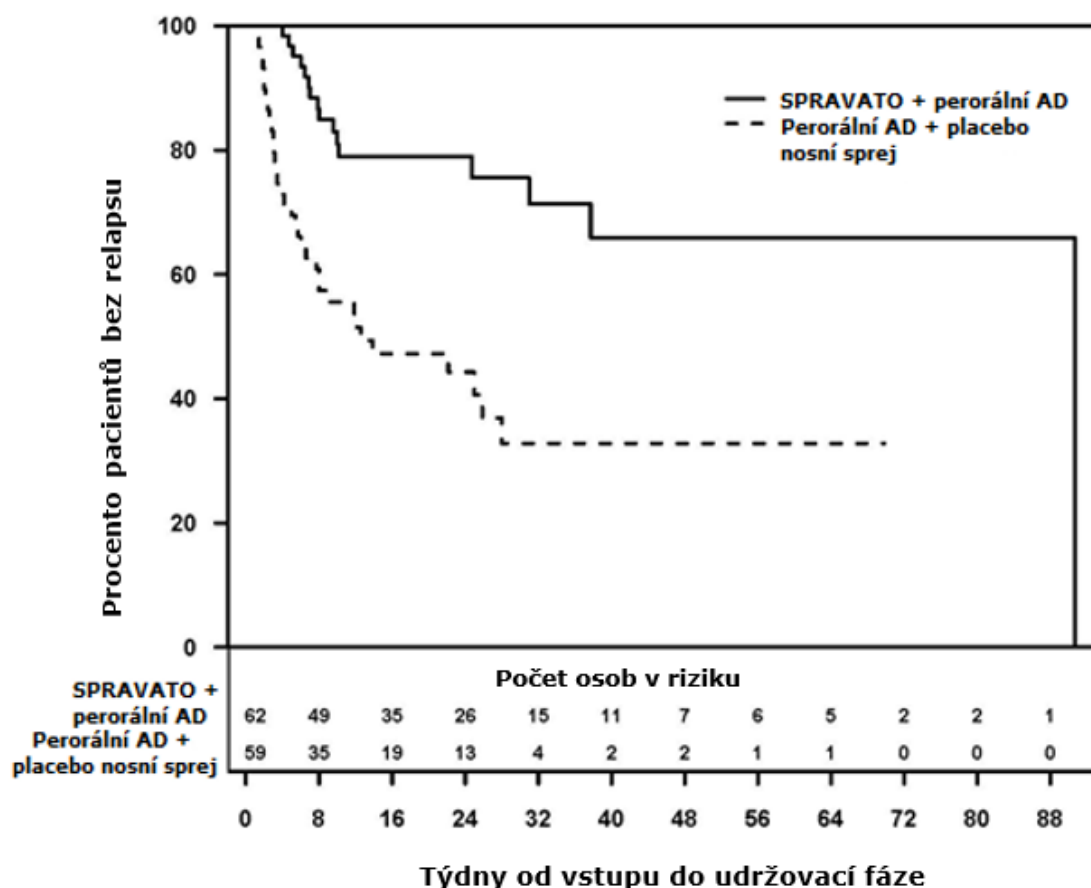


U pacientů ve stabilní remisi byl výskyt relapsu založený na Kaplan-Meierových odhadech během 12 a 24týdenního, dvojité zaslepeného období 13 %, respektive 32 % u přípravku Spravato a 37 %, respektive 46 % u placeba nosní sprej.

Stabilní odpověď

Výsledky účinnosti byly rovněž konzistentní u pacientů se stabilní odpovědí, kteří pokračovali v léčbě přípravkem Spravato plus perorální antidepresivum; pacienti měli statisticky významně delší dobu do relapsu depresivních příznaků než měli pacienti na nově nasazeném perorální antidepresivu (SNRI: duloxetin, venlafaxin s prodlouženým uvolňováním; SSRI: escitalopram, sertralin) plus placebo nosní sprej (obrázek 2). Medián doby do relapsu ve skupině s nově nasazeným perorálním antidepresivem (SNRI: duloxetin, venlafaxin s prodlouženým uvolňováním; SSRI: escitalopram, sertralin) plus placebo nosní sprej byl kratší (88 dní) v porovnání se skupinou léčenou přípravkem Spravato plus perorální antidepresivum (635 dní).

Obrázek 2: Doba do relapsu u pacientů se stabilní odpovědí ve studii TRD3003 (celý analyzovaný soubor)



U pacientů se stabilní odpovědí byl během 12 a 24týdenního dvojité zaslepeného pozorovacího období výskyt relapsu založený na Kaplan-Meierových odhadech 21 %, respektive 21 % pro přípravek Spravato a 47 %, respektive 56 % pro placebo nosní sprej.

Zařazování do studie TRD3003 probíhalo v období přibližně 2 let. Udržovací fáze měla proměnlivé trvání a pokračovala, dokud u pacienta nedošlo k relapsu depresivních příznaků, nebo pokud léčbu nevysadil z jakéhokoli důvodu, nebo dokud studie neskončila, protože došlo k výskytu požadovaného počtu relapsů. Počty expozic byly ovlivněny zastavením studie na základě předběžné analýzy při výskytu předem stanoveného počtu relapsů. Po počátečních 16 týdnech léčby přípravkem Spravato plus perorální antidepresivum byl u pacientů léčených přípravkem Spravato (stabilní remise a stabilní odpověď) medián trvání expozice přípravku Spravato v udržovací fázi 4,2 měsíce (rozmezí: 1 den až 21,2 měsíce). V této studii v udržovací fázi 31,6 % pacientů dostávalo přípravek Spravato déle než 6 měsíců a 7,9 % pacientů dostávalo přípravek Spravato déle než 1 rok.

Dávkovací frekvence

Dávkovací frekvence používaná po většinu času během udržovací fáze je uvedena v tabulce 7. Z pacientů randomizovaných do skupiny léčené přípravkem Spravato 60 % dostávalo 84 mg a 40 % dostávalo 56mg dávku.

Tabulka 7: Dávkovací frekvence používaná po většinu času; udržovací fáze (studie TRD3003)

	Stabilní remise		Stabilní respondéři	
	Přípravek Spravato + perorální AD (n=90)	Perorální AD + placebo nosní sprej (n=86)	Přípravek Spravato + perorální AD (n=62)	Perorální AD + placebo nosní sprej (n=59)
Většinová dávkovací frekvence				
Každý týden	21 (23,3 %)	27 (31,4 %)	34 (54,8 %)	36 (61,0 %)
Každý druhý týden	62 (68,9 %)	48 (55,8 %)	21 (33,9 %)	19 (32,2 %)
Každý týden nebo každý druhý týden	7 (7,8 %)	11 (12,8 %)	7 (11,3 %)	4 (6,8 %)

Studie TRD3013 (ESCAPE-TRD)

Účinnost přípravku Spravato byla hodnocena v dlouhodobé, randomizované, otevřené, pro hodnotitele zaslepené, aktivním komparátorem kontrolované studii (TRD3013), ve které se přípravek Spravato porovnával s kvetiapiinem s prodlouženým uvolňováním (XR) u 676 dospělých pacientů (18 až 74 let věku) s TRD, kteří nadále užívali své stávající perorální antidepresivum (SSRI nebo SNRI). Pacienti byli léčeni flexibilně dávkovaným přípravkem Spravato (28, 56 nebo 84 mg) nebo kvetiapiinem XR, a to v souladu s dávkovacími doporučeními uvedenými v souhrnu údajů o přípravku platnými v době zahájení studie.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla remise (celkové skóre MADRS ≤ 10) v 8. týdnu a klíčovým sekundárním cílovým parametrem bylo setrvání bez relapsu do 32. týdne po remisi v 8. týdnu. Relaps byl definován jako celkové skóre MADRS ≥ 22 po 2 po sobě jdoucí týdny nebo hospitalizace kvůli zhoršení deprese nebo jakákoli jiná klinicky relevantní příhoda ukazující na relaps.

Výchozí demografické charakteristiky a charakteristiky onemocnění byly u skupiny léčené přípravkem Spravato plus perorální antidepresivum a u skupiny léčené kvetiapiinem XR plus perorální antidepresivum podobné. Průměrná hodnota (SD) výchozího celkového skóre MADRS byla 31,4 (6,06) ve skupině léčené přípravkem Spravato plus perorální antidepresivum a 31,0 (5,83) ve skupině léčené kvetiapiinem XR plus perorální antidepresivum.

Přípravek Spravato plus perorální antidepresivum vykázal klinicky významnou a statistickou superioritu v porovnání s kvetiapiinem XR plus perorální antidepresivum jak v primárním (tabulka 8), tak v klíčovém sekundárním (tabulka 9) parametru účinnosti.

Tabulka 8: Primární výsledky účinnosti ve studii TRD3013^a

Léčebná skupina	Spravato + perorální AD	Kvetiapiin XR + perorální AD
Počet pacientů v remisi v 8. týdnu	91/336 (27,1 %)	60/340 (17,6 %)
Upravený rozdíl v riziku v procentech (95% CI) ^b	9,5 (3,3; 15,8)	–
Hodnota p ^c	p = 0,003	–

CI = interval spolehlivosti; AD = antidepresivum; XR = prodloužené uvolňování

^a Pacient, který hodnocenou intervencí ukončil před 8. týdnem, byl považován za negativní výsledek (tj. nepřítomnost remise). U pacientů, u kterých nebyl při návštěvě v 8. týdnu k dispozici žádný výsledek MADRS, ale kteří hodnocenou intervencí nepřerušili ani svou účast ve studii před 8. týdnem neukončili, se použila poslední pozorovaná hodnota (LOCF) MADR.

^b Použil se Mantelův-Haenszelův odhad rozdílu rizika, stratifikovaný podle věkových skupin (18 až 64; ≥ 65) a celkového počtu selhání léčby. Tento odhadovaný rozdíl ukazuje na výhodu ve prospěch esketaminu.

^c Cochranův-Mantelův-Haenszelův (CMH) test, úprava podle věkových skupin (18 až 64; ≥ 65) a celkového počtu selhání léčby.

Tabulka 9: Klíčové sekundární výsledky účinnosti ve studii TRD3013^a

Léčebná skupina	Spravato + perorální AD	Kvetiapin XR + perorální AD
Počet pacientů jak v remisi v 8. týdnu, tak bez relapsu ve 32. týdnu	73/336 (21,7 %)	48/340 (14,1 %)
Upravený rozdíl v riziku v procentech (95% CI) ^b	7,7 (2,0; 13,5)	–
Hodnota p ^c	p = 0,008	–

CI = interval spolehlivosti; AD = antidepresivum; XR = prodloužené uvolňování

^a Pacient, který hodnocenou intervencí ukončil, byl považován za negativní výsledek. U pacientů, u kterých nebyl při návštěvě v 8. týdnu k dispozici žádný výsledek MADRS, ale kteří hodnocenou intervencí nepřerušili ani svou účast ve studii před 8. týdnem neukončili, se použila poslední pozorovaná hodnota (LOCF) MADRS.

^b Použil se Mantelův-Haenszelův odhad rozdílu rizika, stratifikovaný podle věkových skupin (18 až 64; ≥65) a celkového počtu selhání léčby. Tento odhadovaný rozdíl ukazuje na výhodu ve prospěch esketaminu.

^c Cochranův-Mantelův-Haenszelův (CMH) test, úprava podle věkových skupin (18 až 64; ≥65) a celkového počtu selhání léčby.

Míry přerušení léčby během 32 týdnů léčby z důvodu nežádoucích příhod byly 4,2 %, z důvodu nedostatečné účinnosti 8,3 % a celkově 23,2 % u pacientů ve skupině léčené přípravkem Spravato plus perorální antidepresivum a 11,5 %, 15,0 %, respektive 40,3 % u pacientů ve skupině léčené kvetiapiinem XR plus perorální antidepresivum.

Farmakorezistentní deprese – krátkodobá studie u pacientů japonského původu

Účinnost přípravku Spravato byla rovněž hodnocena v krátkodobé (4týdenní) randomizované, dvojité zaslepené, aktivně kontrolované studii (TRD2005) u 202 dospělých pacientů japonského původu s TRD. Pacienti dostávali 4týdenní indukční léčbu přípravkem Spravato fixní dávkou 28 mg, 56 mg, 84 mg nebo nosní sprej s placebem navíc k pokračující stávající léčbě perorálním AD. Primárním cílovým parametrem účinnosti byla změna celkového skóre MADRS od výchozí hodnoty do 28. dne. Výchozí demografické charakteristiky a charakteristiky nemoci byly u pacientů ve skupině s přípravkem Spravato plus AD a ve skupině s nosním sprejem s placebem plus AD podobné.

Ve studii TRD2005 nebyl pozorovaný statisticky významný rozdíl ve změně celkového skóre MADRS oproti výchozím hodnotám na konci 4týdenní indukční fáze pro žádnou z dávek přípravku Spravato plus perorální AD ve srovnání s perorálním AD plus nosní sprej s placebem (tabulka 10).

Tabulka 10: Primární výsledky účinnosti vyjádřené jako změna celkového skóre MADRS ve 4týdenní studii TRD2005 u pacientů japonského původu (MMRM)

Léčebná skupina	Počet pacientů	Průměrná hodnota výchozího skóre (SD)	LS průměrná hodnota změny od výchozích hodnot do konce 4. týdne (SE)	LS průměrná hodnota rozdílu (90% CI) ^{*,#}
Spravato 28 mg + perorální AD	41	38,4 (6,1)	-15,6 (1,8)	-1,0 -5,77; 3,70
Spravato 56 mg + perorální AD	40	37,9 (5,4)	-14,0 (1,9)	0,6 -4,32; 5,47
Spravato 84 mg + perorální AD	41	35,9 (5,3)	-15,5 (1,8)	-0,9 -5,66; 3,83

Perorální AD + nosní sprej s placebem	80	37,7 (5,7)	-14,6 (1,3)	
---------------------------------------	----	------------	-------------	--

SD = standardní odchylka; SE = standardní chyba; LS průměrná hodnota = průměrná hodnota získaná metodou nejmenších čtverců; CI = interval spolehlivosti; AD = antidepresivum.

† Rozdíl (Spravato + perorální AD minus perorální AD + nosní sprej s placebem) ve změně průměrné hodnoty získané metodou nejmenších čtverců oproti výchozí hodnotě.

Interval spolehlivosti je založen na Dunnettově úpravě.

Farmakorezistentní deprese – krátkodobá studie u pacientů čínského původu

Účinnost přípravku Spravato byla také hodnocena v krátkodobé (4týdenní) randomizované, dvojité zaslepené, aktivním komparátorem kontrolované studii (TRD3006) u 252 dospělých pacientů (224 pacientů čínského původu, 28 pacientů jiného než čínského původu) s TRD.

Pacienti dostávali 4týdenní indukční léčbu flexibilní dávkou přípravku Spravato (56 mg nebo 84 mg) nebo nosní sprej s placebem navíc k nově započaté léčbě perorálním AD. Primárním cílovým parametrem účinnosti byla změna celkového skóre MADRS od výchozí hodnoty do 28. dne. Výchozí demografické charakteristiky a charakteristiky nemoci byly u pacientů ve skupině s přípravkem Spravato plus AD a ve skupině s nosním sprejem s placebem plus AD podobné.

Ve studii TRD3006 nebyl pozorovaný statisticky významný rozdíl ve změně celkového skóre MADRS oproti výchozím hodnotám na konci 4týdenní indukční fáze pro přípravek Spravato plus perorální AD ve srovnání s perorálním AD plus nosní sprej s placebem (tabulka 11).

Tabulka 11: Primární výsledky účinnosti vyjádřené jako změna celkového skóre MADRS ve 4týdenní studii TRD3006 (MMRM)

Léčebná skupina	Počet pacientů [#]	Průměrná hodnota výchozího skóre (SD)	LS průměrná hodnota změny od výchozích hodnot do konce 4. týdne (SE)	LS průměrná hodnota rozdílu (90% CI) [†]
Všichni pacienti				
Spravato (56 mg nebo 84 mg) + perorální AD	124	36,5 (5,21)	-11,7 (1,09)	-2,0 -4,64; 0,55
Perorální AD + nosní sprej s placebem	126	35,9 (4,50)	-9,7 (1,09)	
Čínská populace				
Spravato (56 mg nebo 84 mg) + perorální AD	110	36,2 (5,02)	-8,8 (0,95)	-0,7 -3,35; 1,94
Perorální AD + nosní sprej s placebem	112	35,9 (4,49)	-8,1 (0,95)	

SD = standardní odchylka; SE = standardní chyba; LS průměrná hodnota = průměrná hodnota získaná metodou nejmenších čtverců; CI = interval spolehlivosti;

AD = antidepresivum.

Dva pacienti nedostali perorální AD a nebyli zahrnuti do analýzy účinnosti.

† Rozdíl (Spravato + perorální AD minus perorální AD + nosní sprej s placebem) ve změně průměrné hodnoty získané metodou nejmenších čtverců oproti výchozí hodnotě.

Akutní krátkodobá léčba psychiatrického akutního stavu u depresivní poruchy

Přípravek Spravato byl hodnocen ve dvou identických krátkodobých (4 týdny), randomizovaných, dvojité zaslepených, multicentrických, placebem kontrolovaných studiích fáze 3 Aspire I (SUI3001) a Aspire II (SUI3002) u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou depresivní poruchou (celkové skóre MADRS > 28), kteří měli kladné odpovědi v dotazníku MINI na otázky B3 („Přemýšlel(a) jste [i na okamžik] o poškození, ublížení nebo o zranění sebe sama: alespoň s určitým úmyslem nebo vědomím, že v důsledku toho můžete zemřít; nebo přemýšlel(a) jste o sebevraždě [tj. o zabití se]?”) a

B10 („Měl(a) jste v úmyslu jednat podle myšlenek na sebevraždu za posledních 24 hodin?“). V těchto studiích byli pacienti léčeni přípravkem Spravato v dávce 84 mg nebo placebem v nosním spreji dvakrát týdně po dobu 4 týdnů. Všichni pacienti dostávali léčbu v rámci komplexní standardní péče (SOC), včetně počáteční hospitalizace a nově nasazené nebo optimalizované léčby perorálními antidepresivy (AD) (antidepresiva v monoterapii nebo antidepresiva plus augmentace) podle rozhodnutí zkoušejícího. Podle názoru lékaře byla akutní psychiatrická hospitalizace klinicky odůvodněna aktuálním rizikem sebevraždy subjektu. Po první dávce bylo u pacientů neschopných snášet dávku 84 mg povoleno jednorázové snížení dávky přípravku Spravato na 56 mg.

Výchozí demografické charakteristiky a charakteristika nemoci u pacientů ve studiích SUI3001 a SUI3002 byly mezi skupinami léčenými přípravkem Spravato plus standardní péče (SOC) nebo nosním sprejem s placebem plus standardní péče (SOC) podobné. Medián věku pacientů byl 40 let (rozmezí 18 až 64 let), 61 % byly ženy; 73 % běloši a 6 % černoši; a 63 % pacientů měla za sebou nejméně jeden pokus o sebevraždu. Před zařazením do studie bylo 92 % pacientů léčeno antidepresivy. Během studie dostávalo v rámci standardní péče 40 % pacientů antidepresiva v monoterapii, 54 % pacientů dostávalo režim antidepresivum plus augmentace a 6 % dostávalo jak antidepresiva v monoterapii, tak režim antidepresivum plus augmentace.

Primárním měřítkem účinnosti bylo omezení příznaků depresivní poruchy, měřeno změnou od výchozích hodnot celkového skóre MADRS 24 hodin po první dávce (2. den).

Ve studiích SUI3001 a SUI3002 vykázal přípravek Spravato plus standardní péče (SOC) statistickou superioritu v primárním měřítku účinnosti v porovnání s placebem v nosním spreji plus standardní péče (viz tabulka 12).

Tabulka 12: Výsledky primární účinnosti ohledně změny od výchozích hodnot celkového skóre MADRS 24 hodin po první dávce (studie SUI3001 a SUI3002) (ANCOVA BOCF*)

Studie č.	Léčebná skupina ‡	Počet pacientů	Průměrná hodnota výchozího skóre (SD)	LS průměrné hodnoty změny od výchozích hodnot 24 hodin po první dávce (SE)	LS průměrné hodnoty rozdílu (95% CI)§
Studie 1 (SUI3001)	Spravato 84 mg + SOC	112	41,2 (5,87)	-15,7 (1,05)	-3,7 (-6,41; -0,92) # p = 0,006
	Placebo nosní sprej + SOC	112	41,0 (6,29)	-12,1 (1,03)	–
Studie 2 (SUI3002)	Spravato 84 mg + SOC	114	39,5 (5,19)	-15,9 (1,02)	-3,9 (-6,65; -1,12) # p = 0,006
	Placebo nosní sprej + SOC	113	39,9 (5,76)	-12,0 (1,06)	–
Sloučené studie 1 a 2	Spravato 84 mg + SOC	226	40,3 (5,60)	-15,8 (0,73)	-3,8 (-5,69; -1,82)
	Placebo nosní sprej + SOC	225	40,4 (6,04)	-12,1 (0,73)	–

SD = standardní odchylka; SE = standardní chyba; LS průměrné hodnoty = průměrné hodnoty získané metodou nejmenších čtverců; CI = interval spolehlivosti; SOC = standardní péče

* Analýza ANCOVA využívající přístup BOCF (Baseline Observation Carried Forward): ve studii SUI3001 nebylo u 2 subjektů (1 subjekt v každé skupině) 2. den (24 hodin po první dávce) známo celkové skóre MADRS a ve studii SUI3002, nebylo celkové skóre MADRS 2. den (24 hodin po první dávce) známo u 6 subjektů (4 subjekty ve skupině léčené esketaminem a 2 u subjektů ve skupině léčené placebem). U těchto subjektů se předpokládá, že se úroveň deprese vrátila na výchozí hodnoty (tj. úroveň deprese je stejná jako na začátku léčby) a v analýze se dál pracovalo s výchozími celkovými skóre MADRS

‡ Nazálně podávaný esketamin nebo placebo

§ Rozdíl (Spravato + SOC minus placebo nosní sprej + SOC) ve změně průměrné hodnoty získané pomocí metody nejmenších čtverců oproti výchozí hodnotě

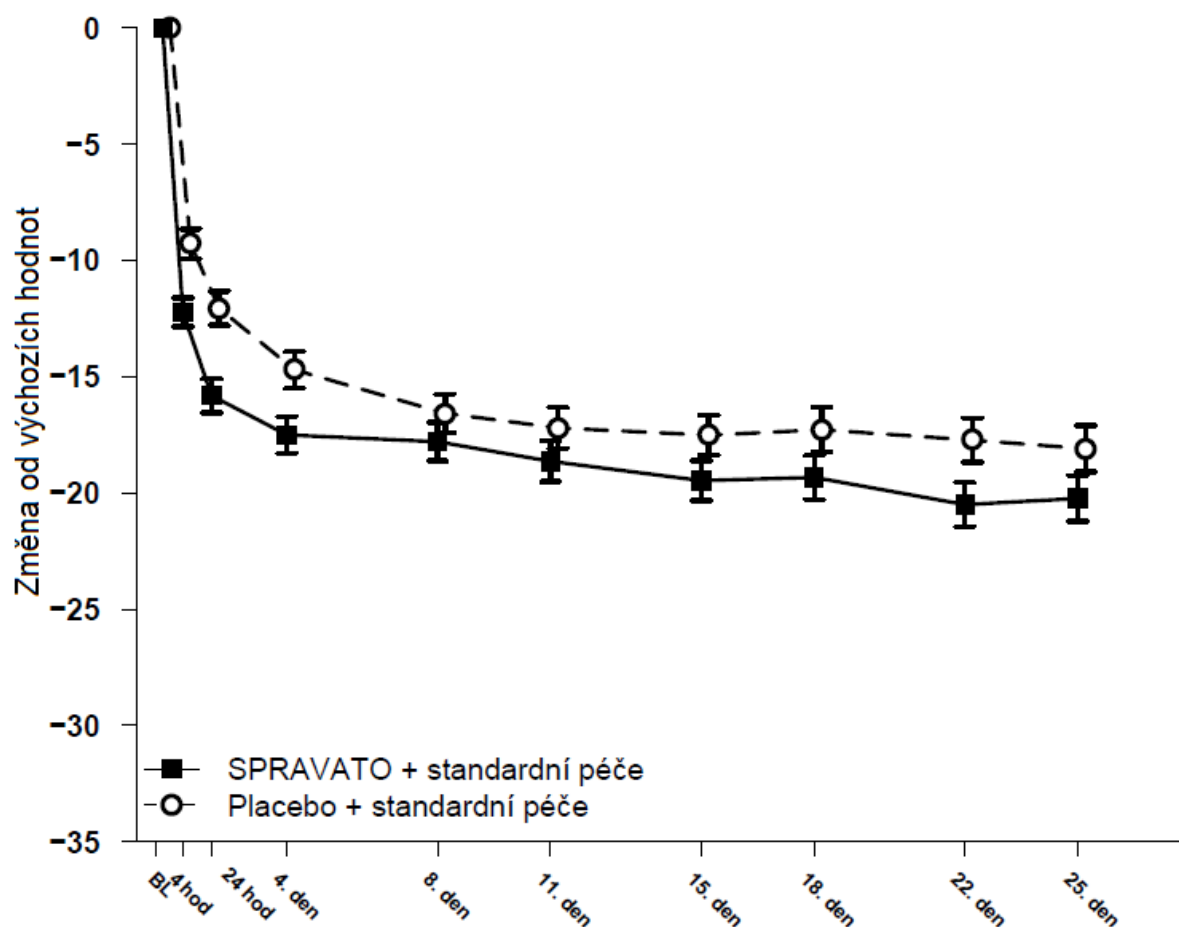
Léčebné skupiny, které byly statisticky významně superiorní vůči placebo v nosním spreji + SOC

Rozdíly v léčbě (95% interval spolehlivosti) vyjádřené jako změna od výchozích hodnot celkového skóre MADRS 2. den (24 hodin po první dávce) mezi přípravkem Spravato + standardní péče (SOC) a placebo + standardní péče (SOC) byly -4,70 (-7,16; -2,24) u subpopulace, u které byl zaznamenán předchozí pokus o sebevraždu (n=284), a -2,34 (-5,59; 0,91) u subpopulace, u které nebyl zaznamenán předchozí pokus o sebevraždu (n=166).

Časový průběh terapeutické odpovědi

Jak ve studii SUI3001, tak ve studii SUI3002 byl rozdíl v léčbě v porovnání s placebem pozorován již po 4 hodinách. Mezi 4. hodinou a 25. dnem, což byl konec léčebné fáze, se jak skupina léčená přípravkem Spravato, tak skupina léčená placebem nadále zlepšovaly; rozdíl mezi skupinami obecně zůstával, ale nezdá se, že by se časem do 25. dne zvyšoval. Obrázek 3 ukazuje časový průběh měřítka primární účinnosti spočívajícího ve změně celkového skóre MADRS za využití sloučených studií SUI3001 a SUI3002.

Obrázek 3: Změna od výchozích hodnot celkového skóre MADRS získaná pomocí metody nejmenších čtverců v průběhu času ve studiích SUI3001 a SUI3002* (sloučené údaje, soubor bezpečnostní analýzy) – ANCOVA BOCF



* Poznámka: v těchto studiích byla u pacientů neschopných snášet dávku 84 mg umožněno po první dávce jednorázové snížení dávky přípravku Spravato na 56 mg. Ke snížení dávkování přípravku Spravato z 84 mg na 56 mg dvakrát týdně došlo u přibližně 16 % pacientů.

Výskyt remise

Ve studiích fáze 3 bylo procento pacientů, kteří dosáhli remise (celkové skóre MADRS ≤ 12 v kterýkoli čas během studie) v každém okamžiku 4týdenní dvojité zaslepené léčebné fáze vyšší ve skupině léčené přípravkem Spravato + standardní péče než ve skupině léčené placebem + standardní péče (SOC) (tabulka 13).

Tabulka 13: Pacienti, kteří dosáhli remise depresivní poruchy; dvojité zaslepená léčebná fáze; úplný soubor k analýze účinnosti

	SUI3001		SUI3002		Sloučené studie (SUI3001 a SUI3002)	
	Placebo + SOC 112	Spravato + SOC 112	Placebo + SOC 113	Spravato + SOC 114	Placebo + SOC 225	Spravato + SOC 226
1. den, 4 hodiny po první dávce Pacienti v remisi depresivní poruchy	9 (8,0 %)	12 (10,7 %)	4 (3,5 %)	12 (10,5 %)	13 (5,8 %)	24 (10,6 %)
2. den, 24 hodiny po první dávce Pacienti v remisi depresivní poruchy	10 (8,9 %)	21 (18,8 %)	12 (10,6 %)	25 (21,9 %)	22 (9,8 %)	46 (20,4 %)
25. den (před dávkou) Pacienti v remisi depresivní poruchy	38 (33,9 %)	46 (41,1 %)	31 (27,4 %)	49 (43,0 %)	69 (30,7 %)	95 (42,0 %)
25. den (4 hodiny po dávce) Pacienti v remisi depresivní poruchy	42 (37,5 %)	60 (53,6 %)	42 (37,2 %)	54 (47,4 %)	84 (37,3 %)	114 (50,4 %)

SOC = standardní péče

Poznámka: remise je založena na celkovém skóre MADRS ≤ 12 . Subjekty, které toto kritérium nesplňovaly nebo před určeným časovým bodem léčbu přerušily z jakéhokoliv důvodu, se za subjekty v remisi nepovažují.

Účinky na sebevražednost

Pacienti v obou léčebných skupinách po 24 hodinách celkově dosahovali zlepšení závažnosti sebevražednosti podle měření pomocí stupnice Clinical Global Impression – Severity of Suicidality - revised (CGI-SS-r), i když mezi léčebnými skupinami nebyl žádný statisticky významný rozdíl.

Dlouhodobá účinnost přípravku Spravato při prevenci sebevraždy nebyla stanovena.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií přípravku Spravato při léčbě depresivní poruchy u jedné nebo více podskupin pediatrické populace (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Průměrná hodnota absolutní biologické dostupnosti 84 mg esketaminu podaného jako nosní sprej je přibližně 48 %.

Esketamin se nosní sliznicí po nosním podání rychle absorbuje a po 28mg dávce jej v plasmě lze změřit do 7 minut. Doba do dosažení maximální plasmatické koncentrace (t_{max}) je obvykle 20 až 40 minut po poslední aplikaci nosního spreje při daném terapeutickém sezení (viz bod 4.2).

Dávkami 28 mg, 56 mg a 84 mg esketaminu nosního spreje bylo dosaženo na dávce závislého zvýšení maximální plasmatické koncentrace (C_{max}) a plochy pod křivkou průběhu plasmatických koncentrací v čase (AUC_{∞}).

Farmakokinetický profil esketaminu je podobný po podání jednorázové dávky a opakovaných dávek, přičemž pokud se esketamin podává dvakrát týdně, k akumulaci v plasmě nedochází.

Distribuce

Průměrná hodnota distribučního objemu v rovnovážném stavu je u intravenózně podaného esketaminu 709 litrů.

Podíl celkové koncentrace esketaminu vázaného na proteiny je v průměru 43 až 45 %. Stupeň vazby esketaminu na plasmatické proteiny není závislý na funkci jater ani ledvin.

Esketamin není substrátem transportérů P-glykoprotein (P-gp; multidrug resistance protein 1), proteinu rezistence na rakovinu prsu (breast cancer resistance protein - BCRP) ani transportéru organického aniontu (organic anion transporter - OATP) 1B1 ani OATP1B3. Esketamin neinhibuje tyto transportéry ani mnohočetný lékový a toxický extruzní transportér 1 a MATE 2-K (multi-drug and toxin extrusion 1 a MATE2-K), ani transportér organického kationtu 2 (organic cation transporter 2 - OCT2), OAT1 ani OAT3.

Biotransformace

Esketamin se rozsáhle metabolizuje v játrech. Primární metabolická cesta esketaminu v lidských jaterních mikrosomech je N-demethylace za tvorby noresketaminu. Hlavními enzymy cytochromu P450 (CYP) odpovědnými za N-demethylaci esketaminu jsou CYP2B6 a CYP3A4. Další enzymy cytochromu P450, včetně CYP2C19 a CYP2C9, přispívají mnohem menší měrou. Noresketamin se následně metabolizuje cestami závislými na cytochromu P450 na další metabolity, z nichž některé podstupují glukuronidaci.

Eliminace

Průměrná clearance esketaminu podaného intravenózně byla přibližně 89 l/hodinu. Poté, co se po nosní aplikaci dosáhne $C_{\max}$, je pokles koncentrací esketaminu v plasmě během prvních několika hodin rychlý a poté postupnější. Průměrná hodnota terminálního poločasu po podání ve formě nosního spreje se obecně pohybovala mezi 7 a 12 hodinami.

Po intravenózním podání radioaktivně značeného esketaminu bylo přibližně 78 % podané radioaktivity zjištěno v moči a 2 % ve stolici. Po perorálním podání radioaktivně značeného esketaminu bylo přibližně 86 % podané radioaktivity zjištěno v moči a 2 % ve stolici. Zjištěná radioaktivita sestávala primárně z metabolitů esketaminu. Při intravenózní a perorální cestě podání bylo do moči jako nezměněné léčivo vyloučeno < 1 % dávky.

Linearita/nelinearita

Expozice esketaminu se od 28 mg do 84 mg zvyšuje s dávkou. Zvýšení hodnot $C_{\max}$ a AUC bylo mezi 28 mg a 56 mg nebo 84 mg nižší, než by odpovídalo dávce, ovšem mezi dávkami 56 mg a 84 mg bylo téměř dávce odpovídající.

Interakce

Vliv jiných léčivých přípravků na esketamin

Inhibitory jaterních enzymů

Předléčba zdravých subjektů perorálním tiklopidinem, což je inhibitor aktivity jaterního CYP2B6, (250 mg dvakrát denně po dobu 9 dní před podáním esketaminu a v den podání esketaminu) neměla na $C_{\max}$ esketaminu podaného jako nosní sprej žádný vliv. AUC_∞ esketaminu se zvýšila o přibližně 29 %. Terminální poločas esketaminu nebyl premedikací tiklopidinem ovlivněn.

Předléčba perorálním klarithromycinem, což je inhibitor aktivity jaterního CYP3A4, (500 mg dvakrát denně po dobu 3 dní před podáním esketaminu a v den podání esketaminu) zvyšuje průměrné hodnoty

$C_{\max}$ a AUC_{∞} nazálně podaného esketaminu o přibližně 11 %, respektive 4 %. Terminální poločas esketaminu nebyl předléčbou klarithromycinem ovlivněn.

Induktory jaterních enzymů

Předléčba perorálním rifampicinem, což je silný induktor aktivity mnoha enzymů jaterního CYP, jako je CYP3A4 a CYP2B6, (600 mg denně po dobu 5 dní před podáním esketaminu) snižovalo průměrné hodnoty $C_{\max}$ a AUC_{∞} esketaminu podaného v nosním spreji přibližně o 17 %, respektive 28 %.

Další přípravky v nosním spreji

Předléčba subjektů s alergickou rinitidou v anamnéze preexponovaných travním pylem oxymetazolinem podaným v nosním spreji (2 vstřiky 0,05% roztoku podaného 1 hodinu před nosním podáním esketaminu) měla na farmakokinetiku esketaminu malý vliv.

Předléčba zdravých subjektů nosním podáním mometason-furoátu (200 µg za den po dobu 2 týdnů, přičemž poslední dávka mometason-furoátu byla podána 1 hodinu před nosním podáním esketaminu) měla na farmakokinetiku esketaminu malý vliv.

Vliv esketaminu na jiné léčivé přípravky

Nosní podávání 84 mg esketaminu dvakrát týdně po dobu 2 týdnů snižovalo průměrné hodnoty plasmatického AUC_{∞} perorálního midazolamu (jedna 6mg dávka), což je substrát jaterního CYP3A4, o přibližně 16 %.

Nosní podávání 84 mg esketaminu dvakrát týdně po dobu 2 týdnů neovlivňovalo průměrné hodnoty plasmatického AUC perorálního bupropionu (jedna 150mg dávka), což je substrát jaterního CYP2B6.

Zvláštní populace

Starší osoby (65 let a starší)

Farmakokinetika esketaminu podaného jako nosní sprej byla porovnávána mezi staršími, ale jinak zdravými subjekty a mladšími zdravými subjekty. Průměrné hodnoty hodnot $C_{\max}$ a AUC_{∞} esketaminu navozené 28mg dávkou byly o 21 %, respektive o 18 % vyšší u starších subjektů (věkové rozmezí 65 až 81 let) v porovnání s mladšími dospělými subjekty (věkové rozmezí 22 až 50 let). Průměrné hodnoty hodnot $C_{\max}$ a AUC_{∞} esketaminu navozené 84mg dávkou byly o 67 %, respektive o 38 % vyšší u starších subjektů (věkové rozmezí 75 až 85 let) v porovnání s mladšími dospělými subjekty (věkové rozmezí 24 až 54 let). Terminální poločas esketaminu byl u starších a mladších dospělých subjektů podobný (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Ve srovnání se subjekty s normální funkcí ledvin (clearance kreatininu [CL_{CR}], 88 až 140 ml/min) byla $C_{\max}$ esketaminu po podání 28mg dávky esketaminu ve formě nosního spreje v průměru o 20 % až 26 % vyšší u subjektů s lehkou (CL_{CR} , 58 až 77 ml/min), středně těžkou (CL_{CR} , 30 až 47 ml/min) nebo těžkou (CL_{CR} , 5 až 28 ml/min, nedialyzovaní) poruchou funkce ledvin. U subjektů s lehkou až těžkou poruchou funkce ledvin byla AUC_{∞} o 13 % až 36 % vyšší.

U pacientů na dialýze nejsou s esketaminem podávaným jako nosní sprej žádné klinické zkušenosti.

Porucha funkce jater

Hodnoty $C_{\max}$ a AUC_{∞} esketaminu navozené 28mg dávkou byly mezi subjekty s poruchou funkce jater Child-Pughovy třídy A (lehká) a zdravými subjekty podobné. Hodnoty $C_{\max}$ a AUC_{∞} esketaminu byly v porovnání se zdravými subjekty u subjektů s poruchou funkce jater Child-Pughovy třídy B (středně těžká) o 8 %, respektive o 103 % vyšší.

U pacientů s poruchou funkce jater Child-Pughovy třídy C (těžká) nejsou s esketaminem podávaným jako nosní sprej žádné klinické zkušenosti (viz body 4.2 a 4.4).

Rasa

Farmakokinetika esketaminu nosního spreje byla porovnávána mezi zdravými asijskými subjekty a bělošskými subjekty. Průměrné hodnoty $C_{\max}$ a AUC_{∞} esketaminu navozených jednorázovou 56mg dávkou esketaminu byly v porovnání s bělochy u čínských subjektů vyšší o přibližně 14 %, respektive o 33 %. V průměru byla v porovnání s bělošskými subjekty u korejských subjektů $C_{\max}$ esketaminu o 10 % nižší a AUC_{∞} esketaminu o 17 % vyšší. Byla provedena populační farmakokinetická analýza, která vedle zdravých japonských subjektů zahrnovala pacienty japonského původu s farmakorezistentní depresí. Na základě této analýzy byly pro podanou dávku plasmatické hodnoty $C_{\max}$ a AUC_{24h} esketaminu u japonských subjektů přibližně o 20 % vyšší než u subjektů jiného než asijského původu. Průměrná hodnota terminálního poločasu esketaminu v plasmě se u asijských subjektů pohybovala od 7,1 do 8,9 hodiny, přičemž u bělošských subjektů byla 6,8 hodiny.

Pohlaví a tělesná hmotnost

Na základě populační farmakokinetické analýzy nebyly ve farmakokinetice esketaminu v nosním spreji ohledně pohlaví a celkové tělesné hmotnosti (> 39 až 170 kg) pozorovány žádné významné rozdíly.

Alergická rinitida

Farmakokinetika jednorázové 56mg dávky esketaminu podané jako nosní sprej byla v porovnání se zdravými subjekty u subjektů s alergickou rinitidou exponovaných travnímu pylu podobná.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu, reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie ketaminu na zvířatech prokázaly vývojovou neurotoxicitu. Potenciál esketaminu k neurotoickým účinkům na vyvíjející se plody nelze vyloučit (viz bod 4.6).

Genotoxicita

Esketamin nebyl v Amesově testu s metabolickou aktivací ani bez ní mutagenní. Genotoxické účinky esketaminu byly pozorovány ve screeningovém *in vitro* mikronukleárním testu za přítomnosti metabolické aktivace. Intravenózně podaný esketamin byl však prost genotoxických vlastností v *in vivo* mikronukleárním testu na kostní dřeni u potkanů a *in vivo* kometovém stanovení na potkaních jaterních buňkách.

Reprodukční toxicita

Ve studii embryofetální vývojové toxicity nazálně podávaného ketaminu u potkanů nebylo za přítomnosti toxicity pro matku při dávkách vedoucích k expozici až 6krát vyšší, než je expozice u člověka na základě hodnot AUC, potomstvo nepříznivě ovlivněno. Ve studii embryofetální vývojové toxicity nazálně podávaného ketaminu u králíků byly při dávkách toxických pro matku pozorovány malformace skeletu, přičemž byla snížena hmotnost plodu. Expozice u králíků byla na základě hodnot AUC v oblasti expozice u člověka.

Publikované studie na zvířatech (včetně primátů) v dávkách vedoucích k lehké až střední anestezii prokazují, že používání anestetik během období rychlého růstu mozku nebo synaptogeneze vede ve vyvíjejícím se mozku k buněčným ztrátám, což může být spojeno s prodlouženými kognitivními deficity. Klinický význam těchto neklinických zjištění není znám.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát kyseliny citronové

Dinatrium-edetát
Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička ze skla třídy I se zátkou z chlorbutylové pryže. Naplněná a zazátkovaná lahvička se vkládá do manuálně aktivovaného aplikátoru nosního spreje. Aplikátor podává dva vstříky.

V každém balení je aplikátor jednotlivě zabalen v uzavřeném blistru.

Velikosti balení po 1, 2, 3 nebo 6 aplikátorech nosního spreje a ve vícečetných baleních obsahující 12 (4 balení po 3) nebo 24 (8 balení po 3) aplikátory nosního spreje.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/19/1410/001 (1 obal na sprej)
EU/1/19/1410/002 (2 obaly na sprej)
EU/1/19/1410/003 (3 obaly na sprej)
EU/1/19/1410/004 (6 obalů na sprej)
EU/1/19/1410/005 (24 obaly na sprej)
EU/1/19/1410/006 (12 obalů na sprej)

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. prosince 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgie

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na zvláštní lékařský předpis a lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
 - při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).
- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku na trh každého členského státu musí držitel rozhodnutí o registraci odsouhlasit s příslušnou národní regulační agenturou obsah a formát **edukačních materiálů a programu kontrolovaného přístupu (controlled access programme, CAP)** pro přípravek Spravato, včetně komunikačních médií, způsobu distribuce a všech dalších aspektů tohoto programu.

MAH zajistí, že v každém členském státě, kde je přípravek Spravato uveden na trh, je zaveden program kontrolovaného přístupu, s cílem zabránit/minimalizovat významné identifikované riziko zneužívání léčiva.

Přípravek Spravato je určen k samostatnému podávání pacientem pod přímým dohledem zdravotnického pracovníka a má být vydáván zdravotnickým zařízením, ve kterém se podává, jak bude odsouhlaseno na úrovni členského státu na základě místních požadavků a/nebo místních zdravotnických systémů. Pokud je podání přípravku určeno pro ambulantní pacienty, pak má být vyhrazeno pouze pro prostředí, kde bude pacient příslušným způsobem sledován.

Přípravek Spravato může indukovat přechodnou sedaci, disociativní poruchy a poruchy vnímání a/nebo zvýšení krevního tlaku. Pacienti proto musí být během každého podání léčby a po jeho

skončení sledování zdravotnickým pracovníkem, aby bylo možno stanovit, kdy je pacient klinicky stabilní a schopen opustit zdravotnické zařízení. Pacientům s klinicky významným nebo nestabilním kardiovaskulárním či respiračním onemocněním musí být přípravek Spravato podáván v zařízení, ve kterém je k dispozici příslušné resuscitační vybavení a zdravotničtí pracovníci jsou proškoleni v kardiopulmonální resuscitaci.

Zdravotnickým pracovníkům by měly být poskytnuty následující edukační materiály (a mělo by být zaznamenáno jejich převzetí):

- **Pokyny pro zdravotnického pracovníka**; zaměřené na řešení rizika přechodných disociativních stavů a poruch vnímání, zneužívání léčiva, poruch vědomí a zvýšení krevního tlaku by měly zahrnovat odpovídající odkazy na bezpečnost pacienta a zdůraznit, že:
 - všichni pacienti musí být po podání přípravku Spravato sledováni, dokud nejsou považováni za klinicky stabilní, aby mohli opustit zdravotnické zařízení;
 - pacientům s klinicky významným nebo nestabilním kardiovaskulárním nebo respiračním onemocněním by měl být přípravek Spravato podáván v zařízení, ve kterém je k dispozici příslušné resuscitační vybavení a personál proškolený v kardiopulmonální resuscitaci;
 - kvůli potenciálnímu riziku srdečních nežádoucích příhod by měl být před podáním přípravku Spravato a po něm pečlivě sledován krevní tlak pacienta.
- „Kontrolní seznam pro zdravotnického pracovníka“ (přiložen k Pokynům pro zdravotnického pracovníka): cílem tohoto edukačního materiálu je pomoci zdravotnickým pracovníkům při vyhodnocení, kdy je pacient po podání přípravku Spravato považován za stabilního a schopného bezpečně opustit kliniku/zařízení, kde byl přípravek Spravato podán.

Pacientům by měly být poskytnuty následující edukační materiály:

- **Příručka pro pacienty**; zaměřené na řešení rizika přechodných disociativních stavů a poruch vnímání, zneužívání léčiva, poruch vědomí a zvýšení krevního tlaku. Cílem tohoto edukačního materiálu je zaměřit se na:
 - které nežádoucí účinky lze po podání přípravku Spravato očekávat a jak je minimalizovat;
 - rizikové faktory/skupiny/známky zneužívání a závislosti, které by měly být pravidelně vyhodnocovány a sledovány;
 - postup nosního podání přípravku Spravato, včetně přípravy (lačnění 2 hodiny, nepít 30 minut) a sledování pacienta;

Příručka pro pacienty je rovněž zaměřena na zvýšení obezřetnosti ohledně:

- kroků při samostatném podání přípravku Spravato pacientem pod přímým dohledem zdravotnického pracovníka;
- sledování krevního tlaku před podáním přípravku Spravato a po něm;
- požadavků na zdravotnický dohled a sledování pacienta po podání dávky, dokud zdravotnický pracovník nepotvrdí, že pacient je klinicky stabilní a schopen opustit kliniku/zařízení, kde byl přípravek Spravato podán;
- vlivu přípravku Spravato na schopnost pacienta řídit nebo obsluhovat stroje.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

PAPÍROVÁ KRABÍČKA na 1 a 6 aplikátorů k podání nosního spreje

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Spravato 28 mg nosní sprej, roztok
esketaminum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden aplikátor k podání nosního spreje obsahuje esketamini hydrochloridum odpovídající
esketaminum 28 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: monohydrát kyseliny citronové, dinatrium-edetát, hydroxid sodný, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Nosní sprej, roztok

1 aplikátor k podání nosního spreje
6 aplikátorů k podání nosního spreje

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Nosní podání
Před použitím neprovádějte přípravný ani testovací vstřík.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/19/1410/001 (1 obal na sprej)
EU/1/19/1410/004 (6 obalů na sprej)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

spravato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

PAPÍROVÁ KRABÍČKA na 2 a 3 aplikátory k podání nosního spreje

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Spravato 28 mg nosní sprej, roztok
esketaminum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden aplikátor k podání nosního spreje obsahuje esketamini hydrochloridum odpovídající
esketaminum 28 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: monohydrát kyseliny citronové, dinatrium-edetát, hydroxid sodný, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Nosní sprej, roztok

2 aplikátory k podání nosního spreje

3 aplikátory k podání nosního spreje

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

nosní podání

Před použitím neprovádějte přípravný ani testovací vstřík.

56 mg balení = 2 aplikátory k podání nosního spreje

84 mg balení = 3 aplikátory k podání nosního spreje

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/19/1410/002 (2 obaly na sprej)
EU/1/19/1410/003 (3 obaly na sprej)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRILLOVĚ PÍSMU

spravato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Spravato 28 mg nosní sprej, roztok
esketaminum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Janssen-Cilag International NV

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**NOSNÍ SPREJ/ŠTÍTEK APLIKÁTORU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Spravato 28 mg nosní sprej, roztok
esketaminum
nosní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

28 mg

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

PAPÍROVÁ KRABÍČKA (na 3 aplikátory k podání nosního spreje) JAKO VNITŘNÍ OBAL/SOUČÁST VÍCEČETNÉHO BALENÍ (BEZ BLUE-BOXU)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Spravato 28 mg nosní sprej, roztok
esketaminum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden aplikátor k podání nosního spreje obsahuje esketamini hydrochloridum odpovídající esketaminum 28 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: monohydrát kyseliny citronové, dinatrium-edetát, hydroxid sodný, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Nosní sprej, roztok

3 aplikátory k podání nosního spreje
Součást vícečetného balení, samostatně neprodejné

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
nosní podání
Před použitím neprovádějte přípravný ani testovací vstřík.

84mg balení = 3 aplikátory k podání nosního spreje

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRILLOVĚ PÍSMU

spravato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

PAPÍROVÁ KRABÍČKA PRO VÍCEČETNÁ BALENÍ OBSAHUJÍCÍ 12 APLIKÁTORŮ K PODÁNÍ NOSNÍHO SPREJE (4 balení po 3 aplikátorech nosního spreje) nebo 24 APLIKÁTORY K PODÁNÍ NOSNÍHO SPREJE (8 balení po 3 aplikátorech nosního spreje) S BLUE-BOXEM

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Spravato 28 mg nosní sprej, roztok
esketaminum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden aplikátor k podání nosního spreje obsahuje esketamini hydrochloridum odpovídající esketaminum 28 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: monohydrát kyseliny citronové, dinatrium-edetát, hydroxid sodný, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Nosní sprej, roztok

Vícečetné balení: 24 (8 balení po 3) aplikátory k podání nosního spreje
Vícečetné balení: 12 (4 balení po 3) aplikátorů k podání nosního spreje

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
nosní podání
Před použitím neprovádějte přípravný ani testovací vstřík.

84mg balení = 3 aplikátory k podání nosního spreje

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDONÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/19/1410/005 (8 balení, každé obsahuje 3 obaly na sprej)
EU/1/19/1410/006 (4 balení, každé obsahuje 3 obaly na sprej)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRILLOVÉ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Spravato 28 mg nosní sprej, roztok esketaminum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Spravato a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Spravato používat
3. Jak se přípravek Spravato používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Spravato uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Spravato a k čemu se používá

Co je přípravek Spravato

Přípravek Spravato obsahuje léčivou látku esketamin. Ta patří do skupiny léčiv nazývaných antidepresiva a přípravek je Vám podáván k léčbě deprese.

K čemu se přípravek Spravato používá

Přípravek Spravato se používá u dospělých k snížení příznaků deprese, jako je pocit smutku, úzkosti nebo bezcennosti, potíže se spánkem, změny chuti k jídlu, ztráta zájmu o oblíbené činnosti, pocit zpomalenosti. Podává se spolu s dalším antidepresivem, pokud jste vyzkoušel(a) nejméně 2 jiná antidepresiva, ale ta Vám nepomohla.

Přípravek Spravato se rovněž používá u dospělých k rychlému omezení příznaků deprese v situaci, která vyžaduje okamžitou léčbu (rovněž známa jako psychiatrický akutní stav).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Spravato používat

Nepoužívejte přípravek Spravato

- jestliže jste alergický(á) na esketamin, podobný lék nazývaný ketamin používaný k anestezii (znecitlivění) nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- pokud se u Vás někdy v minulosti vyskytla jistá onemocnění, jako je:
 - aneurysma (výduť, zeslabené místo v cévní stěně, kde se céva rozšiřuje nebo vybouluje)
 - krvácení do mozku
- pokud jste v nedávné době měl(a) srdeční příhodu (během 6 týdnů)
To proto, že přípravek Spravato může vyvolat dočasné zvýšení krevního tlaku, což by při těchto stavech mohlo vést k závažným komplikacím.

Pokud se Vás něco z výše uvedeného týká, přípravek Spravato nepoužívejte. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se před tím, než přípravek Spravato použijete, se svým lékařem – ten rozhodne, zda tento přípravek můžete použít či nikoli.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Spravato, se poraďte se svým lékařem, pokud:

- máte problém se srdcem, který není dobře zaléčen, jako je: slabý průtok krve srdečními cévami, často spojený s bolestí na hrudi (jako je „angina pectoris“), vysoký krevní tlak, onemocnění srdeční chlopně nebo srdeční selhání
- jste někdy měl(a) problémy se zásobováním mozku krví (jako je cévní mozková příhoda)
- jste někdy měl(a) problémy se zneužíváním drog – léků na předpis nebo nelegálních drog
- jste někdy měl(a) stav nazývaný psychóza – kdy věříte věcem, které nejsou pravda („bludy“) nebo vidíte, cítíte nebo slyšíte věci, které neexistují (halucinace)
- jste někdy měl(a) stav nazývaný bipolární porucha nebo příznaky mánie – kdy jste nadměrně aktivní nebo nadměrně vzrušený(á)
- jste někdy měl(a) zvýšenou činnost štítné žlázy, která není řádně léčena (hypertyreóza)
- jste někdy měl(a) problémy s plícemi vedoucí k dýchacím obtížím (plicní nedostatečnost), včetně chronického obstrukčního plicního onemocnění (CHOPN)
- máte spánkovou apnoe (zástava dechu ve spánku) a trpíte extrémní nadváhou
- jste někdy měl(a) pomalý nebo zrychlený tep způsobující dušnost, bušení srdce nebo nepříjemné pocity na hrudi, pocit točení hlavy nebo mdloby
- jste někdy utrpěl(a) závažný úraz hlavy nebo měl(a) závažné problémy postihující mozek, zejména takové, které jsou spojeny se zvýšeným tlakem v mozku
- máte závažné problémy s játry.

Pokud se Vás něco z výše uvedeného týká (nebo si nejste jistý(á)), poraďte se před tím, než přípravek Spravato použijete, se svým lékařem. Lékař rozhodne, zda tento přípravek máte používat.

Zhoršení deprese

Svého lékaře ihned informujte nebo jděte do nejbližší nemocnice, pokud kdykoli budete mít myšlenky na sebepoškození nebo sebevraždu.

Pokud máte deprese, může být užitečné, pokud si promluvíte s příbuzným nebo blízkým přítelem a zeptáte se jich, zda si nemyslí, že se Vaše deprese zhoršuje nebo zda u nich Vaše chování nevyvolává obavy. Můžete je požádat, aby si přečetli tuto příbalovou informaci.

Krevní tlak

Přípravek Spravato může po použití na asi 1 až 2 hodiny zvýšit krevní tlak, proto Vám bude před tím, než přípravek Spravato použijete, a po jeho použití měřen krevní tlak.

Pokud máte před použitím tohoto přípravku vysoký krevní tlak, lékař rozhodne, zda se přípravek použije nebo vyčká do jeho poklesu. Pokud Vám krevní tlak po použití tohoto léku stoupne a zůstane zvýšený více než několik hodin, může být potřeba provést některé další testy.

Tento přípravek může po použití dávky vyvolat dočasné zvýšení krevního tlaku. Krevní tlak Vám bude kontrolován před použitím tohoto přípravku a po jeho použití. Pokud Vás po použití tohoto přípravku postihnou bolesti na hrudi, dušnost, náhlé silné bolesti hlavy, změny vidění nebo záchvaty (křeče), ihned to sdělte zdravotnickému pracovníkovi.

Pokud Vás během používání přípravku Spravato postihne něco z níže uvedeného, sdělte to svému lékaři

- potíže s pozorností, úsudkem a myšlením (viz také část „Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů“ a „Možné nežádoucí účinky“). Během používání tohoto přípravku a po jeho použití lékař zkontroluje Váš stav a rozhodne, jak dlouho Vás bude sledovat.
- ospalost (útlum), mdloby, závrať, pocit otáčení, úzkost nebo pocit odpojení od sebe sama, svých myšlenek, pocitů, prostoru a času (disociace), potíže s dechem (útlum dechu). Pokud se nedokážete udržet ve stavu bdělosti nebo pokud máte pocit na omdlení, sdělte to ihned zdravotnickému pracovníkovi.
- bolest při močení nebo zpozorovaná krev v moči – může jít o známky problémů s močovým měchýřem. Ty se mohou objevit při dlouhodobém používání vysokých dávek podobného léku (nazývaného ketamin).

Pokud Vás během používání přípravku Spravato postihne něco z výše uvedeného, poraďte se se svým lékařem.

Starší osoby (> 65 let)

Pokud jste starší osoba (> 65 let), budete pečlivě sledován(a), protože je u Vás vyšší riziko pádu, až se po ošetření začnete pohybovat.

Děti a dospívající

Tento přípravek nedávejte dětem a dospívajícím do 18 let. To je proto, že přípravek Spravato nebyl u deprese rezistentní k léčbě u této věkové skupiny studován.

Další léčivé přípravky a přípravek Spravato

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Používání přípravku Spravato s určitými přípravky může způsobit nežádoucí účinky. Svého lékaře informujte, zvláště pokud užíváte:

- přípravky používané k léčbě nervových poruch nebo silných bolestí (například benzodiazepiny, opioidy) nebo přípravky nebo nápoje obsahující alkohol
- stimulancia (povzbuzující přípravky) používaná při stavech jako je narkolepsie (náhlé upadnutí do spánku během dne) nebo léky na ADHD (porucha pozornosti s hyperaktivitou) (například amfetaminy, methylfenidát, modafinil, armodafinil)
- přípravky, které mohou zvyšovat krevní tlak, jako jsou hormony štítné žlázy, přípravky k léčbě astmatu, jako jsou deriváty xanthinu, přípravky na poporodní krvácení (ergometrin) a přípravky na srdce, jako je argipresin.
- přípravky k léčbě deprese nebo Parkinsonovy nemoci známé jako inhibitory monoaminoxidázy (MAO) (například tranylecypromin, selegilin, fenelzin).

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Antikoncepce

Pokud jste schopná otěhotnět, musíte během léčby používat vysoce účinnou antikoncepci. O vhodné antikoncepci se poraďte se svým lékařem.

Těhotenství

Pokud jste těhotná, přípravek Spravato nepoužívejte.

Pokud otěhotníte během léčby přípravkem Spravato, ihned se poraďte se svým lékařem – aby mohl rozhodnout, zda ukončí léčbu, a abyste se dověděla o jiných možnostech léčby.

Kojení

Pokud kojíte, přípravek Spravato nepoužívejte. Pokud kojíte, poraďte se před tím, než přípravek Spravato použijete, se svým lékařem. Lékař s Vámi probere, zda ukončíte kojení nebo léčbu tímto přípravkem. Lékař vezme v úvahu přínos kojení pro Vás a dítě a přínos léčby pro Vás.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Spravato může vést k ospalosti, závratí a dalším nežádoucím účinkům, které mohou dočasně ovlivnit schopnost řídit dopravní prostředky nebo obsluhovat stroje a provádět činnosti, které vyžadují plnou bdělost. Po léčbě tímto přípravkem tyto činnosti nevykonávejte, dokud se na druhý den řádně nevyspíte.

3. Jak se přípravek Spravato užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Přípravek Spravato nosní sprej si podáte sám (sama) – pod dohledem lékaře nebo jiného zdravotnického pracovníka ve zdravotnickém zařízení, jako je ordinace nebo klinika.

Lékař nebo jiný zdravotnický pracovník Vám ukáže, jak aplikátor s nosním sprejem používat (**viz také Návod k použití**).

Jaké množství používat

Lékař určí, zda potřebujete 1, 2 nebo 3 aplikátory s nosním sprejem a jak často si máte pro přípravek do ordinace nebo na kliniku chodit.

- Jeden aplikátor s nosním sprejem obsahuje 2 vstřiky (jeden vstřík do jedné nosní dírky)
- Přípravek Spravato se první 4 týdny používá dvakrát týdně

Pokud Vaše léčba pokračuje:

- Přípravek Spravato se obvykle používá jednou týdně po dobu následujících 4 týdnů
Poté se přípravek Spravato obvykle používá jednou týdně nebo jednou za 2 týdny.

Během používání tohoto přípravku a poté Vás lékař zkontroluje a rozhodne, jak dlouho budete sledován(a).

Jídlo a pití

U některých pacientů používajících přípravek Spravato se může vyskytnout pocit na zvracení nebo zvracení. Měl(a) byste se vyhnout konzumaci jídla 2 hodiny před léčbou a neměl(a) byste pít tekutiny 30 minut před použitím tohoto přípravku.

Nosní spreje

Pokud potřebujete steroidní nebo dekongesční (k snížení překrvení nosní sliznice) přípravky ve formě nosního spreje, nepoužívejte je v průběhu jedné hodiny před léčbou přípravkem Spravato.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Spravato než jste měl(a)

Přípravek budete používat pod dohledem lékaře v ordinaci nebo na klinice. Proto není pravděpodobné, že byste jej použil(a) příliš mnoho.

Pokud použijete příliš mnoho přípravku Spravato, mohou se u Vás s větší pravděpodobností vyskytnout nežádoucí účinky (viz „Možné nežádoucí účinky“).

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Spravato

Je důležité, abyste určitě chodil(a) na plánovaná sezení, aby byl tento přípravek u Vás účinný.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud zaznamenáte některý z následujících nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- pocit odpojení od sebe sama, svých myšlenek, pocitů a věcí kolem Vás
- pocit točení hlavy
- bolest hlavy
- pocit ospalosti
- změna vnímání chutí

- snížené pocity nebo citlivost, včetně oblasti okolo úst
- pocit otáčení (závat)
- zvracení
- pocit na zvracení
- zvýšený krevní tlak

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- pocit úzkosti
- pocit mimořádného štěstí („euforie“)
- pocit zmatenosti
- pocit odtržení od reality
- pocit podrážděnosti
- vidění, vnímání, slyšení nebo cítění věcí, které nejsou přítomny (halucinace)
- pocit neklidu
- zrak, sluch nebo hmat jsou určitým způsobem podvedeny (věci nejsou takové, jaké se zdají být)
- panické ataky
- změna vnímání času
- neobvyklé pocity v ústech (jako je mravenčení nebo brnění)
- svalový třes
- problémy s myšlením
- silný pocit ospalosti s nedostatkem energie
- potíže s mluvením
- potíže se soustředěním
- rozmazané vidění
- trvalé zvonění v uších (ušní šelest)
- zvýšená citlivost na hluk nebo zvuky
- zrychlený tep
- vysoký krevní tlak
- nepříjemné pocity v nose
- podrážděné hrdlo
- bolesti v hrdle
- pocit sucha v nose včetně suchých strupů v nose
- svědění nosu
- snížení citlivosti v ústech
- sucho v ústech
- nadměrné pocení
- častá potřeba močení
- bolest při močení
- naléhavé nutkání na močení
- abnormální pocity
- pocit opilosti
- pocit slabosti
- pláč
- pocit změny tělesné teploty

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- zpomalené myšlení, řeč a tělesné pohyby
- emoční tíseň
- nepříjemné pocity nebo pocity napětí
- rychlé, nekontrolovatelné pohyby očí
- hyperaktivita
- zvýšená tvorba slin
- studený pot
- problémy s chůzí
- nízký krevní tlak

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob)

- potíže s dýcháním (útlum dýchání)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Spravato uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a štítku. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Spravato obsahuje

Léčivou látkou je esketaminum.

Jeden aplikátor s nosním sprejem obsahuje esketamini hydrochloridum odpovídající esketaminum 28 mg.

Pomocnými látkami jsou:

Monohydrát kyseliny citronové

Dinatrium-edetát

Hydroxid sodný (k úpravě pH)

Voda pro injekci

Jak přípravek Spravato vypadá a co obsahuje toto balení

Spravato je roztok pro nosní sprej. Tento přípravek je čirý, bezbarvý roztok dodávaný v jednorázovém aplikátoru k podání nosního spreje.

Přípravek Spravato je k dispozici ve velikostech balení obsahujících 1, 2, 3 nebo 6 aplikátorů k podání nosního spreje a ve vícečetných baleních obsahujících 12 (4 balení po 3) nebo 24 (8 balení po 3) aplikátory nosního spreje.

Každý aplikátor k podání nosního spreje je individuálně zabalen v uzavřeném blistru.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgie

Výrobce

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Návod k použití

SPRAVATO (esketaminum) Aplikátor k podání nosního spreje



28 mg v jednom aplikátoru

Jeden aplikátor s nosním sprejem dodává
28 mg esketaminu ve dvou vstřicích.

Důležité upozornění

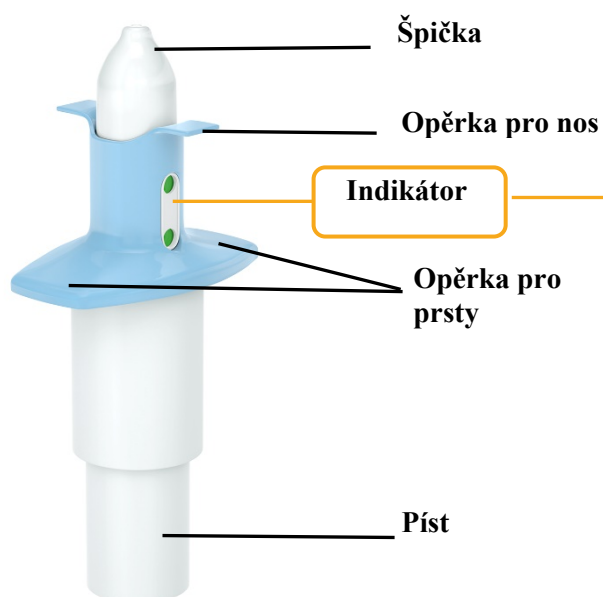
Tento aplikátor je určen k podání pacientem **pod dohledem zdravotnického pracovníka**. Před proškolením a dohlížením na pacienta si prosím přečtete celý tento Návod k použití.



Potřebujete pomoci?

Pokud chcete získat další pomoc nebo se chcete podělit se svými zkušenostmi, nahlédněte do příbalové informace, kde je kontakt na místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

Aplikátor nosního spreje

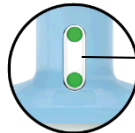


Jeden aplikátor nosního spreje určený k podání 28 mg esketaminu ve dvou vstřicích.

Indikátor

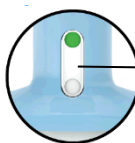
Jeden aplikátor obsahuje 2 vstříky (1 vstřík do jedné nosní dírky)

2 zelené tečky (podáno 0 mg)



Aplikátor je plný

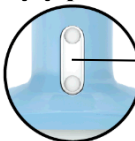
1 zelená tečka



Byl podán jeden vstřík

Žádná zelená tečka

Byly podány 2 vstříky (28 mg)



Aplikátor je prázdný

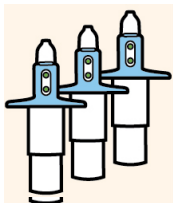
1. krok

Příprava

Pouze před prvním aplikátorem:



Poučte pacienta, aby se vysmrkal **pouze před použitím prvního aplikátoru**.



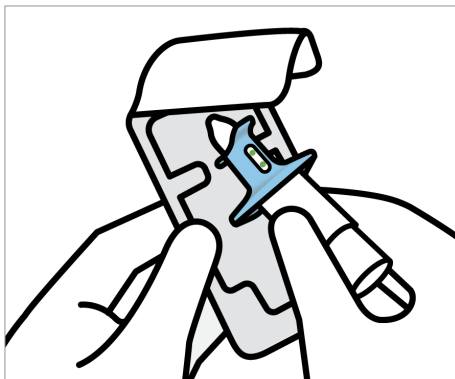
Zkontrolujte, že máte potřebný počet aplikátorů.

28 mg = 1 aplikátor

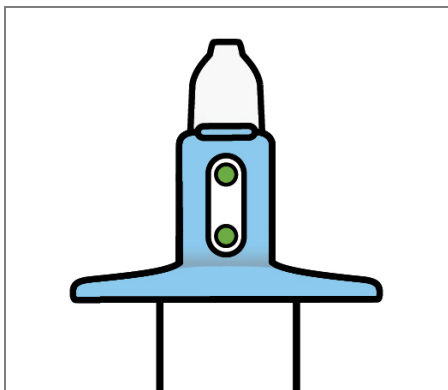
56 mg = 2 aplikátory

84 mg = 3 aplikátory

2. krok Příprava aplikátoru

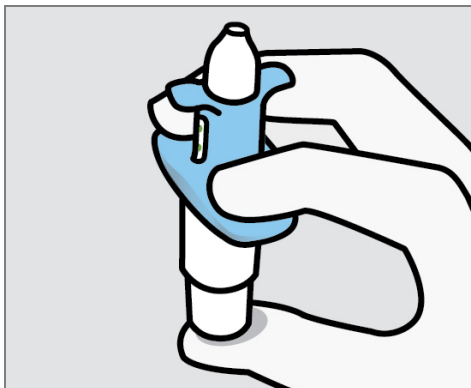


- Zkontrolujte datum použitelnosti („EXP“). Pokud je aplikátor prošlý, obstarejte nový.
- Sloupněte blistr a vyjměte aplikátor.



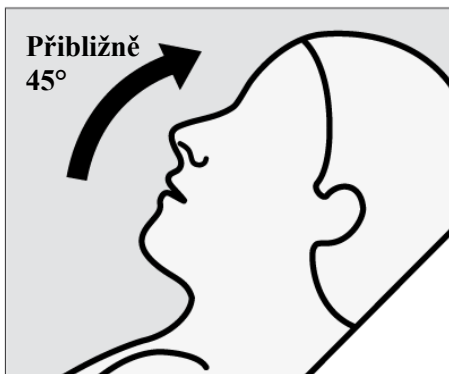
- **Aplikátorem neprovádějte přípravný vstřík.** Vedlo by to ke ztrátě přípravku.
- Zkontrolujte, zda ukazatel ukazuje **2 zelené tečky**. Pokud ne, aplikátor zlikvidujte a obstarejte nový.
- Aplikátor předejte pacientovi.

3. krok **Příprava pacienta**



Pacienta poučte, aby:

- aplikátor držel podle obrázku tak, že palec bude lehce položen na pístu.
- píst **nestlačoval**.

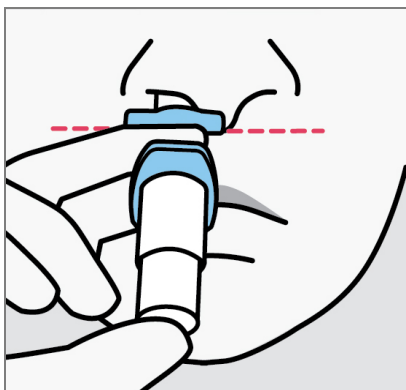


Pacienta poučte, aby:

- měl během podávání přípravku zakloněnou hlavu o přibližně **45 stupňů**, aby se lék udržel v nose.

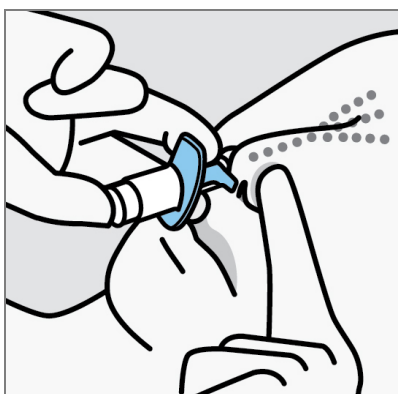
4. krok

Pacient vstříkne jednou do každé nosní dírky



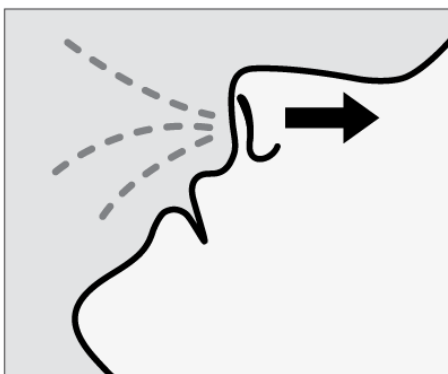
Pacienta poučte, aby:

- vložil špičku přímo do **první dírky**.
- Opěrka pro nos se má dotýkat **kůže mezi nosními dírkami**.



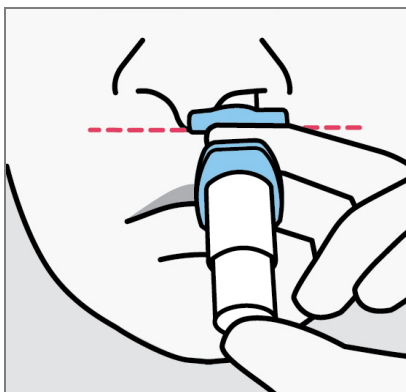
Pacienta poučte, aby:

- uzavřel druhou nosní díрку.
- **vdechoval nosem** a současně stlačoval píst až na doraz.



Pacienta poučte, aby:

- po vstříku **lehce popotahoval**, aby se lék udržel v nose.

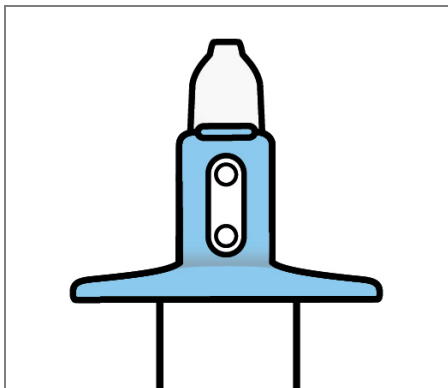


Pacienta poučte, aby:

- si vyměnil ruce a vložil **špičku** do **druhé nosní dírky**.
- k podání druhého vstříku opakoval 4. krok.

5. krok

Potvrzení podání a odpočinek



- Aplikátor odeberte od pacienta.
- Zkontrolujte, že indikátor neukazuje **žádné zelené tečky**. Pokud zelenou tečku vidíte, nechejte pacienta, aby si do druhé nosní dírky vstříkl znovu.
- Znovu zkontrolujte indikátor, abyste se přesvědčil(a), že je aplikátor prázdný.



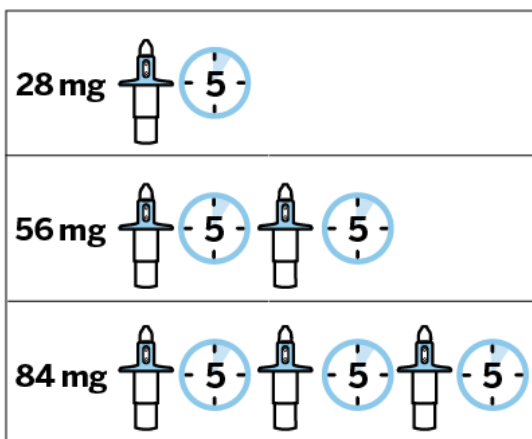
Pacienta poučte, aby:

- odpočíval v pohodlné poloze (nejlépe v polosedě) **po dobu 5 minut po každém aplikátoru**.
- pokud vykápně tekutina, lehce si na nos poklepal kapesníkem.

Nesmrkat.



Další aplikátor (pokud je potřeba)



- pokud je potřeba více než jeden aplikátor, **opakujte kroky 2-5.**

DŮLEŽITÉ: Zajistěte, aby pacient po každém aplikátoru vyčkal 5 minut, aby se přípravek mohl vstřebat.

Likvidace

Aplikátor(y) zlikvidujte v souladu s místními požadavky.

Revidováno: {měsíc RRRR}