

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Spravato 28 mg спрей за нос, разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяко устройство със спрей за нос съдържа ескетамин хидрохлорид (esketamine hydrochloride), съответстващ на 28 mg ескетамин.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Спрей за нос, разтвор.
Прозрачен, безцветен, воден разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Spravato в комбинация със SSRI или SNRI е показан при възрастни с резистентно на лечение голямо депресивно разстройство (ГДР), които не са се повлияли от поне две различни лечения с антидепресанти при сегашния умерено тежък до тежък депресивен епизод (вж. точка 5.1).

Spravato, приложен едновременно с перорална антидепресантна терапия, е показан при възрастни пациенти с умерено тежък до тежък епизод на ГДР за остро краткосрочно лечение за бързо намаляване на депресивните симптоми, които според клиничната преценка представляват спешно психиатрично състояние.

Вижте точка 5.1 за описание на изследваната популация.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Решението за предписване на Spravato трябва да се определи от психиатър.

Spravato е предназначен за самостоятелно приложение от пациента под прякото наблюдение на медицински специалист.

Една сесия на лечение се състои от назално приложение на Spravato и период на наблюдение след приложението. Както приложението, така и наблюдението след приложението трябва да се провеждат в подходящи клинични условия.

Оценка преди лечение

Преди приложението на Spravato трябва да се измери кръвното налягане.

Ако изходното кръвно налягане е повишено, трябва да се вземат предвид рисковете от краткотрайно повишаване на кръвното налягане и ползата от лечението със Spravato (вж.

точка 4.4). Spravato не трябва да се прилага, ако повишаването на кръвното налягане или на втречерепното налягане представлява сериозен риск (вж. точка 4.3).

Пациентите с клинично значими или нестабилни сърдечносъдови или дихателни заболявания изискват допълнителни предпазни мерки. При тези пациенти Spravato трябва да се прилага в условия, където има на разположение подходяща реанимационна апаратура и медицински специалисти, обучени да провеждат кардиопулмонална реанимация (вж. точка 4.4).

Наблюдение след приложението

След приложение на Spravato, кръвното налягане трябва се измери отново след приблизително 40 минути и впоследствие според клиничната необходимост (вж. точка 4.4).

Поради възможността за седация, дисоциативно разстройство и повишено артериално налягане, пациентите трябва да се наблюдават от медицински специалист, докато пациентът бъде оценен като клинично стабилен и готов да напусне лечебното заведение (вж. точка 4.4).

Дозировка

Резистентно на лечение голямо депресивно разстройство

Препоръките за прилагане на Spravato за лечение на голямо депресивно разстройство са представени в Таблица 1 и Таблица 2 (възрастни ≥ 65 години). Препоръчва се през поддържащата фаза да се запази дозата, която пациентът е получил в края на индукционната фаза. Корекции на дозата трябва да се правят въз основа на ефикасността и поносимостта към предшестващата доза. По време на поддържащата фаза прилагането на Spravato трябва да се индивидуализира до най-ниската честота, с която се поддържа ремисия/отговор.

Таблица 1: Препоръчителна дозировка на Spravato при възрастни <65 години с резистентно на лечение голямо депресивно разстройство	
Индукционна фаза	Поддържаща фаза
<p>Седмици 1-4: Начална доза ден 1: 56 mg</p> <p>Последващи дози: 56 mg или 84 mg два пъти седмично</p>	<p>Седмици 5-8: 56 mg или 84 mg веднъж седмично</p> <p>От Седмица 9: 56 mg или 84 mg на всеки 2 седмици или веднъж седмично</p>
<p>Данните за терапевтичната полза трябва да се оценяват в края на индукционната фаза, за да се определи нуждата от поддържащо лечение.</p>	<p>Необходимостта от поддържащо лечение трябва да се преразглежда периодично.</p>

Таблица 2: Препоръчителна дозировка на Spravato при възрастни ≥ 65 години с резистентно на лечение голямо депресивно разстройство	
Индукционна фаза	Поддържаща фаза
<p>Седмици 1-4: Начална доза ден 1: 28 mg</p> <p>Последващи дози: 28 mg, 56 mg или 84 mg два пъти седмично, всички промени на дозата трябва да се правят на стъпки от 28 mg</p>	<p>Седмици 5-8: 28 mg, 56 mg или 84 mg веднъж седмично, всички промени на дозата трябва да се правят на стъпки от 28 mg</p> <p>От Седмица 9: 28 mg, 56 mg или 84 mg на всеки 2 седмици или веднъж седмично, всички промени на дозата трябва да се правят на стъпки от 28 mg</p>
<p>Данните за терапевтичната полза трябва да се оценяват в края на индукционната фаза, за да се определи нуждата от поддържащо лечение.</p>	<p>Необходимостта от поддържащо лечение трябва да се преразглежда периодично.</p>

След подобряване на депресивните симптоми се препоръчва лечението да продължи най-малко 6 месеца.

Остро краткосрочно лечение на спешно психиатрично състояние поради голямо депресивно разстройство

Препоръчителната доза на Spravato при възрастни пациенти (<65 години) е 84 mg два пъти седмично за 4 седмици. Намалението на дозата на 56 mg трябва да се основава на поносимостта. След 4 седмици на лечение със Spravato пероралната антидепресантна (АД) терапия трябва да продължи според клиничната преценка.

При такива пациенти лечението със Spravato трябва да бъде част от общия план за клинични грижи.

Препоръки за прием на храна и течности преди приложение

Тъй като някои пациенти може да получат гадене и повръщане след приложение на Spravato, пациентите трябва да се съветват да не се хранят в продължение на най-малко 2 часа преди приложението и да не пият течности най-малко 30 минути преди това (вж. точка 4.8).

Назален кортикостероид или назален деконгестант

Пациентите, които се нуждаят от назален кортикостероид или назален деконгестант в деня на приложението, трябва да бъдат посъветвани да не прилагат тези лекарства в рамките на 1 час преди приложението на Spravato.

Пропусната(и) сесия(и) на лечение

Пациенти, които пропуснат сесия(и) на лечение през първите 4 седмици на лечение, трябва да продължат с настоящата си схема на прилагане.

При пациенти с резистентно на лечение голямо депресивно разстройство, които пропуснат сесия(и) на лечение по време на поддържащата фаза, и според клиничната преценка симптомите на депресия се влошават обмислете връщане към предишната схема на прилагане (вижте Таблици 1 и 2).

Специални популации

Старческа възраст (65 и повече години)

При пациентите в старческа възраст началната доза на Spravato за резистентно на лечение голямо депресивно разстройство е 28 mg ескетамин (ден 1, начална доза, вижте Таблица 2 по-горе). Последващите дози трябва да се повишават до 56 mg или 84 mg, на стъпки от 28 mg, въз основа на ефикасността и поносимостта.

Spravato не е проучен при пациенти в старческа възраст за остро краткосрочно лечение на спешно психиатрично състояние поради голямо депресивно разстройство.

Чернодробно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с лека (клас А по Child Pugh) или умерена (клас В по Child Pugh) степен на чернодробно увреждане. Максималната доза от 84 mg обаче трябва да се използва внимателно при пациенти с умерено тежко чернодробно увреждане.

Spravato не е проучван при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh). Приложение в тази популация не се препоръчва (вж. точки 4.4 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с лека до тежка степен на бъбречно увреждане. Пациенти на диализа не са проучвани.

Пациенти от японски произход

Ефикасността на Spravato при пациенти от японски произход е проучвана, но не е установена (вж. точка 5.1).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Spravato при педиатрични пациенти на възраст 17 години и по-малки не са установени. Липсват данни. Няма съответна употреба на Spravato при деца под 7-годишна възраст.

Начин на приложение

Spravato е само за назално приложение. Устройството със спрей за нос е за еднократна употреба и отпуска общо 28 mg ескетамин с две впръсквания (по едно впръскване на ноздра). За да се предотврати загуба на лекарствен продукт, устройството не трябва да се задейства преди употреба. То е предназначено за приложение от пациента под наблюдение на медицински специалист, като се използват 1 устройство (за доза от 28 mg), 2 устройства (за доза от 56 mg) или 3 устройства (за доза от 84 mg) с 5-минутна пауза между употребата на всяко устройство.

Кихане след приложение

Ако пациентът кихне непосредствено след приложението, не трябва да се използва друго неизползвано устройство.

Приложение в една и съща ноздра на 2 последователни впръсквания

При приложение в една и съща ноздра не трябва да се използва друго неизползвано устройство.

Преустановяването на лечението със Spravato не налага постепенно намаляване на дозата; въз основа на данни от клиничните изпитвания рискът от симптоми на отнемане е нисък.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество кетамин или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Пациенти, при които повишението на кръвното налягане или на вътречерепното налягане представлява сериозен риск (вж. точка 4.8):
 - Пациенти с аневризмално съдово заболяване (включително вътречерепно, на торакалната или абдоминалната аорта или на периферните артерии).
 - Пациенти с анамнеза за вътремозъчен кръвоизлив.
 - Наскоро претърпял (в рамките на 6 седмици) сърдечносъдов инцидент, включително миокарден инфаркт (МИ).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Самоубийство/суицидни мисли или клинично влошаване

Ефективността на Spravato за предотвратяване на самоубийство или за намаляване на суицидни мисли или поведение не е доказана (вж. точка 5.1). При клинични показания употребата на Spravato не изключва необходимостта от хоспитализация, дори ако пациентите се подобрят след начална доза Spravato.

Лечението трябва да се съпровожда от внимателно наблюдение на пациентите и по-специално на пациентите с висок риск, особено в ранните етапи на лечение и след промени на дозата. Пациентите (и хората, които се грижат за тях) трябва да са уведомени за необходимостта да се следи за евентуално клинично влошаване, суицидно поведение или мисли и необичайни промени в поведението и да се търси незабавно медицинска помощ при наличие на тези симптоми.

Депресията е свързана с повишен риск от суицидни мисли, самонараняване и самоубийство (събития, свързани със самоубийство). Този риск продължава до настъпване на значителна ремисия, поради това пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно. Клиничният опит показва, че рискът от самоубийство може да се повиши в ранните етапи на възстановяване.

Известно е, че пациентите с анамнеза за събития, свързани със самоубийство, или показващи преди започване на лечението суицидни мисли в значителна степен, са изложени на по-голям риск от суицидни мисли или опити за самоубийство и трябва да бъдат наблюдавани внимателно по време на лечение.

Невро-психични и моторни увреждания

Съобщава се, че Spravato предизвиква сънливост, седация, симптоми на дисоциативно разстройство, перцептивни разстройства, замайване, вертиго и тревожност по време на клиничните изпитвания (вж. точка 4.8). Тези ефекти може да влошат вниманието, преценката, мисленето, бързината на реакциите и моторните умения. При всяка сесия на лечение пациентите трябва да бъдат под наблюдение на медицински специалист, за да се прецени кога състоянието на пациента да се счита за стабилно въз основа на клинична преценка (вж. точка 4.7).

Респираторна депресия

Респираторна депресия може да възникне при високи дози след бързо интравенозно инжектиране на ескетамин или кетамин, използвани за анестезия. Не са наблюдавани случаи на респираторна депресия в клиничните изпитвания с ескетамин спрей за нос (Spravato). Съобщават се редки случаи на дълбока седация. Едновременната употреба на Spravato с депресанти на ЦНС може да повиши риска от седация (вж. точка 4.5). Необходимо е внимателно наблюдение за седация и респираторна депресия.

Ефект върху кръвното налягане

Spravato може да предизвика преходно повишение на систоличното и/или диастоличното артериално налягане, като максимумът се наблюдава приблизително 40 минути след приложение на лекарствения продукт с продължителност от приблизително 1-2 часа (вж. точка 4.8). След всяка сесия на лечение може да настъпи значително повишаване на кръвното налягане. Spravato е противопоказан при пациенти, за които повишаването на кръвното налягане или на вътречерепното налягане представлява сериозен риск (вж. точка 4.3). Преди предписване на Spravato пациентите с други сърдечносъдови и мозъчносъдови заболявания трябва да бъдат оценени внимателно, за да се определи дали потенциалните ползи от Spravato надхвърлят рисковете.

При пациенти, чието артериално налягане преди приложение на дозата се оценява като повишено (като общи насоки: > 140/90 mmHg при пациенти на възраст < 65 години и > 150/90 mmHg при пациенти на възраст ≥ 65 години), е уместно да се коригира начина на живот и/или да се понижи кръвното налягане с медикаментозни терапии преди започване на лечение със Spravato. Ако кръвното налягане е повишено преди приложение на Spravato, при решение за забавяне на терапията със Spravato трябва да се вземе предвид съотношението на ползата и риска при отделните пациенти.

Кръвното налягане трябва да се проследява след приложение на дозата. Кръвното налягане трябва да се измери около 40 минути след приложението и впоследствие според клиничната нужда, до понижаване на стойностите. Ако кръвното налягане се задържи повишено за продължителен период от време, трябва незабавно да се потърси помощ от специалисти с опит в овладяването на кръвното налягане. Пациентите, които получат симптоми на хипертонична криза, трябва незабавно да се насочат към спешна помощ.

Пациенти с клинично значими или нестабилни сърдечносъдови или дихателни заболявания

При пациенти с клинично значими или нестабилни сърдечносъдови или дихателни заболявания започнете лечение със Spravato само ако ползата надхвърля риска. При тези пациенти Spravato трябва да се прилага в условия, където има на разположение подходяща реанимационна

апаратура и медицински специалисти, обучени да провеждат кардиопулмонална реанимация. Примерите за заболявания, които трябва да се имат предвид, включват, но не се ограничават до:

- значителна белодробна недостатъчност, включително ХОББ;
- сънна апнея с болестно затлъстяване (ИТМ ≥ 35);
- пациенти с неконтролирана бради- или тахикардия, водещи до хемодинамична нестабилност;
- пациенти с анамнеза за МИ. Тези пациенти трябва да бъдат клинично стабилни и без сърдечни симптоми преди приложение;
- хемодинамично значимо клапно сърдечно заболяване или сърдечна недостатъчност (клас III-IV по NYHA).

Лекарствена злоупотреба, зависимост, отнемане

Хора с анамнеза за лекарствена злоупотреба или зависимост може да бъдат изложени на по-голям риск от злоупотреба и неправилна употреба на Spravato. Преди да се предпише Spravato, трябва да се оцени риска за всеки пациент от злоупотреба или неправилна употреба и пациентите, получаващи ескетамин, трябва да бъдат проследявани за развитие на тези поведения или състояния, включително поведение по време на терапията, свързано с търсене на лекарството.

При продължителна употреба на кетамин се съобщава за зависимост и толерантност. При хора, които са зависими от кетамин, се съобщава за симптоми на отнемане като силно желание, тревожност, треперене, изпотяване и сърцебиене при преустановяването му.

Кетамин, рацемичната смес на аркетамин и ескетамин, е лекарствен продукт, за който има съобщения за злоупотреба. Потенциалът за злоупотреба, неправилна употреба и присвояване на Spravato е сведен до минимум, тъй като приложението се извършва под прякото наблюдение на медицински специалист. Spravato съдържа ескетамин и може да бъде обект на злоупотреба и присвояване.

Други популации в риск

Spravato трябва да се използва внимателно при пациенти със следните заболявания. Тези пациенти трябва внимателно да се оценяват, преди да се предпише Spravato, а лечение трябва да се започне, само ако ползата надхвърля риска:

- Наличие или анамнеза за психоза;
- Наличие или анамнеза за мания или биполарно разстройство;
- Хипертиреоидизъм, който не е достатъчно лекуван;
- Анамнеза за мозъчно увреждане, хипертонична енцефалопатия, интратекална терапия с вентрикуларни шънтове или всяко друго заболяване, свързано с повишено вътречерепно налягане.

Старческа възраст (65 и повече години)

Пациентите в старческа възраст, лекувани със Spravato, са изложени на по-голям риск от падане, след като бъдат мобилизирани, поради което тези пациенти трябва да се проследяват внимателно.

Тежко чернодробно увреждане

Поради очаквано увеличение на експозицията и липса на клиничен опит Spravato не се препоръчва при пациенти с чернодробно увреждане клас C по Child-Pugh (тежко).

Съобщава се за хепатотоксичност при хронична употреба на кетамин, поради това потенциалът за такава реакция при продължителна употреба на Spravato не може да се изключи.

Симптоми на пикочните пътища

При употреба на Spravato се съобщава за симптоми на пикочните пътища и пикочния мехур (вж. точка 4.8). Препоръчва се пациентите да се следят за симптоми на пикочните пътища и пикочния мехур в хода на лечението и да се насочат към подходящ медицински специалист, ако симптомите персistirат.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременната употреба на Spravato с депресанти на ЦНС (напр. бензодиазепини, опиоиди, алкохол) може да повиши седацията и поради това пациентите трябва да се наблюдават внимателно.

Кръвното налягане трябва да се наблюдава внимателно, когато Spravato се използва едновременно с психостимуланти (напр. амфетамини, метилфенидат, модафинил, армодафинил) или други лекарствени продукти, които могат да повишат кръвното налягане (напр. ксантинови производни, ергометрин, тироидни хормони, вазопресин или MAO инхибитори, като напр. транилципромин, селегилин, фенелзин).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Spravato не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Бременност

Липсват или има ограничени данни за употребата на ескетамин при бременни жени. Проучванията при животни показват, че кетамин, рацемична смес на аркетамин и ескетамин, индуцира невротоксичност в развиващите се фетуси (вж. точка 5.3). Подобен риск с ескетамин не може да се изключи.

Ако някоя жена забременее, докато се лекува със Spravato, лечението трябва да се преустанови и пациентката трябва възможно най-бързо да се уведоми за потенциалния риск за плода и клиничните/терапевтичните възможности.

Кърмене

Не е известно дали ескетамин се екскретира в кърмата. Данните при животни показват екскреция на ескетамин в млякото. Не може да се изключи риск за кърмачето. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи терапията със Spravato, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Проучванията при животни показват, че фертилитетът и репродуктивните възможности не се повлияват неблагоприятно от ескетамин.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Spravato повлиява в значителна степен способността за шофиране и работа с машини. В клиничните проучвания се съобщава, че Spravato предизвиква сънливост, седация, симптоми на дисоциативно разстройство, перцептивни разстройства, замаяване, вертиго и тревожност (вж. точка 4.8). Преди приложение на Spravato пациентите трябва да се инструктират да не се

захващат с потенциално опасни дейности, изискващи пълна психическа концентрация и моторна координация, като напр. шофиране на превозно средство или работа с машини, до следващия ден след отморяващ сън (вж. точка 4.4).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често наблюдаваните нежелани реакции при пациенти, лекувани със Spravato, са замаяване (31%), дисоциативно разстройство (27%), гадене (27%), главоболие (23%), сънливост (18%), дисгеузия (18%), вертиго (16%), хипоестезия (11%), повръщане (11%) и повишено кръвно налягане (10%).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите реакции, съобщени при ескетамин, са изброени в Таблица 3. В рамките на определените системно-органични класове нежеланите реакции са изброени по честота, като е използвана следната условност: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 3: Списък на нежеланите реакции			
Системо-органичен клас	Нежелана лекарствена реакция		
	Честота		
	Много чести	Чести	Нечести
Психични нарушения	дисоциативно разстройство	тревожност, еуфорично настроение, объркване, дереализация, раздразнителност, халюцинация, включително зрителна халюцинация, агитация, илюзии, паническа атака, променено усещане за време	психомоторно забавяне, емоционален дистрес, дисфория
Нарушения на нервната система	замаяване, главоболие, сънливост, дисгеузия, хипоестезия	парестезия, седация, тремор, умствено увреждане, летаргия, дизартрия, нарушение на вниманието	нистагъм, психомоторна хиперактивност
Нарушения на очите		замъглено зрение	
Нарушения на ухото и лабиринта	вертиго	тинитус, хиперакузис	
Сърдечни нарушения		тахикардия	
Съдови нарушения		хипертония	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		назален дискомфорт, дразнене в гърлото, орофарингеална болка, назална сухота включително образуване на назални крусти, назален сърбеж	
Стомашно-чревни нарушения	гадене, повръщане	орална хипоестезия, сухота в устата	хиперсекреция на слюнка
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		хиперхидроза	студена пот

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		полакиурия, дизурия, спешни позиви за уриниране	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		необичайно усещане, усещане за опиянение, астения, плач, усещане за промяна на телесната температура	нарушение на походката
Изследвания	повишено артериално налягане		

Описание на избрани нежелани реакции

Дисоциативно разстройство

Дисоциативно разстройство (27%) е една от най-честите психични ефекти на ескетамин. Други свързани термини са дереализация (2,2%), деперсонализация (2,2%), илюзии (1,3%) и изкривяване на времето (1,2%). Тези нежелани реакции се съобщават като преходни и самоограничаващи се и възникват в деня на приложение. В проучванията тежко дисоциативно разстройство се съобщава с честота под 4%. Обикновено симптомите на дисоциативно разстройство отзвучават около 1,5 часа след приложението, като има тенденция тежестта да намалява с времето при многократни лечения.

Седация/сънливост

Нежеланите реакции на седация (9,3%) и сънливост (18,2%) са предимно леки или умерени по тежест, възникват в деня на прилагането и отзвучават спонтанно в същия ден. Обикновено седативните ефекти отзвучават около 1,5 часа след приложението. Честотата на сънливост е относително стабилна във времето при поддържащо лечение. В случаите на седация не са наблюдавани симптоми на респираторен дистрес и хемодинамичните показатели (включително жизнени показатели и кислородно насищане) остават в рамките на нормата.

Промени в кръвното налягане

При пациентите, получаващи Spravato плюс перорални антидепресанти в клиничните изпитвания за резистентно на лечение голямо депресивно разстройство, повишението на систоличното и диастоличното кръвно налягане (СКН и ДКН) във времето е около 7 до 9 mmHg за СКН и 4 до 6 mmHg за ДКН 40 минути след приложението и 2 до 5 mmHg за СКН и 1 до 3 mmHg за ДКН 1,5 часа след приложението (вж. точка 4.4). Честотата на подчертано абнормни повишения на кръвното налягане на СКН (≥ 40 mmHg повишение) варира от 8% (<65 години) до 17% (≥ 65 години), а на ДКН (≥ 25 mmHg повишение) варира от 13% (<65 години) до 14% (≥ 65 години) при пациентите, получаващи ескетамин плюс перорален антидепресант. Честотата на възникване на повишено СКН (≥ 180 mmHg) е 3%, а на ДКН (≥ 110 mmHg) е 4%.

Когнитивно увреждане и увреждане на паметта

Съобщава се за когнитивно увреждане и увреждане на паметта при продължителна употреба на кетамин или при лекарствена злоупотреба. Тези ефекти не се увеличават с времето и са обратими след преустановяване на кетамин. При дългосрочните клинични изпитвания ефектът на ескетамин спрей за нос върху когнитивната функция е оценяван във времето и функцията остава стабилна.

Симптоми от страна на пикочните пътища

Случаи на интерстициален цистит се съобщават при ежедневна и продължителна употреба на кетамин във високи дози. В клиничните проучвания с ескетамин не са наблюдавани случаи на интерстициален цистит, обаче е наблюдавана по-висока честота на симптоми от страна на долните пикочни пътища (полакиурия, дизурия, спешни позиви за уриниране, никтурия и цистит) при пациентите, лекувани с ескетамин, в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване в:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Потенциалът за предозиране на Spravato от пациента е сведена до минимум поради дизайна на продукта и тъй като приложението се извършва под наблюдение на медицински специалист (вж. точка 4.2).

Симптоми

Максималната еднократна доза на ескетамин спрей за нос, изпитвана при здрави доброволци, която не показва данни за токсичност и/или нежелани клинични резултати, е 112 mg. В сравнение с препоръчителната доза обаче дозата 112 mg ескетамин спрей за нос е свързана с по-висока честота на нежелани реакции, включително замаяване, хиперхидроза, сънливост, хипоестезия, необичайно усещане, гадене и повръщане.

Въз основа на опита с кетамин, прилаган в доза 25 пъти по-висока от обичайната анестетична доза, очакват се животозастрашаващи симптоми. Клиничните симптоми се описват като конвулсии, сърдечни аритмии и респираторен арест. Малко вероятно е приложението на сравнима супратерапевтична доза ескетамин по интраназален път.

Лечение

Няма специфичен антидот при предозиране на ескетамин. В случай на предозиране трябва да се има предвид възможността за множество лекарствени продукти. Лечението на предозирането на Spravato трябва да се състои от лечение на клиничните симптоми и съответно наблюдение. Внимателното наблюдение и проследяване трябва да продължи до възстановяването на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Психоаналептици; Други антидепресанти, АТС код: N06AX27.

Механизъм на действие

Ескетамин е S-енантиомерът на рацемичния кетамин. Той е неселективен, неконкурентен антагонист на N-метил-D-аспартат (NMDA) рецептора, йонотропен глутаматен рецептор. Посредством антагонизъм на NMDA рецептора ескетамин предизвиква преходно повишение на освобождаването на глутамат, което води до повишение на стимулирането на рецептора на α -амино-3-хидрокси-5-метил-4-изоксазол пропионовата киселина (AMPA) и до последващо повишаване на невротропното сигнализиране, което може да допринесе за възстановяване на синаптичната функция в мозъчните региони, участващи в регулирането на настроението и емоционалното поведение. Възстановяването на допаминергичната невротрансмисия в мозъчните региони, участващи във възнаградението и мотивацията, и пониженото

стимулиране на мозъчните региони, засегнати при анхедония, може да допринесе за бързия отговор.

Фармакодинамични ефекти

Потенциал за злоупотреба

В едно проучване на потенциала за злоупотреба, проведено при потребители на множество рекреационни лекарства (n=41), еднократни дози ескетамин спрей за нос (84 mg и 112 mg) и лекарството за положителна контрола - интравенозен кетамин (инфузия на 0,5 mg/kg в продължение на 40 минути) водят до значимо по-големи скорове отколкото плацебо за субективно класиране на "харесване на лекарството" и за други измервания на субективните лекарствени ефекти.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на Spravato спрей за нос са изследвани в пет клинични проучвания фаза 3 при възрастни пациенти (18 до 86 години) с резистентна на лечение депресия (РЛД), които отговарят на DSM-5 критерии за голямо депресивно разстройство и не са се повлияли от най-малко две лечения с перорални антидепресанти (АД) с адекватна дозировка и продължителност при настоящия голям депресивен епизод. Включени са 1833 възрастни пациенти, от които 1601 пациенти са с експозиция на Spravato.

Ефикасността и безопасността на Spravato спрей за нос са изследвани в две клинични проучвания фаза 3 при възрастни пациенти (18 до 64 години) с умерено тежко до тежко ГДР (общ скор по скалата за оценка на депресия на Montgomery-Asberg, MADRS >28), които са имали утвърдителни отговори на въпроси В3 по време на Международно мини-невропсихиатрично интервю (Mini International Neuropsychiatric Interview, MINI) („Мисли [дори за миг] за нараняване или самонараняване: поне с известно намерение или съзнание, че може да умрете в резултат на това; или мисли за самоубийство“) и В10 („Намерение за действия според мислите за самоубийство през последните 24 часа?“). Включени са 456 възрастни пациенти, от които 227 пациенти са с експозиция на Spravato.

Резистентна на лечение депресия – краткосрочни проучвания

Spravato е оценяван в три краткосрочни (4-седмични) рандомизирани, двойнослепи, контролирани с активно вещество проучвания фаза 3 при пациенти с РЛД. Проучванията TRANSFORM-1 (TRD3001) и TRANSFORM-2 (TRD3002) са проведени при възрастни (18 до < 65 години), а Проучване TRANSFORM-3 (TRD3005) е проведено при възрастни ≥ 65 години. Пациентите в TRD3001 и TRD3002 започват лечение със Spravato 56 mg плюс новозапочнато ежедневно лечение с перорален АД или новозапочнато ежедневно лечение с перорален АД плюс плацебо спрей за нос в ден 1. След това дозата на Spravato се поддържа на 56 mg или се титрира до 84 mg или съответно плацебо спрей за нос, прилагана два пъти седмично по време на 4-седмичната двойносляпа индукционна фаза. Дозите на Spravato от 56 mg или 84 mg са фиксирани в Проучване TRD3001 и гъвкави в Проучване TRD3002. В Проучване TRD3005 пациентите (≥ 65 години) започват лечение със Spravato 28 mg плюс новозапочнато ежедневно лечение с перорален АД или новозапочнато ежедневно лечение с перорален АД плюс плацебо спрей за нос (ден 1). Дозите на Spravato се титрират до 56 mg или 84 mg или съответно плацебо спрей за нос, прилагани два пъти седмично по време на 4-седмична двойносляпа индукционна фаза. В проучванията с гъвкаво прилагане TRD3002 и TRD3005 възходящото титриране (постепенно повишаване) на дозата на Spravato се основава на клиничната преценка, като низходящото титриране (постепенно намаляване) на дозата може да се основава на поносимостта. Във всички проучвания новозапочнатото открито лечение с перорален АД (SNRI: дулоксетин, венлафаксин с удължено освобождаване; SSRI: есциталопрам, сертралин) се започва в ден 1. Изборът на новозапочнатия перорален АД се определя от изследователя въз основа на анамнезата за предишно лечение на пациента. Във всички краткосрочни проучвания първичната крайна точка за ефикасност е промяна на общия скор MADRS от изходното ниво до ден 28.

Изходните демографски данни и характеристики на заболяването на пациентите в TRD3002, TRD3001 и TRD3005 са представени в Таблица 4.

Таблица 4: Изходни демографски характеристики в TRD3002, TRD3001 и TRD3005 (групи за пълен анализ)			
	Проучване TRD3002 (N=223)	Проучване TRD3001 (N=342)	Проучване TRD3005 (N=137)
Възраст, години			
Медиана (Граници)	47,0 (19; 64)	47,0 (18; 64)	69,0 (65; 86)
Пол, n (%)			
Мъже	85 (38,1%)	101 (29,5%)	52 (38,0%)
Жени	138 (61,9%)	241 (70,5%)	85 (62,0%)
Раса, n (%)			
Бели	208 (93,3%)	262 (76,6%)	130 (94,9%)
Чернокожи или афроамериканци	11 (4,9%)	19 (5,6%)	--
Предишни перорални антидепресанти без повлияване (т.е. неуспешни антидепресанти)			
Брой на специфичните антидепресанти, n (%)			
2	136 (61,0%)	167 (48,8%)	68 (49,6%)
3 или повече	82 (36,8%)	167 (48,8%)	58 (42,3%)
Ново лечение с перорален антидепресант, започнато при рандомизирането, n (%)			
SNRI	152 (68,2%)	196 (57,3%)	61 (44,5%)
SSRI	71 (31,8%)	146 (42,7%)	76 (55,5%)
Отпаднали от проучването (по всякаква причина), n/N (%)	30/227 (13,2%)	31/346 (9,0%)	16/138 (11,6%)

В проучването TRD3002 с гъвкава доза 67% от пациентите, рандомизирани за получаване на Spravato, са на 84 mg в ден 28. В проучване TRD3002 ескетамин плюс новозапочнат перорален АД показват клинично и статистически значимо превъзходство в сравнение с новозапочнатия перорален АД (SNRI: дулоксетин, венлафаксин с удължено освобождаване; SSRI: есциталопрам, сертралин) плюс плацебо спрей за нос (Таблица 5), като намаляване на симптомите е наблюдавано още на 24 часа след приложението.

В проучване TRD3001, в края на 4-седмичната индукционна фаза се наблюдава клинично значим ефект от лечението по отношение на промяна на общите скорове MADRS от изходното ниво, който е в полза на Spravato плюс новозапочнатия перорален АД в сравнение с новозапочнатия перорален АД (SNRI: дулоксетин, венлафаксин с удължено освобождаване; SSRI: есциталопрам, сертралин) плюс плацебо спрей за нос (Таблица 5). В Проучване TRD3001 ефектът от лечението в групата със Spravato 84 mg плюс перорален АД в сравнение с перорален АД плюс плацебо не е статистически значим.

В проучване TRD3005 64% от пациентите, рандомизирани за получаване на Spravato, са на 84 mg, 25% на 56 mg и 10% на 28 mg в ден 28. В проучване TRD3005 се наблюдава клинично, но не и статистически значим ефект от лечението по отношение на промяна на общите скорове MADRS от изходно ниво в края на 4-седмичната индукционна фаза, който е в полза на Spravato плюс новозапочнатия перорален АД в сравнение с новозапочнатия перорален АД (SNRI: дулоксетин, венлафаксин с удължено освобождаване; SSRI: есциталопрам, сертралин) плюс плацебо спрей за нос (Таблица 5). Анализите по подгрупи показват ограничена ефикасност в популацията над 75 години.

Таблица 5: Основни резултати за ефикасност по отношение на промяна на общия скор MADRS в 4-седмичните клинични изпитвания (ANCOVA ВОСГ*)

Проучване №	Група на лечение [§]	Брой пациенти	Среден изходен скор (SD)	LS средна промяна от изходното ниво до края на седмица 4 (SE)	LS средна разлика (95% CI) [†]
TRD3001	Spravato 56 mg + перорален АД	115	37,4 (4,8)	-18,9 (1,3)	-4,3 (-7,8, -0,8) [#]
	Spravato 84 mg + перорален АД	114	37,8 (5,6)	-16,2 (1,3)	-1,2 (-4,7, 2,3) [#]
	Перорален АД + плацебо спрей за нос	113	37,5 (6,2)	-14,7 (1,3)	
TRD3002	Spravato (56 mg или 84 mg) + перорален АД	114	37,0 (5,7)	-17,7 (1,3)	-3,5 (-6,7, -0,3) [‡]
	Перорален АД + плацебо спрей за нос	109	37,3 (5,7)	-14,3 (1,3)	
TRD3005 (≥ 65 години)	Spravato (28 mg, 56 mg или 84 mg) + перорален АД	72	35,5 (5,9)	-10,1 (1,7)	-2,9 (-6,5, 0,6) [#]
	Перорален АД + плацебо спрей за нос	65	34,8 (6,4)	-6,8 (1,7)	

SD = стандартно отклонение; SE = стандартна грешка; LS Средна = средна стойност на най-малките квадрати; CI = доверителен интервал; АД = антидепресант

* Анализ с ANCOVA при използване на екстраполация въз основа на изходното наблюдение, което означава, че за пациент, преустановил лечението, се приема, че депресията се връща към изходното ниво (т.е. нивото на депресия е същото като преди началото на лечението)

§ Назално приложени ескетамин или плацебо; перорален АД = новозапочнат АД (SNRI: дулоксетин, венлафаксин с удължено освобождаване; SSRI: есциталопрам, сертралин)

† Разлика (Spravato + перорален АД минус Перорален АД + плацебо спрей за нос) в средната стойност на най-малките квадрати за промяна от изходното ниво

‡ Група на лечение, която е статистически значимо по-ефективна от Перорален АД + плацебо спрей за нос

Медиана на обективна оценка (т.е. претеглена комбинация на средните стойности на LS на разликата от Перорален АД + плацебо спрей за нос) и 95% гъвкав доверителен интервал

Отговор и честота на ремисия

Отговорът е дефиниран като $\geq 50\%$ намаление на общия скор MADRS спрямо изходното ниво на индукционната фаза. Въз основа на намалението на общия скор MADRS спрямо изходното ниво процентът на пациентите в Проучвания TRD3001, TRD3002 и TRD3005, които се повлияват от лечение със Spravato плюс перорален АД, е по-голям в сравнение с перорален АД плюс плацебо спрей за нос през цялата 4-седмична двойно-сляпа индукционна фаза (Таблица 6).

Ремисията е дефинирана като общ скор MADRS ≤ 12 . Във всичките три проучвания по-голям процент пациенти, лекувани със Spravato плюс перорален АД, са в ремисия в края на 4-седмичната двойносляпа индукционна фаза в сравнение с перорален АД плюс плацебо спрей за нос (Таблица 6).

Таблица 6: Отговор и честота на ремисия в 4-седмичните клинични изпитвания въз основа на данните от ВОСФ*							
Проучване №	Група на лечение [§]	Брой на пациенти (%)					
		Честота на отговор [†]					Честота на ремисия [‡]
		24 часа	Седмица 1	Седмица 2	Седмица 3	Седмица 4	Седмица 4
TRD3001	Spravato 56 mg + перорален АД	20 (17,4%)	21 (18,3%)	29 (25,2%)	52 (45,2%)	61 (53,0%)	40 (34,8%)
	Spravato 84 mg + перорален АД	17 (14,9%) [#]	16 (14,0%)	25 (21,9%)	33 (28,9%)	52 (45,6%)	38 (33,3%)
	Перорален АД + плацебо спрей за нос	8 (7,1%)	5 (4,4%)	15 (13,3%)	25 (22,1%)	42 (37,2%)	33 (29,2%)
TRD3002	Spravato 56 mg или 84 mg + перорален АД	18 (15,8%)	15 (13,2%)	29 (25,4%)	54 (47,4%)	70 (61,4%)	53 (46,5%)
	Перорален АД + плацебо спрей за нос	11 (10,1%)	13 (11,9%)	23 (21,1%)	35 (32,1%)	52 (47,7%)	31 (28,4%)
TRD3005 (≥ 65 години)	Spravato 28 mg, 56 mg или 84 mg + перорален АД	NA	4 (5,6%)	4 (5,6%)	9 (12,5%)	17 (23,6%)	11 (15,3%)
	Перорален АД + плацебо спрей за нос	NA	3 (4,6%)	8 (12,3%)	8 (12,3%)	8 (12,3%)	4 (6,2%)

АД = антидепресант; NA = липсва

* Екстраполация въз основа на изходното наблюдение, което означава, че за пациент, преустановил лечението, се приема, че депресията се връща към изходното ниво (т.е. нивото на депресия е същото като преди началото на лечението).

§ Назално приложени Spravato или плацебо; перорален АД = новозапочнат АД (SNRI: дулоксетин, венлафаксин с удължено освобождаване; SSRI: есциталопрам, сертралин)

† Отговорът е дефиниран като ≥ 50% намаление нав общия скор MADRS спрямо изходното ниво

‡ Ремисия е дефинирана като общ скор MADRS ≤ 12

Първата доза е Spravato 56 mg + перорален АД

Резистентна на лечение депресия – дългосрочни проучвания

Проучване за превенция на рецидив

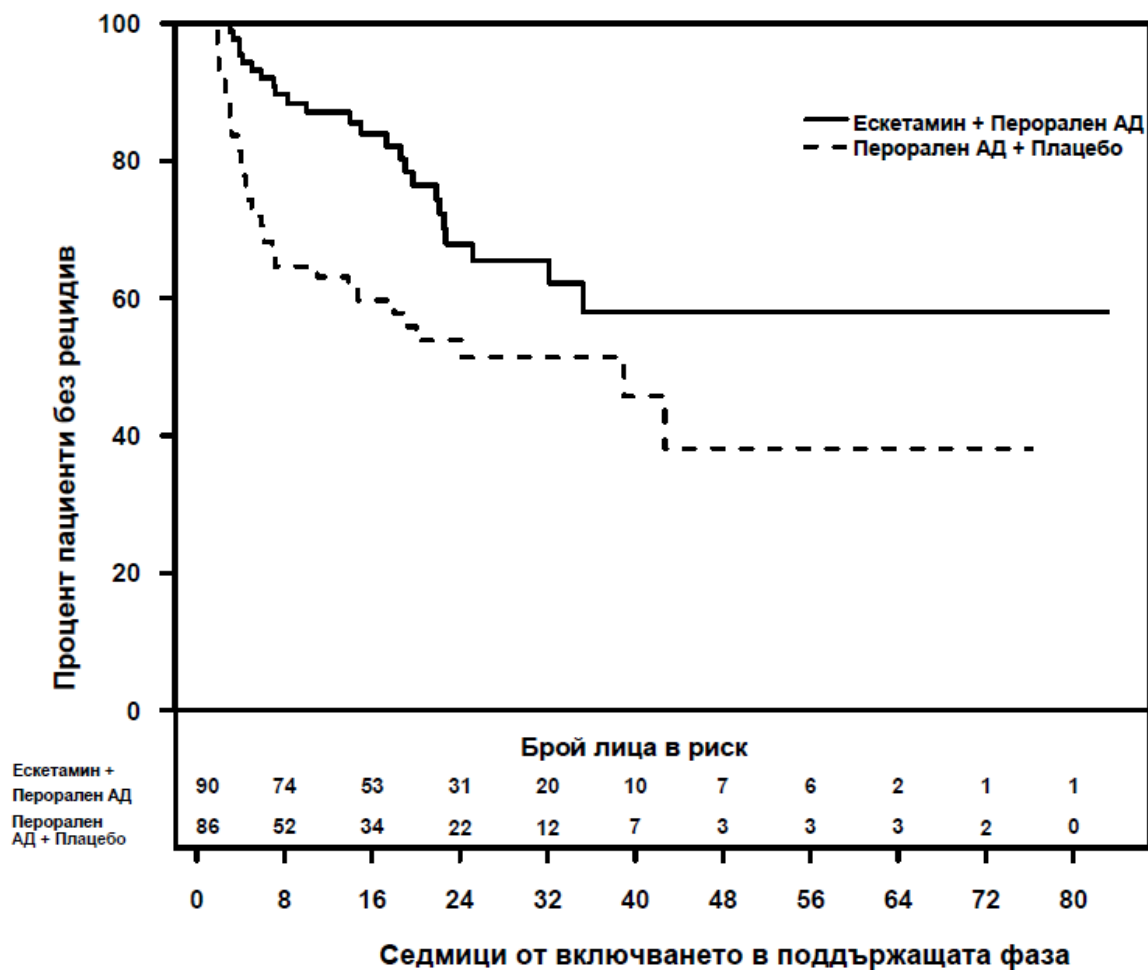
Поддържането на ефикасността на антидепресанта се демонстрира в едно клинично изпитване за превенция на рецидив. Проучване SUSTAIN-1 (TRD3003) е дългосрочно рандомизирано, двойно-сляпо, контролирано с активно вещество, многоцентрово проучване с паралелни групи за превенция на рецидив. Измерител за първичния резултат при оценката на превенцията на депресивен рецидив е времето до поява на рецидив. Като цяло са включени общо 705 пациенти; 437 са включени директно; 150 са преведени от TRD3001 и 118 са преведени от TRD3002. На директно включените пациенти е приложен Spravato (56 mg или 84 mg два пъти седмично) плюс перорален АД в 4-седмична открита индукционна фаза. В края на откритата индукционна

фаза 52% от пациентите са в ремисия (общ скор MADRS ≤ 12) и 66% от пациентите са се повлияли от лечението ($\geq 50\%$ подобрене на общия скор MADRS). Пациентите, които са се повлияли от лечението (455), продължават да получават лечение със Spravato плюс перорален АД в 12-седмична оптимизационна фаза. След индукционната фаза пациентите получават Spravato веднъж седмично в продължение на 4 седмици, като започват от седмица 8, алгоритъм (въз основа на MADRS) е използван за определяне на честотата на прилагане; при пациентите в ремисия (т.е. общ скор MADRS ≤ 12) лекарството се прилага през седмица, но, ако общият скор MADRS се повиши до > 12 , тогава честотата се повишава до веднъж седмично през следващите 4 седмици с цел поддържане на пациента на най-ниската честота на прилагане, с която се поддържа отговор/ремисия. В края на 16-седмичен период на лечение пациентите в стабилна ремисия (n=176) или със стабилен отговор (n=121) са рандомизирани да продължат със Spravato или да спрат Spravato и да преминат към плацебо спрей за нос. Стабилната ремисия е дефинирана като общ скор MADRS ≤ 12 в най-малко 3 от последните 4 седмици на оптимизационната фаза, а стабилният отговор е дефиниран като $\geq 50\%$ намаление на общия скор MADRS спрямо изходното ниво за последните 2 седмици на оптимизационната фаза, без пациентите да са в стабилна ремисия.

Стабилна ремисия

При пациентите в стабилна ремисия, които продължават лечението със Spravato плюс перорален АД, времето до рецидив на депресивните симптоми е статистически значимо по-продължително, отколкото при пациентите на новозапочнат перорален АД (SNRI: дулоксетин, венлафаксин с удължено освобождаване; SSRI: есциталопрам, сертралин) плюс плацебо спрей за нос (Фигура 1). Рецидивът е дефиниран като общ скор MADRS ≥ 22 за 2 последователни седмици, хоспитализация поради влошаване на депресията или някакво друго събитие от клинично значение, показателно за рецидив. Медианата на времето до поява на рецидив в групата с новозапочнат перорален АД (SNRI: дулоксетин, венлафаксин с удължено освобождаване; SSRI: есциталопрам, сертралин) плюс плацебо спрей за нос е 273 дни, докато медианата не може да се изчисли при Spravato плюс перорален АД, тъй като тази група никога не достига 50% честота на рецидив.

Фигура 1: Време до поява на рецидив при пациенти в стабилна ремисия в проучване TRD3003 (цялата анализирана група)

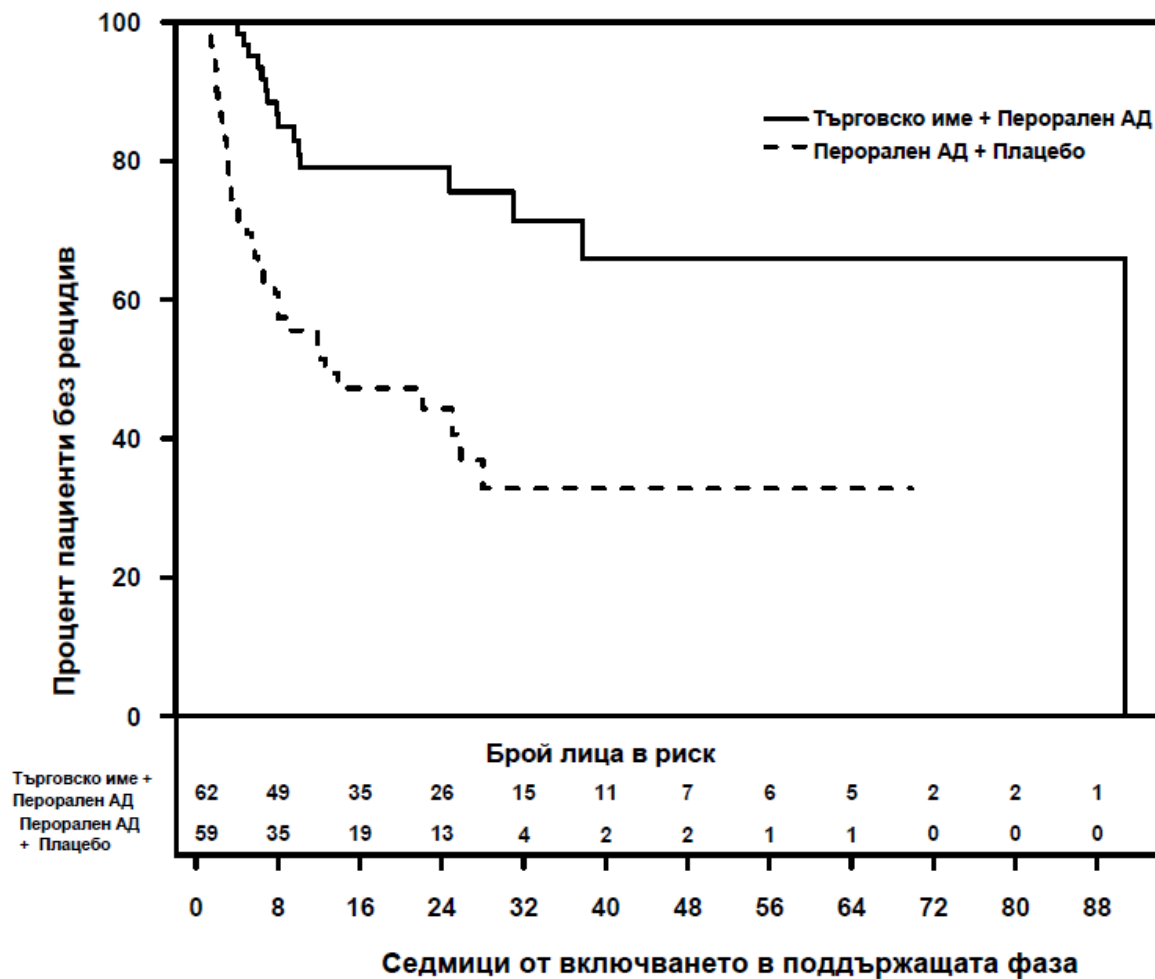


При пациентите в стабилна ремисия честотата на рецидив въз основа на изчисленията на Kaplan-Meier по време на 12- и 24-седмичния двойносляп период на проследяване е съответно 13% и 32% за Spravato и 37% и 46% за плацебо спрей за нос.

Стабилен отговор

Резултатите за ефикасност съответстват също и при пациентите със стабилен отговор, които продължават лечението със Spravato плюс перорален АД; пациентите имат статистически значимо по-продължително време до рецидив на депресивните симптоми, отколкото пациентите на новозапочнат перорален АД (SNRI: дулоксетин, венлафаксин с удължено освобождаване; SSRI: есциталопрам, сертралин) плюс плацебо спрей за нос (Фигура 2). Медианата на времето до рецидив в групата с новозапочнат перорален АД (SNRI: дулоксетин, венлафаксин с удължено освобождаване; SSRI: есциталопрам, сертралин) плюс плацебо спрей за нос (88 дни) е по-кратка в сравнение с групата със Spravato плюс перорален АД (635 дни).

Фигура 2: Време до поява на рецидив при пациенти със стабилен отговор в проучване TRD3003 (цялата анализирана група)



При пациентите със стабилен отговор честотата на рецидив, основаваща се на изчисленията на Kaplan-Meier по време на 12- и 24-седмичния двойно-сляп период на проследяване, е съответно 21% и 21% за Spravato и 47% и 56% за плацебо спрей за нос.

Включването в TRD3003 е колебливо в продължение на приблизително 2 години. Поддържащата фаза е с варираща продължителност и продължава докато отделният пациент получи рецидив на депресивните симптоми, или преустанови участието си поради някаква друга причина, или проучването завърши поради достигане на необходимия брой на събития на рецидив. Броят на експозициите се влияе от спирането на проучването при достигане на предварително уточнения брой рецидиви въз основа на междинния анализ. След начално 16-седмично лечение със Spravato плюс перорален АД медианата на продължителността на експозицията на Spravato в поддържащата фаза е 4,2 месеца (граница: 1 ден до 21,2 месеца) при пациентите, лекувани със Spravato (стабилна ремисия и стабилен отговор). В това проучване 31,6% от пациентите получават Spravato повече от 6 месеца и 7,9% от пациентите получават Spravato в продължение на повече от 1 година в поддържащата фаза.

Честота на прилагане

Честотата на прилагане, използвана през по-голямата част от времето в поддържащата фаза, е показана в Таблица 7. 60% от пациентите, рандомизирани на Spravato, получават 84 mg, а 40% получават доза 56 mg.

Таблица 7: Честота на прилагане, използвана през по-голямата част от времето; поддържаща фаза (Проучване TRD3003)				
	Стабилна ремисия		Стабилни респондери	
	Spravato + Перорален АД (N=90)	Перорален АД + Плацебо спрей за нос (N=86)	Spravato + Перорален АД (N=62)	Перорален АД + Плацебо спрей за нос (N=59)
Най-използваната честота на прилагане				
Веднъж седмично	21 (23,3%)	27 (31,4%)	34 (54,8%)	36 (61,0%)
През седмица	62 (68,9%)	48 (55,8%)	21 (33,9%)	19 (32,2%)
Веднъж седмично или през седмица	7 (7,8%)	11 (12,8%)	7 (11,3%)	4 (6,8%)

Японска популация

Ефикасността на Spravato е оценявана и в едно краткосрочно (4-седмично) рандомизирано, двойносляпо, активно-контролирано проучване (TRD2005) при 202 възрастни японски пациенти с РЛД. Пациентите получават за 4 седмици индукционно лечение със Spravato като фиксирана доза по 28 mg, 56 mg, 84 mg или плацебо спрей за нос в допълнение към продължаващото в момента лечение с перорален АД. Първичната крайна точка за ефикасност е промяна на общия скор MADRS от изходното ниво до ден 28. Изходните демографски характеристики и характеристиките на заболяването на пациентите са подобни между групите със Spravato плюс АД и плацебо спрей за нос плюс АД.

В проучване TRD2005 не е наблюдавана статистически значима разлика по отношение на промяната на общите скорове MADRS спрямо изходното ниво в края на 4-седмичната индукционна фаза при нито една от дозите Spravato плюс перорален АД в сравнение с перорален АД плюс плацебо спрей за нос (Таблица 8).

Таблица 8: Първични резултати за ефикасност по отношение на промяната на общия скор MADRS в 4-седмичното проучване TRD2005 (MMRM)				
Група на лечение	Брой пациенти	Среден изходен скор (SD)	LS средна промяна от изходно ниво до края на седмица 4 (SE)	LS средна разлика (90% CI)^{†,#}
Spravato 28 mg + перорален АД	41	38,4 (6,1)	-15,6 (1,8)	-1,0 -5,77; 3,70
Spravato 56 mg + перорален АД	40	37,9 (5,4)	-14,0 (1,9)	0,6 -4,32; 5,47
Spravato 84 mg + перорален АД	41	35,9 (5,3)	-15,5 (1,8)	-0,9 -5,66; 3,83
Перорален АД + плацебо спрей за нос	80	37,7 (5,7)	-14,6 (1,3)	

SD = стандартно отклонение; SE = стандартна грешка; LS Средна = средна стойност на най-малките квадрати; CI = доверителен интервал; АД = антидепресант.

[†] Разлика (Spravato + перорален АД минус Перорален АД + плацебо спрей за нос) в средната стойност на най-малките квадрати за промяна от изходното ниво.

[#] Доверителният интервал се основава на корекция по Dunnett.

Остро краткосрочно лечение на спешно психиатрично състояние поради голямо депресивно разстройство

Spravato е изследван в две еднакви краткосрочни (4-седмични) рандомизирани, двойнослепи, многоцентрови, плацебо-контролирани проучвания фаза 3, Aspire I (SUI3001) и Aspire II (SUI3002), при възрастни пациенти с умерено до тежко ГДР (общ скор MADRS >28), които са имали утвърдителни отговори на въпроси MINI B3 („Мисли [дори за миг] за нараняване или самонараняване: поне с известно намерение или съзнание, че може да умрете в резултат на това; или мисли за самоубийство“) и B10 („Намерение за действия според мислите за самоубийство през последните 24 часа?“). В тези проучвания пациентите получават лечение със Spravato 84 mg или плацебо спрей за нос два пъти седмично в продължение на 4 седмици. Всички пациенти получават пълно стандартно лечение (СЛ), включително начална хоспитализация и новоназначена или оптимизирана терапия с орален антидепресант (АД) (монотерапия с АД или АД плюс добавка) по решение на изследователя. Според мнението на лекаря, спешната хоспитализация в психиатрия е клинично оправдана поради непосредствен риск за пациента да се самоубие. След първата доза е позволено еднократно намаляване на дозата на Spravato до 56 mg при пациенти, които не понасят дозата 84 mg.

Изходните демографски данни и характеристики на заболяването при пациентите в SUI3001 и SUI3002 са подобни между групите със Spravato плюс СЛ или плацебо спрей за нос плюс СЛ. Медианата на възрастта на пациентите е 40 години (граница 18 до 64 години), 61% са жени, 73% са от европейската раса и 6% са чернокожи, а 63% от пациентите имат най-малко един предходен опит за самоубийство. Преди включването си в проучването 92% от пациентите са получавали антидепресантна терапия. По време на проучването, като част от стандартното лечение, 40% от пациентите получават монотерапия с АД, 54% от пациентите получават схема на лечение с АД плюс добавка, а 6% получават и монотерапия с АД, и схема на лечение с АД плюс добавка.

Измерител на първичната ефикасност е намаляването на симптомите на ГДР, измервани като промяна спрямо изходното ниво на общия скор MADRS 24 часа след първата доза (Ден 2).

В SUI3001 и SUI3002 Spravato плюс СЛ показва статистическо превъзходство по отношение на измерителя на първичната ефикасност в сравнение с плацебо спрей за нос плюс СЛ (вж. Таблица 9).

Таблица 9: Първични резултати за ефикасност по отношение на промяната спрямо изходното ниво на общия скор MADRS 24 часа след първата доза (Проучвания SUI3001 и SUI3002) (ANCOVA BOCF*)

Проучване №	Група на лечение ‡	Брой пациенти	Среден изходен скор (SD)	LS средна промяна от изходно ниво до 24 ч след първата доза (SE)	LS средна разлика (95% CI)§
Проучване 1 (SUI3001)	Spravato 84 mg + СЛ	112	41,2 (5,87)	-15,7 (1,05)	-3,7 (-6,41; -0,92)¶ P=0,006
	Плацебо спрей за нос + СЛ	112	41,0 (6,29)	-12,1 (1,03)	–
Проучване 2 (SUI3002)	Spravato 84 mg + СЛ	114	39,5 (5,19)	-15,9 (1,02)	-3,9 (-6,65; -1,12)¶ P=0,006
	Плацебо спрей за нос + СЛ	113	39,9 (5,76)	-12,0 (1,06)	–
Сборни данни от Проучвания 1 и 2	Spravato 84 mg + СЛ	226	40,3 (5,60)	-15,8 (0,73)	-3,8 (-5,69; -1,82)
	Плацебо спрей за нос + СЛ	225	40,4 (6,04)	-12,1 (0,73)	–

SD = стандартно отклонение; SE = стандартна грешка; LS Средна = средна стойност на най-малките квадрати; CI = доверителен интервал; СЛ=стандартно лечение

* Анализ с ANCOVA при използване на екстраполация въз основа на изходното наблюдение: В SUI3001 2 участника (1 участник във всяка група) нямат общ скор MADRS в Ден 2 (24 часа след първата доза), а в SUI3002 6 участника (4 участника с ескетамин и 2 участника с плацебо) нямат общ скор MADRS в Ден 2 (24 часа след първата доза). За тези участници се приема, че депресията се връща към изходното ниво (т.е. нивото на депресия е същото като преди началото на лечението) и общите скорове MADRS от изходното ниво се екстраполират в анализа

‡ Назално приложен ескетамин или плацебо

§ Разлика (Spravato + СЛ минус плацебо спрей за нос + СЛ) в средна стойност на най-малките квадрати на промяната спрямо изходно ниво

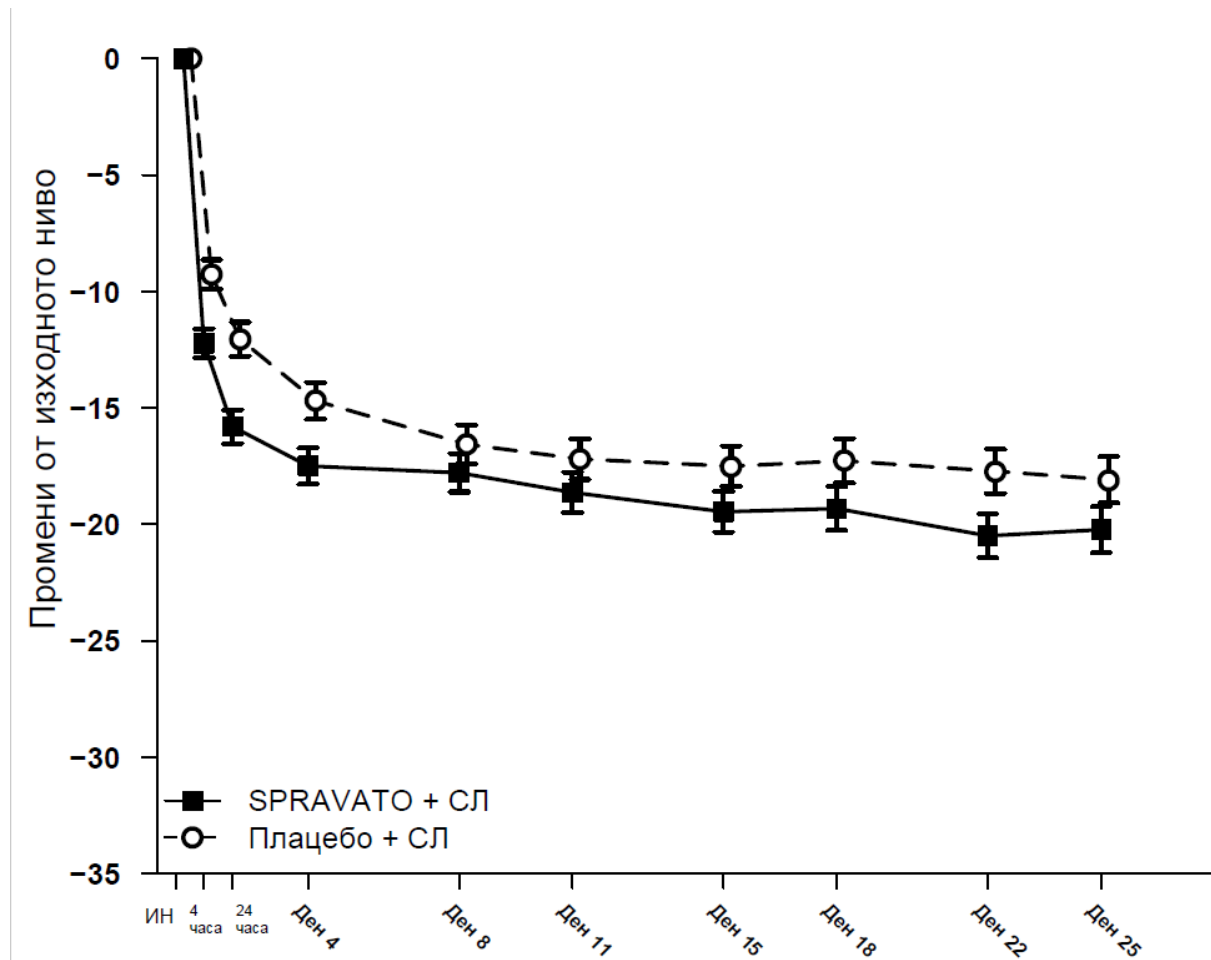
¶ Групи на лечение, които статистически значимо превъзхождат плацебо спрей за нос + СЛ

Разликите в лечението (95% CI) за промяната спрямо изходното ниво на общия скор MADRS в Ден 2 (24 часа след първата доза) между Spravato + СЛ и плацебо + СЛ са -4,70 (-7,16; -2,24) за субпопулацията, която съобщава за предходен опит за самоубийство (N=284), и -2,34 (-5,59; 0,91) за субпопулацията, която не съобщава за предходен опит за самоубийство (N=166).

Ход във времето на отговора към лечението

И в SUI3001, и в SUI3002 се наблюдава разлика между лечението със Spravato в сравнение с плацебо, която започва след 4 часа. Между 4 часа и Ден 25, края на фазата на лечение, групите и със Spravato, и с плацебо продължават да се подобряват. Разлика между групите като цяло съществува, но не изглежда да се увеличава с времето до Ден 25. На Фигура 3 е изобразен хода във времето на измерителя на първична ефикасност - промяна в общия скор MADRS от сборните данни от проучвания SUI3001 и SUI3002.

Фигура 3: Средна стойност на най-малките квадрати за промяната спрямо изходното ниво на общия скор MADRS с времето в SUI3001 и SUI3002* (сборни данни, група за анализ на безопасността) – ANCOVA BOCF



* Забележка: В тези проучвания след първата доза е позволено еднократно намаляване на дозата до Spravato 56 mg при пациенти, които не понасят доза от 84 mg. Приблизително 16% от пациентите са намалили дозата на Spravato от 84 mg a 56 mg два пъти седмично.

Степен на ремисия

В проучванията фаза 3 процентът на пациентите, които постигат ремисия (общ скор MADRS ≤ 12 по всяко време на проучването) е по-голям в групата със Spravato + СЛ отколкото в групата с плацебо + СЛ във всички времеви точки по време на 4-седмичната двойносляпа фаза на лечение (Таблица 10).

Таблица 10: Пациенти, постигнали ремисия на ГДР; двойносляпа фаза на лечение; цялата анализирана група за ефикасност

	SUI3001		SUI3002		Сборни проучвания (SUI3001 и SUI3002)	
	Плацебо + СЛ 112	Spravato + СЛ 112	Плацебо + СЛ 113	Spravato + СЛ 114	Плацебо + СЛ 225	Spravato + СЛ 226
Ден 1, 4 часа след първата доза Пациенти с ГДР в ремисия	9 (8,0%)	12 (10,7%)	4 (3,5%)	12 (10,5%)	13 (5,8%)	24 (10,6%)
Ден 2, 24 часа след първата доза Пациенти с ГДР в ремисия	10 (8,9%)	21 (18,8%)	12 (10,6%)	25 (21,9%)	22 (9,8%)	46 (20,4%)
Ден 25 (преди приложението) Пациенти с ГДР в ремисия	38 (33,9%)	46 (41,1%)	31 (27,4%)	49 (43,0%)	69 (30,7%)	95 (42,0%)
Ден 25 (4 часа след приложението) Пациенти с ГДР в ремисия	42 (37,5%)	60 (53,6%)	42 (37,2%)	54 (47,4%)	84 (37,3%)	114 (50,4%)

СЛ = стандартно лечение

Забележка: Ремисията се основава на общ скор MADRS ≤ 12 . Участниците, които не отговарят на този критерий или по някаква причина преустановят лечението преди времевата точка, не се считат в ремисия.

Ефекти върху намеренията за самоубийството

Като цяло пациентите в двете групи на лечение получават подобрене на тежестта на намеренията си самоубийство, измерено чрез преработената Клинична глобална скала – тежест на намеренията самоубийство (Clinical Global Impression – Severity of Suicidality – revised, CGI-SS-r) в 24-часовата крайна точка, въпреки че няма статистически значима разлика между групите на лечение.

Дългосрочната ефикасност на Spravato за предотвратяване на самоубийство не е установена.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със Spravato за лечение на голямо депресивно разстройство в една или повече подгрупи на педиатричната популация (вижте точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Средната абсолютна бионаличност на 84 mg ескетамин, приложен като спрей за нос, е приблизително 48%.

Ескетамин бързо се абсорбира от назалната лигавица след назално приложение и може да се измери в плазмата в рамките на 7 минути след доза 28 mg. Времето за достигане на максимална плазмена концентрация (t_{max}) обикновено е 20 до 40 минути след последната сесия на лечение със спрей за нос (вж. точка 4.2).

Дози от 28 mg, 56 mg и 84 mg водят до доза-зависимо повишение на максималната плазма концентрация (C_{max}) и площта под кривата плазмена концентрация-време (AUC_{∞}) на ескетамин спрей за нос.

Фармакокинетичният профил на ескетамин е подобен след еднократна доза и след многократно приложение, като не се наблюдава кумулиране в плазмата, когато ескетамин се прилага два пъти седмично.

Разпределение

Средният обем на разпределение в стационарно състояние на ескетамин, приложен интравенозно, е 709 l.

Процентът на цялата концентрация на ескетамин, който е свързан с плазмените протеини при хора, е средно 43 до 45%. Степента на свързване на ескетамин с плазмените протеини не зависи от чернодробната или бъбречната функция.

Ескетамин не е субстрат на транспортерите на Р-гликопротеин (P-gp; протеин 1 на резистентност на множество лекарства), на протеина на резистентност на рак на гърдата (breast cancer resistance protein, BCRP) или на транспортера на органични аниони (OATP) 1B1 или OATP1B3. Ескетамин не инхибира тези транспортери или multi-drug и toxin extrusion 1 (MATE1) и MATE2-K или транспортера на органични катиони 2 (OCT2), OAT1 или OAT3.

Биотрансформация

Ескетамин се метаболизира екстензивно в черния дроб. Основният метаболитен път на ескетамин в човешките чернодробни микросоми е чрез N-деметиране до образуване на норескетамин. Главните ензими на цитохром P450 (CYP), отговорни за N-деметиране на ескетамин, са CYP2B6 и CYP3A4. Другите CYP ензими, включително CYP2C19 и CYP2C9, участват в много по-малка степен. Норескетамин впоследствие се метаболизира чрез CYP-зависими пътища до други метаболити, някои от които се подлагат на глюкурониране.

Елиминиране

Средният клирънс на ескетамин, приложен интравенозно, е приблизително 89 l/час. След достигане на C_{max} при назално приложение концентрациите на ескетамин в плазмата намаляват бързо през първите няколко часа, а след това по-постепенно. Средният терминален полуживот след приложение като спрей за нос обикновено варира от 7 до 12 часа.

След интравенозно приложение на белязан ескетамин приблизително 78% и 2% от приложената радиоактивност се открива съответно в урината и фекалиите. След перорално приложение на белязан ескетамин приблизително 86% и 2% от приложената радиоактивност се открива съответно в урината и фекалиите. Възстановената радиоактивност се състои предимно от метаболити на ескетамин. При интравенозно и перорално приложение < 1% от дозата се екскретира в урината като непроменено лекарство.

Линейност/нелинейност

Експозицията на ескетамин нараства с дозата от 28 mg до 84 mg. Повишението на стойностите на C_{max} и AUC е по-малко от пропорционално на дозата между 28 mg и 56 mg или 84 mg, но е почти пропорционално на дозата между 56 mg и 84 mg.

Взаимодействия

Ефект на други лекарствени продукти върху ескетамин

Инхибитори на чернодробните ензими

Предварителното лечение на здрави лица с перорален тиклопидин, инхибитор на активността на чернодробния CYP2B6, (250 mg два пъти дневно за 9 дни преди и в деня на приложение на ескетамин) няма ефект върху C_{max} на ескетамин, приложен като спрей за нос. AUC_{∞} на ескетамин се повишава с приблизително 29%. Терминалният полуживот на ескетамин не се повлиява от предварителното лечение с тиклопидин.

Предварителното лечение с перорален кларитромицин, инхибитор на активността на чернодробния CYP3A4, (500 mg два пъти дневно за 3 дни преди и в деня на приложение на

ескетамин) повишава средната C_{\max} и AUC_{∞} на назално приложения ескетамин съответно с приблизително 11% и 4%. Терминалният полуживот на ескетамин не се повлиява от предварителното лечение с кларитромицин.

Индуктори на чернодробните ензими

Предварително лечение с перорален рифампицин, мощен индуктор на активността на множество чернодробни CYP ензими, като напр. CYP3A4 и CYP2B6 (600 mg дневно за 5 дни преди приложението на ескетамин) намалява средните стойности на C_{\max} и AUC_{∞} на ескетамин, приложен като спрей за нос съответно с приблизително 17% и 28%.

Други спрей за нос продукти

Предварителното лечение на хора с анамнеза за алергичен ринит и предшестваща експозиция на тревни полени с оксиметазолин, прилаган като спрей за нос (2 впръсквания от 0,05% разтвор, приложени 1 час преди назалното приложение на ескетамин), има минимални ефекти върху фармакокинетиката на ескетамин.

Предварителното лечение на здрави лица с назално приложен мометазон фуроат (200 μ g на ден в продължение на 2 седмици, като последната доза на мометазон фуроат е приложена 1 час преди назалното приложение на ескетамин) има незначителни ефекти върху фармакокинетиката на ескетамин.

Ефект на ескетамин върху други лекарствени продукти

Назалното приложение на 84 mg ескетамин два пъти седмично в продължение на 2 седмици намалява средната плазмена AUC_{∞} на перорален мидазолам (единична доза 6 mg), субстрат на чернодробния CYP3A4, с приблизително 16%.

Назалното приложение на 84 mg ескетамин два пъти седмично за 2 седмици не повлиява средната плазмена AUC на перорален бупропион (единична доза от 150 mg), субстрат на чернодробния CYP2B6.

Специални популации

Старческа възраст (65 и повече години)

Фармакокинетиката на ескетамин, приложен като спрей за нос, е сравнена между иначе здрави хора в старческа възраст и по-млади здрави възрастни. Средните стойности на C_{\max} и AUC_{∞} на ескетамин, получени при доза 28 mg, са съответно с 21% и 18% по-високи при хората в старческа възраст (възrastови граници 65 до 81 години) в сравнение с по-млади възрастни (възrastови граници 22 до 50 години). Средните стойности на C_{\max} и AUC_{∞} на ескетамин, получени при доза 84 mg, са с 67% и 38% по-високи при хората в старческа възраст (възrastови граници 75 до 85 години) в сравнение с по-млади възрастни (възrastови граници 24 до 54 години). Терминалният полуживот на ескетамин е подобен при хората в старческа възраст и по-младите възрастни (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

В сравнение с хора с нормална бъбречна функция (креатининов клирънс $[CL_{CR}]$ 88 до 140 ml/min), C_{\max} на ескетамин е средно с 20 до 26% по-висока при хора с леко (CL_{CR} 58 до 77 ml/min), умерено (CL_{CR} 30 до 47 ml/min) или тежко (CL_{CR} 5 до 28 ml/min, които не са на диализа) бъбречно увреждане след приложение на ескетамин спрей за нос в доза 28 mg. AUC_{∞} е с 13 до 36% по-висока при хора с леко до тежко бъбречно увреждане.

Липсват клинични данни с ескетамин, приложен като спрей за нос, при пациенти на диализа.

Чернодробно увреждане

C_{\max} и AUC_{∞} на ескетамин, получени при дози 28 mg, са подобни при хора с клас А по Child-Pugh (леко) чернодробно увреждане и здрави лица. C_{\max} и AUC_{∞} на ескетамин са съответно с 8% и 103% по-високи при хора с клас В по Child-Pugh (умерено) чернодробно увреждане в сравнение със здрави лица.

Липсват клинични данни с ескетамин, приложен като спрей за нос, при пациенти с клас C по Child-Pugh (тежко) чернодробно увреждане (вж. точка 4.2 и 4.4).

Раса

Фармакокинетиката на ескетамин спрей за нос е сравнена между здрави азиатци и хора от бялата раса. Средните плазмени стойности на C_{max} и AUC_{∞} на ескетамин, получени от единична доза ескетамин 56 mg, са приблизително съответно с 14% и 33% по-високи при китайци в сравнение с хора от бялата раса. Средната C_{max} на ескетамин е с 10% по-ниска, а AUC_{∞} е със 17% по-висока при корейци в сравнение с хора от бялата раса. Проведен е популационен фармакокинетичен анализ, който включва пациенти от японски произход с резистентна на лечение депресия в допълнение към здрави участници от японски произход. Въз основа на този анализ, за дадена доза, C_{max} и AUC_{24h} на ескетамин в плазмата при участници от японски произход са приблизително с 20% по-високи в сравнение с при участници, които не са от азиатски произход. Средният терминален полуживот на ескетамин в плазмата на азиатци варира от 7,1 до 8,9 часа и е 6,8 часа при хора от бялата раса.

Пол и телесно тегло

Въз основа на популационен ФК анализ не е наблюдавана значима разлика във фармакокинетиката на ескетамин спрей за нос за пол и общо телесно тегло (> 39 до 170 kg).

Алергичен ринит

Фармакокинетиката на единична доза ескетамин 56 mg, приложен като спрей за нос, е подобна при хора с алергичен ринит, които са с експозиция на тревен полен, в сравнение със здрави лица.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, невротоксичност, репродуктивна токсичност и канцерогенен потенциал. Проучванията при животни с кетамин показват данни за невротоксичност за развитието. Не може да се изключи потенциал на ескетамин за невротоксични ефекти върху развиващите се фетуси (вж. точка 4.6).

Генотоксичност

Ескетамин не е мутагенен в теста на Ames със или без метаболитно активиране. Генотоксични ефекти с ескетамин са наблюдавани при скрининг с *in vitro* микроядрен тест при наличие на метаболитно активиране. Интравенозно приложеният ескетамин обаче не притежава генотоксични свойства при микроядрен тест на костен мозък на плъхове *in vivo* и при теста на Comet *in vivo* в чернодробни клетки на плъхове.

Репродуктивна токсичност

В проучване на ембрио-феталната токсичност на развитието с назално приложен кетамин при плъхове, потомството не се повлиява неблагоприятно при наличие на майчина токсичност в дози, водещи до експозиция 6 пъти по-висока от експозицията при хора на базата на стойностите на AUC. В проучване на ембрио-феталната токсичност на развитието с назално приложен кетамин при зайци са наблюдавани скелетни малформации и намаляване на феталното тегло при дози, токсични за майките. Експозицията при зайците е в диапазона на експозицията при хора на базата на стойностите на AUC.

Публикувани проучвания при животни (включително примати) при дози, водещи до лека до умерена анестезия, показват, че употребата на анестетични средства по време на периода на бързо нарастване на мозъка или на синаптогенеза води до загуба на клетки в развиващия се мозък, която може да бъде свързана с продължителни когнитивни дефицити. Клиничното значение на тези неклинични находки не е известно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лимонена киселина монохидрат
Динатриев едетат
Натриев хидроксид (за корекция на рН)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон от стъкло тип I със запушалка от хлоробутилова гума. Напълненият и затворен със запушалка флакон е монтиран в ръчно задействащо се устройство със спрей за нос. Устройството отпуска две впръсквания.

Вътре във всяка опаковка всяко устройство е отделно опаковано в запечатан блистер.

Опаковки с 1, 2, 3 или 6 устройства със спрей за нос и в групова опаковка, съдържаща 24 (8 опаковки по 3) устройства със спрей за нос.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1410/001 (1 устройство със спрей за нос)
EU/1/19/1410/002 (2 устройства със спрей за нос)
EU/1/19/1410/003 (3 устройства със спрей за нос)
EU/1/19/1410/004 (6 устройства със спрей за нос)
EU/1/19/1410/005 (24 устройства със спрей за нос)

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 18 декември 2019 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

05/2021

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Белгия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по специално и ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на Spravato на пазара във всяка държава членка притежателят на разрешението за употреба (ПУР) трябва да съгласува с Националния компетентен орган (НКО) съдържанието и формата на **обучителните материали (ОМ) и програмата за контролиран достъп (ПКД)**, включително средствата за комуникация, начините на разпространение и всички други аспекти от програмата.

ПРУ ще гарантира, че във всяка държава членка, в която Spravato се разпространява на пазара, има въведена ПКД, за да се предотврати/сведе до минимум важният установен риск от лекарствена злоупотреба.

Spravato е предназначен за самостоятелно приложение от пациента под прякото наблюдение на медицински специалист и трябва да се отпуска в лечебното заведение, в което се извършва

приложението, както е съгласувано на ниво държави членки, въз основа на местните разпоредби и/или местните системи на здравеопазване. Когато приложението е предназначено за амбулаторни пациенти, то трябва да се извършва само на места, където пациентът е правилно проследяван.

Spravato може да предизвика преходна седация, дисоциативно разстройство и нарушения на перцепцията и/или повишено кръвно налягане. Затова пациентите трябва да се проследяват от медицински специалист по време на и след всеки курс на лечение, включително и да се оценяват с оглед на това кога пациентът се счита за клинично стабилен и готов да напусне лечебното заведение. При пациенти с клинично значими или нестабилни сърдечносъдови или респираторни заболявания Spravato трябва да се прилага в условия, където има на разположение подходяща реанимационна апаратура и медицински специалисти, обучени да провеждат кардиопулмонална ресусцитация.

Следните ОМ трябва да се предоставят на медицинските специалисти (и получаването им трябва да бъде документирано):

- **Ръководство за медицински специалисти**, с основни точки, отнасящи се до рисковете от преходни дисоциативни разстройства и нарушения на перцепцията, лекарствена злоупотреба, нарушения на съзнанието и повишаване на кръвното налягане, трябва да разглежда адекватно и безопасността на пациента и да подчертава, че:
 - всички пациенти трябва да бъдат проследявани съответно след приложението на Spravato, докато бъдат оценени като клинично стабилни, за да напуснат лечебното заведение;
 - при пациенти с клинично значимо или нестабилно сърдечносъдово или дихателно заболяване Spravato трябва да се прилага в клинични условия, където има на разположение апаратура за кардиопулмонална ресусцитация и персонал, обучен да провежда кардиопулмонална ресусцитация;
 - поради потенциалния риск от нежелани сърдечни събития, кръвното налягане на пациента трябва да се проследява внимателно преди и след прием на Spravato.
- "Контролен списък за **медицинските специалисти**" (приложен към ръководството за медицински специалисти): целта на този ОМ е да помогне на медицинските специалисти в преценката кога след приложението на Spravato даден пациент да бъде оценяван като стабилен и да може безопасно да му се разреши да напусне клиниката/заведението, където се лекува със Spravato.

Следните ОМ трябва да се предоставят на пациентите:

Ръководство за пациента, насочено към овладяване на рисковете от преходни дисоциативни състояния и нарушения на перцепцията, лекарствена злоупотреба, нарушения на съзнанието и повишаване на кръвното налягане. Целта на този ОМ е да представи подробно:

- какви нежелани ефекти може да се очакват след приложение на Spravato и как да се сведат до минимум;
- рисковите фактори/групи/признаци на злоупотреба и зависимост, които трябва да бъдат редовно оценявани и наблюдавани;
- процедурата за интраназално приложение на Spravato, включително подготовката (без прием на храна в продължение на 2 часа, без прием на течности в продължение на 30 минути) и проследяването на пациента;

Ръководството за пациента също е насочено към повишаване на осведомеността относно:

- стъпките за самостоятелно приложение на Spravato под прякото наблюдение на медицински специалист;
- проследяването на кръвното налягане преди и след приложение на Spravato;
- изискванията за контрола на медицинския специалист и наблюдението след приложение, докато медицинският специалист потвърди, че пациентът е клинично стабилен и му е разрешено да напусне клиниката/заведението, където се лекува със Spravato;
- Въздействието на Spravato върху способността на пациента да шофира или работи с машини.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (за 1 и 6 устройства със спрей за нос)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Spravato 28 mg спрей за нос, разтвор
ескетамин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяко устройство със спрей за нос съдържа ескетаминов хидрохлорид, съответстващ на 28 mg ескетамин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: лимонена киселина монохидрат, динатриев едетат, натриев хидроксид, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Спрей за нос, разтвор

1 устройство със спрей за нос
6 устройства със спрей за нос

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Назално приложение
Да не се задейства или тества преди употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1410/001 (1 устройство със спрей за нос)
EU/1/19/1410/004 (6 устройства със спрей за нос)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

spravato

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (за 2 и 3 устройства със спрей за нос)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Spravato 28 mg спрей за нос, разтвор
ескетамин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяко устройство със спрей за нос съдържа ескетаминов хидрохлорид, съответстващ на 28 mg ескетамин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: лимонена киселина монохидрат, динатриев едетат, натриев хидроксид, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Спрей за нос, разтвор

2 устройства със спрей за нос

3 устройства със спрей за нос

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Назално приложение

Да не се задейства или тества преди употреба.

Опаковка от 56 mg = 2 устройства със спрей за нос

Опаковка от 84 mg = 3 устройства със спрей за нос

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1410/002 (2 устройства със спрей за нос)
EU/1/19/1410/003 (3 устройства със спрей за нос)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

spravato

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Spravato 28 mg спрей за нос, разтвор
ескетамин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag International NV

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

СПРЕЙ ЗА НОС/ЕТИКЕТ НА УСТРОЙСТВОТО

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Spravato 28 mg спрей за нос, разтвор
ескетамин
назално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

28 mg

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (за 3 устройства със спрей за нос) КАТО МЕЖДИННА ОПАКОВКА / КОМПОНЕНТ ОТ ГРУПОВА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Spravato 28 mg спрей за нос, разтвор
ескетамин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяко устройство със спрей за нос съдържа ескетаминов хидрохлорид, съответстващ на 28 mg ескетамин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: лимонена киселина монохидрат, динатриев едетат, натриев хидроксид, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Спрей за нос, разтвор

3 устройства със спрей за нос
Компонент от групова опаковка, не може да се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Назално приложение
Да не се задейства или тества преди употреба.

Опаковка от 84 mg = 3 устройства със спрей за нос

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1410/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

spravato

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА, СЪДЪРЖАЩА 24 УСТРОЙСТВА СЪС СПРЕЙ ЗА НОС
(8 опаковки по 3 устройства със спрей за нос), ВКЛЮЧИТЕЛНО BLUE BOX**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Spravato 28 mg спрей за нос, разтвор
ескетамин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяко устройство със спрей за нос съдържа ескетаминов хидрохлорид, съответстващ на 28 mg ескетамин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: лимонена киселина монохидрат, динатриев едетат, натриев хидроксид, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Спрей за нос, разтвор

Групова опаковка: 24 (8 опаковки по 3) устройства със спрей за нос

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Назално приложение
Да не се задейства или тества преди употреба.

Опаковка от 84 mg = 3 устройства със спрей за нос

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1410/005 (8 опаковки, всяка съдържаща 3 устройства със спрей за нос)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

spravato

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Spravato 28 mg спрей за нос, разтвор ескетамин (esketamine)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързо установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции, вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Spravato и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Spravato
3. Как да използвате Spravato
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Spravato
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Spravato и за какво се използва

Какво представлява Spravato

Spravato съдържа активното вещество ескетамин. Той принадлежи към група лекарства, наречени антидепресанти и това лекарство Ви е предписано за лечение на депресия.

За какво се използва Spravato

Spravato се използва при възрастни за намаляване на симптомите на депресия, като например усещане за тъга, тревожност или безполезност, проблеми със съня, промяна на апетита, загуба на интерес към любими дейности, усещане за забавяне. Той се предписва заедно с друг антидепресант, ако е изпробвано лечение с поне 2 други антидепресивни лекарства, но те не са помогнали.

Spravato се използва при възрастни за бързо намаляване на симптомите на депресия в ситуация, изискваща незабавно лечение (известна още като спешно психиатрично състояние).

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Spravato

Не използвайте Spravato

- ако сте алергични към ескетамин, към подобно лекарство, наречено кетамин, използвано за анестезия, или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- ако някога сте имали някои заболявания, като например:
 - „аневризма“ (слабо място в стената на кръвоносен съд, където тя се разширява или издува)
 - кръвене в мозъка
- ако наскоро сте прекарали сърдечен инфаркт (през последните 6 седмици). Това се налага, защото Spravato може да причини временно повишение на кръвното налягане, а това може да доведе до сериозни усложнения при тези заболявания.

Не използвайте Spravato, ако някое от горните се отнася до Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар, преди да използвате Spravato - Вашият лекар ще реши дали може да използвате това лекарство или не.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Spravato, ако имате:

- проблем със сърцето, който не е добре контролиран, като например: лошо кръвоснабдяване на сърцето, често с болка в гърдите (като например стенокардия), високо кръвно налягане, увреждане на клапите на сърцето или сърдечна недостатъчност
- някога сте имали проблеми с кръвоснабдяването на мозъка (като например инсулт)
- някога сте имали проблеми с лекарствена злоупотреба (предписани или неразрешени лекарства)
- някога сте имали заболяване, наречено психоза, когато вярвате в неща, които не са верни (делузии), или виждате, чувствате или чувате неща, които не съществуват (халюцинации)
- някога сте имали заболяване, наречено биполярно разстройство, или симптоми на мания (когато ставате много свръхактивни или свръхвъзбудени)
- някога сте имали повишена активност на щитовидната жлеза, която не е лекувана адекватно (хипертиреозидизъм)
- някога сте имали белодробни проблеми, водещи до затруднено дишане (белодробна недостатъчност), включително хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ)
- сънна апнея и имате прекомерно наднормено тегло
- някога сте имали забавена или ускорена сърдечна дейност, водеща до задух, сърцебиене или дискомфорт в гърдите, усещане за замаяност или припадане
- сте имали сериозно нараняване на главата или сериозни проблеми, засягащи мозъка, особено, когато има повишено налягане в мозъка
- имате тежки чернодробни проблеми.

Ако нещо от горните се отнася до Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар, преди да използвате Spravato. Вашият лекар ще реши дали трябва да използвате това лекарство.

Влошаване на депресията

Кажете на Вашия лекар или отидете веднага в най-близката болница, ако имате мисли за нараняване или самоубийство.

Може да бъде от полза да говорите с роднина или близък приятел и да ги попитате дали мислят, че депресията Ви се влошава или дали се тревожат за поведението Ви. Може да ги помолите да прочетат тази листовка.

Кръвно налягане

Spravato може да повиши кръвното Ви налягане за около 1 до 2 часа след употребата му, затова кръвното Ви налягане ще бъде измерено преди да започнете да използвате Spravato и след като го приложите.

Ако кръвното Ви налягане е високо преди употребата на това лекарство, Вашият лекар ще реши дали да се започне лечение с лекарството или да се изчака, докато кръвното Ви налягане се понижи. Ако кръвното Ви налягане се покачи след използване на това лекарство и остане високо за повече от няколко часа, може да се наложи да направите още няколко изследвания.

Това лекарство може да причини временно повишение на кръвното Ви налягане след приема на доза. Кръвното Ви налягане ще бъде измерено преди и след приема на това лекарство. Кажете веднага на медицинския персонал, ако получите болка в гърдите, недостиг на въздух, внезапно силно главоболие, промяна в зрението или гърчове (припадъци) след употребата на това лекарство.

Кажете на Вашия лекар, ако получите някое от описаните по-долу, докато използвате Spravato

- проблеми с вниманието, преценката и мисленето (вижте също и „Шофиране и работа с машини“ и „Възможни нежелани реакции“). По време на и след всяка употреба на това лекарство Вашият лекар ще проверява състоянието Ви и ще реши колко дълго ще Ви проследява.
- сънливост (седация), припадане, замайване, световъртеж, тревожност или усещане за отделяне от себе си, от Вашите мисли, чувства, пространството и времето (дисоциация), затруднено дишане (дихателна депресия). Кажете веднага на медицинския персонал, ако се чувствате като че ли не можете да стоите будни или ако се чувствате като че ще загубите съзнание.
- болка при уриниране или кръв в урината – това може да бъдат признаци на проблеми с пикочния мехур. Те могат да настъпят при използване на високи дози от подобно лекарство (наречено кетамин) за продължителен период.

Ако някое от горните се отнася до Вас, кажете на Вашия лекар, преди да приемете Spravato.

Старческа възраст (>65 години)

Ако сте пациент в старческа възраст (>65 години), ще бъдете внимателно проследяван/а, тъй като сте изложен/а на повишен риск от падане, когато се раздвижите след лечението.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца и юноши под 18-годишна възраст. Това е така, защото Spravato не е проучван при резистентна на лечение депресия в тази възрастова група.

Други лекарства и Spravato

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Използването на Spravato с някои лекарства може да предизвика нежелани реакции.

По-специално, кажете на Вашия лекар, ако приемате:

- Лекарства, използвани за лечение на нервни разстройства или силна болка (например бензодиазепини, опиоиди), или лекарства или напитки, съдържащи алкохол
- Стимуланти като лекарствата, използвани при заболявания като нарколепсия, или лекарства, използвани при дефицит на вниманието с хиперактивност (например амфетамини, метилфенидат, модафинил, армодафинил)
- Лекарства, които могат да повишат кръвното Ви налягане като например хормони на щитовидната жлеза, лекарства при астма като например ксантинови производни, лекарства при кървене след раждане (ергометрин) и сърдечни лекарства като вазопресин
- Лекарства при депресия или болест на Паркинсон, известни като инхибитори на моноаминоксидазата (MAO инхибитори) (например транилципромин, селегилин, фенелзин).

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Контрацепция

Ако можете да забременеете, трябва да използвате контрацепция по време на лечение. Говорете с Вашия лекар относно подходящите методи за контрацепция.

Бременност

Не използвайте Spravato, ако сте бременна.

Ако забременеете, докато се лекувате със Spravato, говорете веднага с Вашия лекар, за да се реши дали да спрете лечението и да научите за други възможности за лечение.

Кърмене

Не използвайте Spravato, ако кърмите. Ако кърмите, говорете с Вашия лекар преди да използвате Spravato. Вашият лекар ще обсъди с Вас дали да спрете кърменето или да спрете употребата на това лекарство. Вашият лекар ще вземе предвид ползата от кърменето за Вас и Вашето дете и ползата от лечението за Вас.

Шофиране и работа с машини

Spravato може да Ви направи сънливи, замаяни и да получите други нежелани реакции, които може временно да повлияят способността Ви да шофирате превозни средства и да работите с машини или да извършвате дейности, които изискват пълното Ви внимание. След приложението на това лекарство, не участвайте в такива дейности до следващия ден след отморяващ сън.

3. Как да използвате Spravato

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Вие ще прилагате самостоятелно Spravato спрей за нос под наблюдението на Вашия лекар или друг медицински специалист в здравно заведение, като например кабинета на лекаря или клиниката.

Вашият лекар или друг медицински специалист ще Ви покаже как да използвате устройството със спрей за нос (**вижте също „Указания за употреба“**).

Какво количество да използвате

Вашият лекар ще реши дали имате нужда от 1, 2 или 3 устройства със спрей за нос и колко често трябва да посещавате кабинета на лекаря или клиниката за лекарството.

- От едно устройство със спрей за нос се правят две впръсквания (по едно впръскване във всяка ноздра)
- Spravato се използва два пъти седмично през първите 4 седмици

Ако лечението Ви продължи:

- Spravato обикновено се използва веднъж седмично през следващите 4 седмици
- След това Spravato обикновено се използва веднъж седмично или веднъж на всеки 2 седмици.

По време на и след всяка употреба на това лекарство Вашият лекар ще Ви преглежда и ще реши колко продължително да Ви наблюдава.

Храна и напитки

Някои пациенти, използващи Spravato, може да получат гадене или повръщане. Трябва да избягвате да се храните в продължение на 2 часа преди лечението и да пиете течности в продължение на 30 минути преди да използвате това лекарство.

Спрейове за нос

Ако имате нужда от стероиди или деконгестанти под формата на спрей за нос, избягвайте да ги използвате 1 час преди лечението Ви със Spravato.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Spravato

Вие ще прилагате това лекарство под наблюдение на Вашия лекар в лекарския кабинет или в клиниката. Поради това, малко е вероятно да приложите твърде голямо количество.

Ако приложите твърде голямо количество Spravato, вероятността от получаване на нежелани реакции може да бъде по-голяма (вижте „Възможни нежелани реакции“).

Ако сте спрели употребата на Spravato

Важно е непременно да спазвате планирания час при лекаря, така че това лекарство да е ефективно.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Кажете на Вашия лекар, ако забележите някоя от следните нежелани реакции.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- усещане за отделяне от себе си, от Вашите мисли, чувства и нещата около Вас
- усещане за замаяност
- главоболие
- усещане за сънливост
- промяна във вкуса
- намален усет или чувствителност, включително в областта около устата
- усещане за световъртеж („вертиго“)
- повръщане
- гадене
- повишено кръвно налягане

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- усещане за тревожност
- усещане за изключително щастие („еуфория“)
- усещане за обърканост
- усещане за откъсване от реалността
- раздразнителност
- виждане, чувстване, чуване или мирис на неща, които не съществуват (халюцинации)
- чувство на превъзбуда
- това, което виждате, чувате или усещате при допир е измамно или подвеждащо по някакъв начин (нещо не е това, което изглежда)
- панически пристъпи
- промяна на усещането за време
- необичайно усещане в устата (като например изтръпване или мравучкане)
- треперене на мускулите
- проблеми с мисленето
- усещане за силна сънливост с липса на енергия
- затруднение в говора
- затруднена концентрация
- замъглено зрение
- продължително звънтене в ушите (тинитус)
- повишена чувствителност към шум или звуци
- учестена сърдечна дейност
- високо кръвно налягане
- дискомфорт в носа
- дразнене в гърлото
- възпалено гърло
- сухота в носа, включително сухи корички в носа
- сърбеж в носа
- намалено усещане или чувствителност в устата
- сухота в устата

- прекомерно изпотяване
- честа нужда от уриниране
- болка при уриниране
- неотложен позив за уриниране
- необичайно усещане
- усещане за опиянение
- усещане за слабост
- плач
- усещане за промяна на телесната температура
-
-

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- забавяне на мисълта, говора и физическите движения
- емоционален дистрес
- усещане за притеснение или напрежение
- бързо движение на очите, което не можете да контролирате
- свръхактивност
- повишено отделяне на слюнка
- студена пот
- проблеми с ходенето.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване в:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Spravato

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Spravato

Активното вещество е ескетамин.

Всяко устройство със спрей за нос съдържа ескетаминов хидрохлорид, съответстващ на 28 mg ескетамин.

Другите съставки са:

Лимонена киселина монохидрат
Динатриев едетат
Натриев хидроксид (за корекция на рН)
Вода за инжекции

Как изглежда Spravato и какво съдържа опаковката

Spravato е разтвор под формата на спрей за нос. Това лекарство е прозрачен, безцветен разтвор, доставено в устройство със спрей за нос за еднократна употреба.

Spravato се предлага в опаковки, съдържащи 1, 2, 3 или 6 устройства със спрей за нос, и в групова опаковка, съдържаща 24 (8 опаковки по 3) устройства със спрей за нос.

Всяко устройство със спрей за нос е опаковано индивидуално в запечатан блистер.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

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

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +353 1 800 709 122

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 Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

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

Дата на последно преразглеждане на листовката 05/2021

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu/>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

**Указания за употреба
SPRAVATO
(ескетамин)
Устройство със спрей за нос**



28 mg във всяко устройство
Всяко устройство със спрей за нос доставя
28 mg ескетамин в две впръсквания.

Важно

Това устройство е предназначено за приложение от пациента **под наблюдение на медицински специалист**. Прочетете тези „Указания за употреба“ докрай, преди да обучавате и наблюдавате пациента.



Нуждаете се от помощ?

За допълнително съдействие или за да споделите Вашите впечатления, вижте в листовката информацията за контакт с локалния представител на Притежателя на разрешението за употреба.

Устройство със спрей за нос



Индикатор

Едно устройство съдържа 2 впръсквания (по 1 впръскване във всяка ноздра)

2 зелени точки (отпуснати 0 mg)



Устройството е пълно

1 зелена точка



Отпуснато е едно впръскване

Липсват зелени точки

Отпуснати са две впръсквания (28 mg)



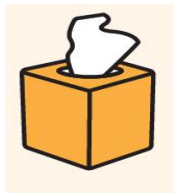
Устройството е празно

Всяко устройство със спрей за нос доставя 28 mg ескетамин в две впръсквания.

Стъпка 1

Подготовка

Само преди използване на първото устройство:



Инструктирайте пациента да издуха носа си **само преди използване на първото устройство**.



Проверете необходимия брой устройства.

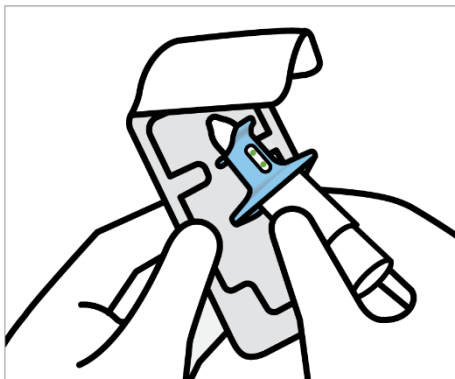
28 mg = 1 устройство

56 mg = 2 устройства

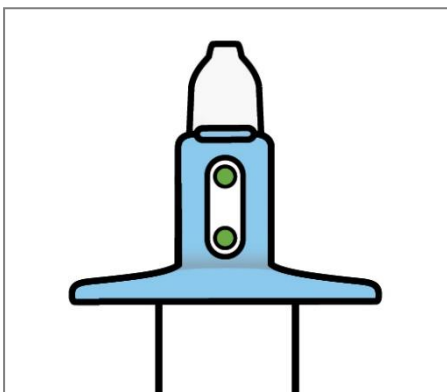
84 mg = 3 устройства

Стъпка 2

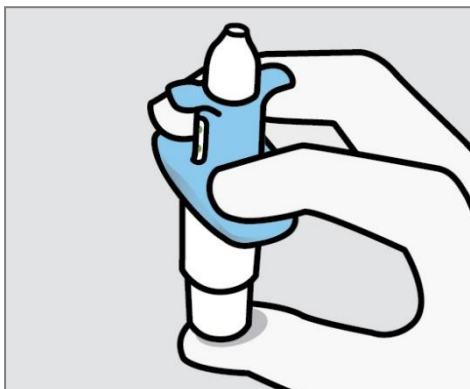
Подготовка на устройството



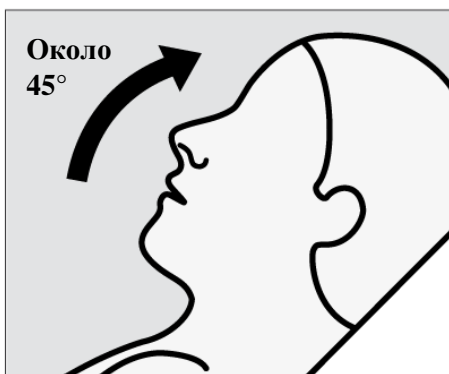
- Проверете датата на срока на годност („Годен до:“). Ако срокът на годност е изтекъл, вземете ново устройство.
- Отлепете блистера и извадете устройството.



- **Не задействайте устройството.** Това ще доведе до загуба на лекарство.
- Проверете дали индикаторът показва **2 зелени точки**. Ако не, изхвърлете устройството и вземете ново.
- Подайте устройството на пациента.

**Инструктирайте пациента да:**

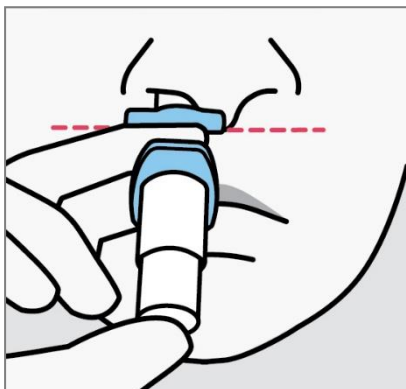
- Държи устройството, както е показано, като с палеца леко поддържа буталото.
- **Не** натиска буталото.

**Инструктирайте пациента да:**

- Наклони главата си назад на около **45 градуса** по време на приложението, за да се задържи лекарството в носа.

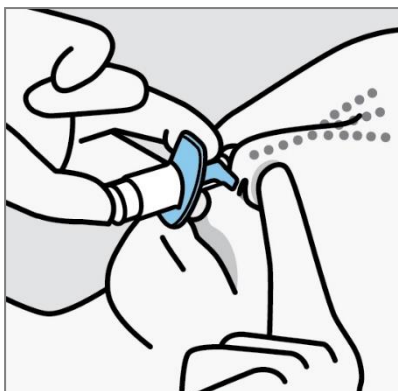
Стъпка 4

Пациентът впръсква веднъж във всяка ноздра



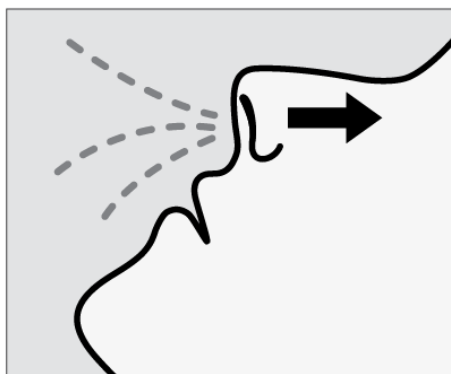
Инструктирайте пациента да:

- Постави върха в първата ноздра.
- Опората за нос трябва да докосва кожата между ноздрите.



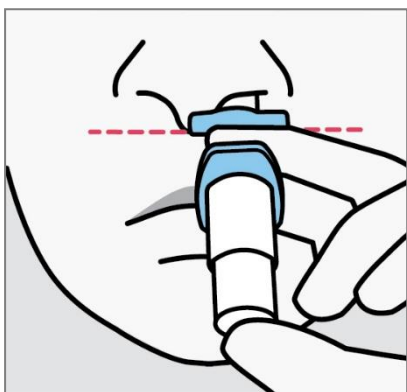
Инструктирайте пациента да:

- Притисне, за да запуши противоположната ноздра.
- Да вдиша през носа, докато натиска буталото докрай, докато спре.



Инструктирайте пациента да:

- Да смръкне леко след впръскването, за да се задържи лекарството в носа.

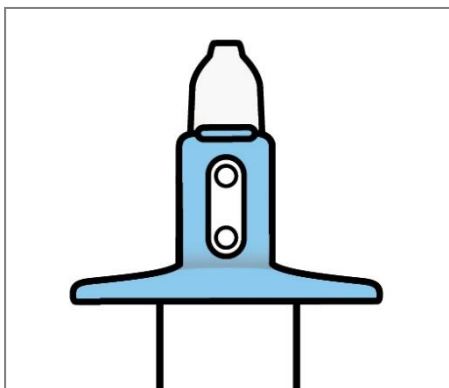


Инструктирайте пациента да:

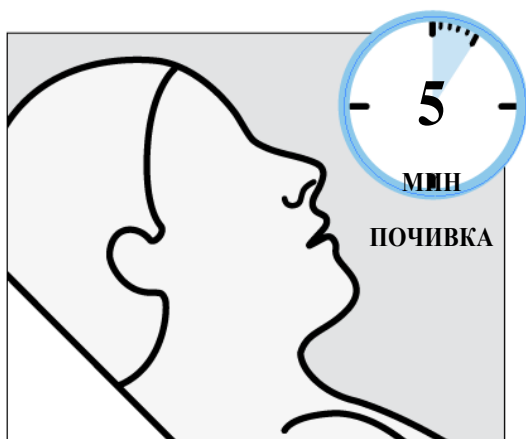
- Смени ръцете, за да постави **върха във втората ноздра**.
- Да повтори стъпка 4, за да освободи второто впръскване.

Стъпка 5

Потвърждаване на освобождаването и почивка



- Вземете устройството от пациента.
- Уверете се, че индикаторът **не показва зелени точки**. Ако виждате една зелена точка, накарайте пациента да пръсне отново във втората ноздра.
- Проверете отново индикатора, за да се уверите, че устройството е празно.



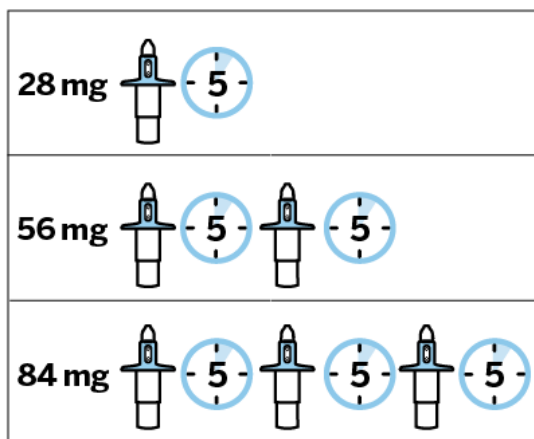
Инструктирайте пациента да:

- Почива в удобно положение (за предпочитане, полулегнал) за **5 минути след всяко устройство**.
- Ако има капки течност, да избърше леко носа със салфетка.



Да не издухва носа.

Следващо устройство (ако е необходимо)



- Повторете стъпки 2-5, ако е необходимо повече от едно устройство.

ВАЖНО: Уверете се, че пациентът прави **пауза от 5 минути след всяко устройство**, за да може лекарството да се абсорбира.

Изхвърляне

Изхвърлете използваното(ите) устройство(а) в съответствие с местните изисквания.

Актуализирано: 05/2021