

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

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

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Spravato 28 mg nosní sprej, roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Nosní sprej, roztok.

Čirý, bezbarvý, vodný roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Spravato, v kombinaci se SSRI nebo SNRI, je indikován u dospělých s depresivní poruchou rezistentní na léčbu, kteří při současné středně těžké až těžké depresivní epizodě neodpověděli na nejméně dvě různé terapie antidepresivy (viz bod 5.1).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Rozhodnutí předepsat přípravek Spravato musí učinit psychiatr.

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

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

#### Vyšetření před léčbou

Před podáním přípravku Spravato je nutno změřit krevní tlak.

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

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

#### Observace po podání přípravku

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

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

### Dávkování

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

<b>Tabulka 1: Doporučené dávkování přípravku Spravato u dospělých &lt; 65 let</b>	
<b>Indukční fáze</b>	<b>Udržovací fáze</b>
<p><b>1. až 4. týden:</b> Zahajovací dávka 1. den: 56 mg</p> <p>Následné dávky: 56 mg nebo 84 mg dvakrát týdně</p>	<p><b>5. až 8. týden:</b> 56 mg nebo 84 mg jednou týdně</p> <p><b>Od 9. týdne:</b> 56 mg nebo 84 mg každé 2 týdny nebo jednou týdně</p>
Na konci indukční fáze je třeba vyhodnotit důkazy o terapeutickém přínosu, aby bylo možno určit, zda je potřeba pokračovat v léčbě.	Potřebu pokračovat v léčbě je třeba pravidelně přehodnocovat.

<b>Tabulka 2: Doporučené dávkování přípravku Spravato u dospělých <math>\geq 65</math> let</b>	
<b>Indukční fáze</b>	<b>Udržovací fáze</b>
<p><b>1. až 4. týden:</b> Zahajovací dávka 1. den: 28 mg</p> <p>Následné dávky: 28 mg, 56 mg nebo 84 mg dvakrát týdně, všechny změny dávky mají být učiněny v přírůstcích o 28 mg</p>	<p><b>5. až 8. týden:</b> 28 mg, 56 mg nebo 84 mg jednou týdně, všechny změny dávky mají být učiněny v přírůstcích o 28 mg</p> <p><b>Od 9. týdne:</b> 28 mg, 56 mg nebo 84 mg každé 2 týdny nebo jednou týdně, všechny změny dávky mají být učiněny v přírůstcích o 28 mg</p>
Na konci indukční fáze je třeba vyhodnotit důkazy o terapeutických přínosech, aby se určila potřeba pokračování v léčbě.	Potřebu pokračovat v léčbě je třeba pravidelně přehodnocovat.

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

### Doporučení ohledně příjmu potravy a tekutin před podáním

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

### Nosní kortikosteroid nebo nosní dekonjestant

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

### Vynechaná terapeutická sezení

Pokud se vynechá jedno nebo dvě terapeutická sezení, musí se další sezení naplánovat na dobu, na kterou bylo naplánováno příští sezení podle současné léčebné frekvence. Pokud se vynechají více než 2 terapeutická sezení, může být na základě klinického posouzení vhodná úprava dávkování nebo frekvence podávání přípravku Spravato.

### Zvláštní populace

#### *Starší osoby (65 let a starší)*

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

#### *Porucha funkce jater*

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

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

#### *Porucha funkce ledvin*

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

#### *Rasa*

U pacientů japonského původu je počáteční dávka přípravku Spravato 28 mg esketaminu (1. den, zahajovací dávka, viz tabulka 3). Následné dávky se mají zvyšovat po 28 mg až do dávky 56 nebo 84 mg, a to na základě účinnosti a snášenlivosti.

<b>Tabulka 3: Doporučené dávkování přípravku Spravato u dospělých japonského původu</b>	
<b>Indukční fáze</b>	<b>Udržovací fáze</b>
<b>1. až 4. týden:</b> Zahajovací dávka 1. den: 28 mg Následné dávky: 28 mg, 56 mg nebo 84 mg dvakrát týdně, všechny změny dávky mají být učiněny v přírůstcích o 28 mg	<b>5. až 8. týden:</b> 28 mg, 56 mg nebo 84 mg jednou týdně, všechny změny dávky mají být učiněny v přírůstcích o 28 mg  <b>Od 9. týdne:</b> 28 mg, 56 mg nebo 84 mg každé 2 týdny nebo jednou týdně, všechny změny dávky mají být učiněny v přírůstcích o 28 mg
Na konci indukční fáze je třeba vyhodnotit důkazy o terapeutických přínosech, aby se určila potřeba pokračování v léčbě.	Potřeba pokračovat v léčbě se má pravidelně přehodnocovat.

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Spravato u dětí ve věku 17 let a mladších nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. U dětí do 7 let není u přípravku Spravato v indikaci léčba deprese rezistentní na léčbu žádné relevantní použití.

#### Způsob podání

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

#### *Kýchání po podání*

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

#### *Použití stejné nosní dírky ke dvěma po sobě jdoucím vstříkům*

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

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

### 4.3 Kontraindikace

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

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### Neuropsychiatrické a motorické poruchy

Během klinických studií bylo hlášeno, že přípravek Spravato vyvolává somnolenci, sedaci, disociativní příznaky, percepční poruchy, točení hlavy, vertigo a úzkost (viz bod 4.8). Tyto účinky mohou zhoršit pozornost, úsudek, myšlení, rychlost reakcí a motorické dovednosti. Při každém terapeutickém sezení mají být pacienti pod dohledem zdravotnického pracovníka, aby se vyhodnotilo, kdy bude pacient na základě klinického posouzení považován za stabilizovaného (viz bod 4.7).

#### Respirační deprese

Při vysokých dávkách po rychlé intravenózní injekci esketaminu nebo ketaminu, pokud se používají k anestezii, může dojít k útlumu dechu. V klinických studiích s esketaminem v nosním spreji (Spravato) nebyly žádné případy respirační deprese pozorovány; byly hlášeny vzácné případy hluboké sedace. Současné použití přípravku Spravato s látkami tlumícími CNS může zvýšit riziko sedace (viz bod 4.5). Je potřebné pečlivé sledování s ohledem na sedaci a útlum dechu.

#### Vliv na krevní tlak

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

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

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

## Pacienti s klinicky významnými nebo nestabilními kardiovaskulárními nebo respiračními stavy

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

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

## Sebevražda/sebevražedné myšlenky nebo klinické zhoršení

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

Pacienti, kteří mají v anamnéze před zahájením léčby příhody související se sebevraždou, nebo ti kteří vykazují významný stupeň sebevražedné představivosti před zahájením léčby, mají vyšší riziko sebevražedných myšlenek nebo pokusů o sebevraždu a musí být během léčby pečlivě sledováni.

Pacienti, a zvláště ti, kteří mají zvýšené riziko, mají být během léčby pečlivě sledováni, a to především na začátku léčby a po změně dávkování. Pacienti (a jejich ošetřovatelé) mají být upozorněni na to, že je nutné sledovat jakékoliv zhoršení jejich stavu, vznik sebevražedného chování nebo myšlenek a neobvyklých změn chování, a na to, že pokud se tyto příznaky objeví, musí okamžitě vyhledat lékařskou pomoc.

## Abusus léčiv, závislost, vysazování

Jedinci s abusem léčiv nebo se závislostí na lécivech v anamnéze mohou být zneužíváním nebo nesprávným používáním přípravku Spravato ohroženi více. Před předepsáním přípravku Spravato je u každého pacienta nutno vyhodnotit riziko zneužívání nebo nesprávného používání a pacienti léčení esketaminem musí být během léčby sledováni s ohledem na rozvoj abusu nebo nesprávného používání, včetně jednání s cílem si léčivo obstarat.

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

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

## Další ohrožené populace

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

- psychóza v současnosti nebo v anamnéze;
- mánie nebo bipolární afektivní porucha v současnosti nebo v anamnéze;
- nedostatečně léčená hyperthyreóza;

- poranění mozku, hypertenzní encefalopatie, intratekální léčba ventrikulárními shunty nebo jakýkoli jiný stav spojený se zvýšeným nitrolebním tlakem v anamnéze.

#### Starší osoby (65 let a starší)

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

#### Těžká porucha funkce jater

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

Při chronickém užívání ketaminu byla hlášena hepatotoxicita, proto nelze potenciál k tomuto účinku při dlouhodobém užívání přípravku Spravato vyloučit.

#### Příznaky v močovém traktu

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

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

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

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

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Ženy ve fertilním věku

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

#### Těhotenství

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

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

#### Kojení

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

## Fertilita

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

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

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

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky u pacientů s rezistentní depresí léčených přípravkem Spravato bylo točení hlavy (30 %), nauzea (27 %), disociace (26 %), bolest hlavy (24 %), somnolence (18 %), vertigo (18 %), dysgeuzie (17 %), hypestezie (11 %) a zvracení (10 %).

#### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

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

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek		
	Četnost		
	Velmi časté	Časté	Méně časté
<b>Psychiatrické poruchy</b>	disociace	euforická nálada, agitovanost, úzkost, iluze, iritabilita, panická ataka, narušené vnímání času, halucinace včetně vizuálních halucinací, derealizace	
<b>Poruchy nervového systému</b>	točení hlavy, bolest hlavy, dysgeuzie, somnolence, hypestezie	duševní postižení, třes, letargie, dysartrie, parestezie, sedace	
<b>Poruchy oka</b>		rozmazané vidění	
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	vertigo	hyperakuze, tinitus	
<b>Srdeční poruchy</b>		tachykardie	
<b>Cévní poruchy</b>		hypertenze	
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>		nosní diskomfort sucho v nose včetně krust v nose, svědění v nose	
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	nauzea, zvracení	sucho v ústech, orální hypestezie	hypersekrece slin
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>		hyperhydróza	



<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>		polakisurie, dysurie, nutkání na močení	
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>		abnormální pocity, pocit opilosti, pocit změny tělesné teploty	
<b>Vyšetření</b>		zvýšený krevní tlak	

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### *Disociace*

Disociace (26 %) byla jedním z nejčastějších psychologických účinků esketaminu. Další příbuzné příhody zahrnovaly derealizaci (1,9 %), depersonalizaci (1,7 %), iluze (1,5 %) a distorzi času (1,2 %). Tyto nežádoucí účinky byly hlášeny jako přechodné, samy odeznívaly a objevovaly se v den podání. Disociace byla ve všech studiích hlášena jako závažné intenzity v incidenci méně než 4 %. Disociativní příznaky typicky vymizely do 1,5 hodiny po podání, přičemž závažnost měla tendenci se s opakujícími kúrami snižovat.

#### *Sedace/somnolence*

Nežádoucí účinky sedace (9,1 %) a somnolence (18,0 %) byly primárně lehké nebo středně těžké, vyskytovaly se v den podání a stejný den spontánně vymizely. Sedativní účinky typicky vymizely do 1,5 hodiny po podání. Výskyt somnolence byl při dlouhodobé léčbě v čase relativně stabilní. V případech sedace nebyly pozorovány žádné příznaky respirační tísně, přičemž hemodynamické parametry (včetně životních projevů a saturace kyslíkem) zůstaly v normálních rozmezech.

#### *Změny krevního tlaku*

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

#### *Zhoršení kognitivních funkcí a paměti*

Při dlouhodobém užívání nebo zneužívání ketaminu bylo hlášeno zhoršení kognitivních funkcí a paměti. Tyto účinky se v čase nezhoršovaly a po vysazení ketaminu byly reverzibilní. V dlouhodobých klinických studiích byl hodnocen vliv esketaminu v nosním spreji na kognitivní funkce v čase a výkonnost zůstávala stabilní.

#### *Příznaky v močovém traktu*

Při každodenním a dlouhodobém používání vysokých dávek ketaminu byly hlášeny případy intersticiální cystitidy. V klinických studiích esketaminu nebyly žádné případy intersticiální cystitidy hlášeny, nicméně u pacientů léčených esketaminem byla v porovnání s pacienty léčenými placebem pozorován vyšší výskyt příznaků v dolních močových cestách (polakisurie, dysurie, nutkání na močení, nykturie a cystitida).

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## 4.9 Předávkování

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

### Symptomy

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

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

### Léčba

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

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

### Mechanismus účinku

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

### Farmakodynamické účinky

#### Potenciál ke zneužívání

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

### Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost přípravku Spravato nosní sprej byla hodnocena v pěti klinických studiích fáze 3 u dospělých pacientů (18 až 86 let) s depresí rezistentní na léčbu (treatment-resistant depression, TRD), kteří splňovali kritéria DSM-5 pro depresivní poruchu a při probíhající depresivní epizodě byli

nonrespondéry na nejméně 2 terapie perorálními antidepresivy odpovídajícího dávkování a trvání. Bylo zařazeno 1 833 dospělých pacientů, z nichž 1 601 bylo exponováno přípravku Spravato.

#### Deprese rezistentní na léčbu– krátkodobé studie

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

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

<b>Tabulka 4: Výchozí demografické charakteristiky ve studiích TRD3002, TRD3001 a TRD3005 (celé analyzované soubory)</b>			
	Studie TRD3002 (n=223)	Studie TRD3001 (n=342)	Studie TRD3005 (n=137)
<b>Věk, roky</b>			
Medián (rozsah)	47,0 (19; 64)	47,0 (18; 64)	69,0 (65; 86)
<b>Pohlaví, n (%)</b>			
Mužské	85 (38,1 %)	101 (29,5 %)	52 (38,0 %)
Ženské	138 (61,9 %)	241 (70,5 %)	85 (62,0 %)
<b>Rasa, n (%)</b>			
Bílá	208 (93,3 %)	262 (76,6 %)	130 (94,9 %)
Černošská nebo afroamerická	11 (4,9%)	19 (5,6 %)	--
<b>Předchozí perorální antidepresiva bez odpovědi (tj. neúspěšná antidepresiva)</b>			
<b>Počet specifických antidepresiv, n (%)</b>			
2	136 (61,0 %)	167 (48,8 %)	68 (49,6 %)
3 nebo více	82 (36,8 %)	167 (48,8 %)	58 (42,3 %)
<b>Nově nasazená perorální antidepresivní medikace zahájená při randomizaci, n (%)</b>			
SNRI	152 (68,2 %)	196 (57,3 %)	61 (44,5 %)
SSRI	71 (31,8 %)	146 (42,7 %)	76 (55,5 %)
Účast ve studii ukončena (z jakéhokoli důvodu), n/celkový počet (%)	30/227 (13,2 %)	31/346 (9,0 %)	16/138 (11,6 %)

Ve studii flexibilní dávky TRD3002 bylo 28. den 67 % pacientů randomizovaných do skupiny léčené přípravkem Spravato na dávce 84 mg. Ve studii TRD3002, esketamin plus nově nasazené perorální

antidepressivum, vykázaly klinicky významnou a statistickou superioritu v porovnání s nově nasazeným perorálním antidepressivem (SNRI: duloxetin, venlafaxin s prodlouženým uvolňováním; SSRI: escitalopram, sertralin) plus placebo nosní sprej (tabulka 5), přičemž příznaky snížení byly pozorovány již 24 hodin po dávce.

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

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

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

Studie č.	Léčebná skupina <sup>§</sup>	Počet pacientů	Střední hodnota výchozího skóre (SD)	LS střední hodnota změny výchozích hodnot do konce 4. týdne (SE)	LS střední hodnota rozdílu (95 % CI) <sup>†</sup>
TRD3001	Přípravek Spravato 56 mg + perorální AD	115	37,4 (4,8)	-18,9 (1,3)	-4,3 (-7,8; -0,8) <sup>#</sup>
	Přípravek Spravato 84 mg + perorální AD	114	37,8 (5,6)	-16,2 (1,3)	-1,2 (-4,7; 2,3) <sup>#</sup>
	Perorální AD + placebo nosní sprej	113	37,5 (6,2)	-14,7 (1,3)	
TRD3002	Přípravek Spravato (56 mg nebo 84 mg) + perorální AD	114	37,0 (5,7)	-17,7 (1,3)	-3,5 (-6,7; -0,3) <sup>‡</sup>
	Perorální AD + placebo nosní sprej	109	37,3 (5,7)	-14,3 (1,3)	
TRD3005 (≥ 65 let)	Přípravek Spravato (28 mg, 56 mg nebo 84 mg) + perorální AD	72	35,5 (5,9)	-10,1 (1,7)	-2,9 (-6,5; 0,6) <sup>#</sup>
	Perorální AD + placebo nosní sprej	65	34,8 (6,4)	-6,8 (1,7)	

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

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

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

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

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

## Výskyt odpovědi a remise

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

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

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

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

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

AD = antidepresivum; NA = není k dispozici

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

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

‡ Remise byla definována jako celkové skóre MADRS ≤ 12

# První dávka byla přípravek Spravato 56 mg + perorální antidepresivum

## Deprese rezistentní na léčbu – dlouhodobé studie

### Studie prevence relapsu

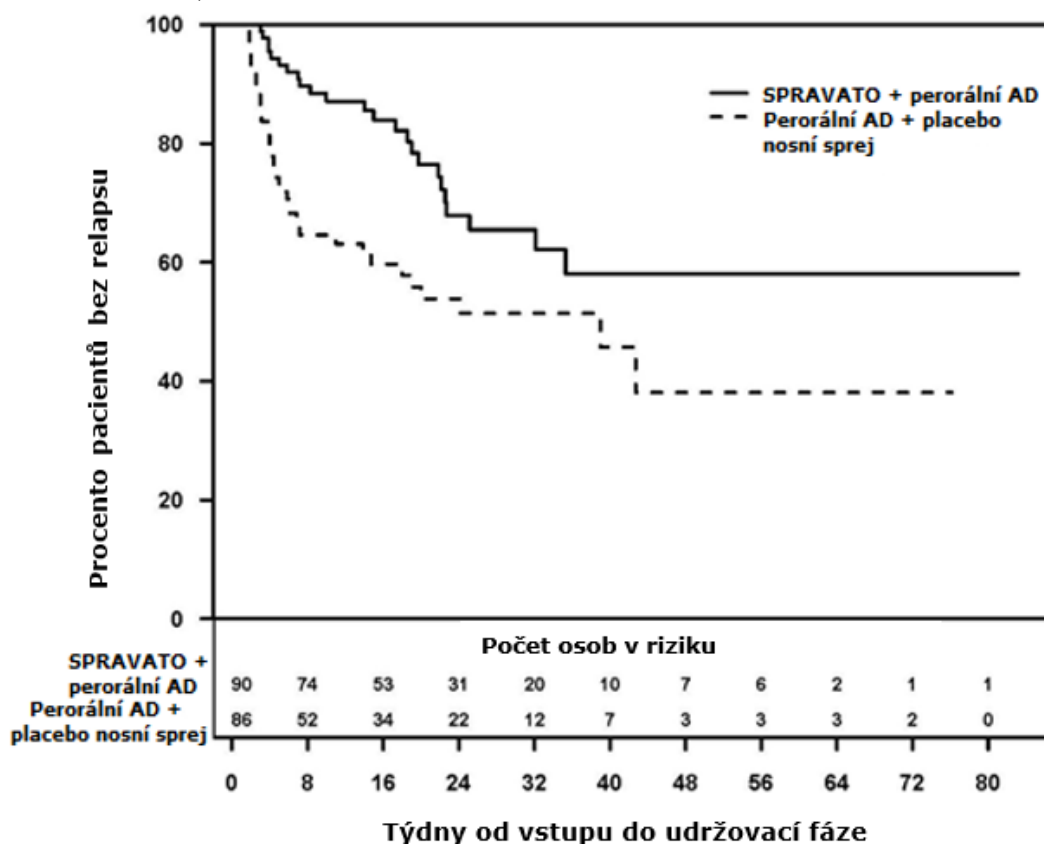
Udržení antidepresivního účinku bylo prokázáno ve studii prevence relapsu. Studie SUSTAIN-1 (TRD3003) byla dlouhodobá, randomizovaná, dvojitě zaslepená, aktivním komparátorem kontrovaná, multicentrická studie s paralelními skupinami prevence relapsu. Primárním měřítkem k vyhodnocení prevence relapsu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

### *Stabilní remise*

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

uvolňováním; SSRI: escitalopram, sertralin) plus placebo nosní sprej byl 273 dní, zatímco pro přípravek Spravato plus perorální antidepresivum nebyl medián stanovitelný, jelikož tato skupina nikdy nedosáhla 50% výskytu odpovědi.

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

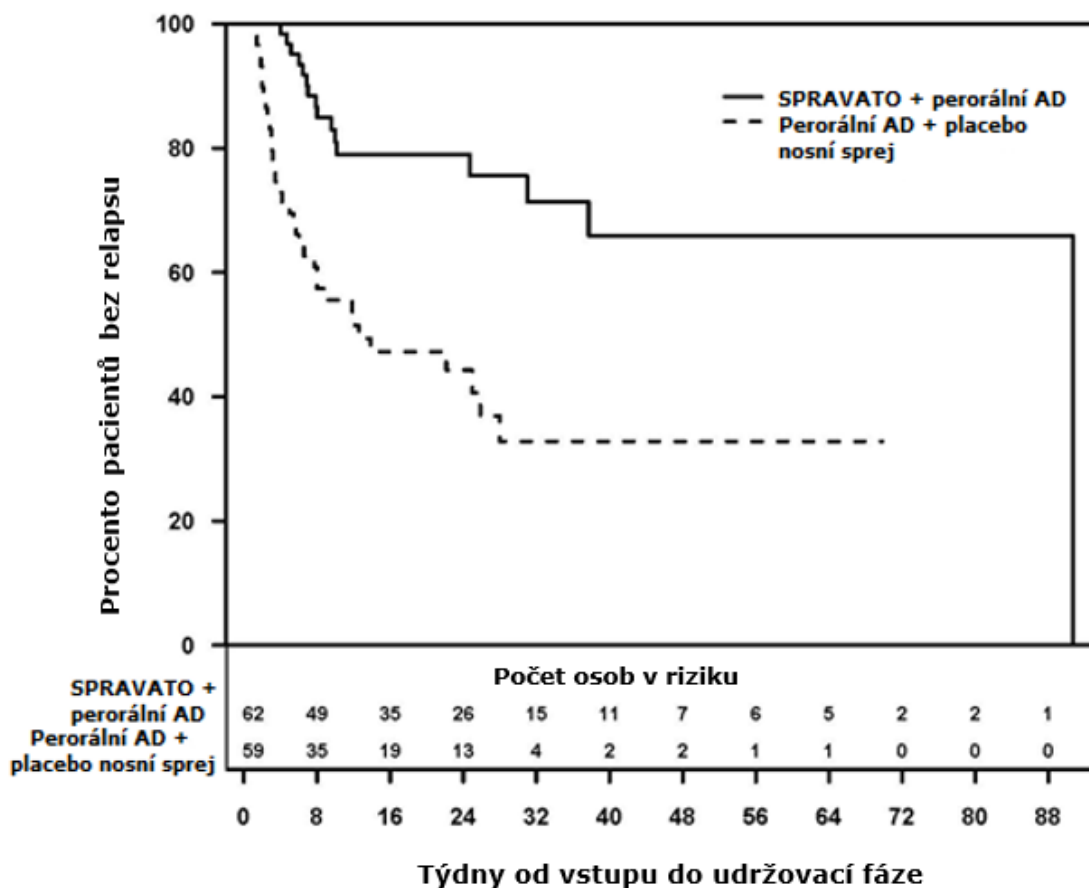


U pacientů ve stabilní remisi byl výskyt relapsu založený na Kaplan-Meierových odhadech během 12 a 24týdenního, dvojité zaslepeného období 13 %, respektive 32 % u přípravku Spravato a 37 %, respektive 46 % u placeba nosní sprej.

#### *Stabilní odpověď*

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

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



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

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

#### *Dávkovací frekvence*

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



<b>Tabulka 7: Dávkovací frekvence používaná po většinu času; udržovací fáze (studie TRD3003)</b>				
	<b>Stabilní remise</b>		<b>Stabilní respondéři</b>	
	<b>Přípravek Spravato + perorální AD (n=90)</b>	<b>Perorální AD + placebo nosní sprej (n=86)</b>	<b>Přípravek Spravato + perorální AD (n=62)</b>	<b>Perorální AD + placebo nosní sprej (n=59)</b>
<b>Většinová dávkovací frekvence</b>				
Každý týden	21 (23,3 %)	27 (31,4 %)	34 (54,8 %)	36 (61,0 %)
Každý druhý týden	62 (68,9 %)	48 (55,8 %)	21 (33,9 %)	19 (32,2 %)
Každý týden nebo každý druhý týden	7 (7,8 %)	11 (12,8 %)	7 (11,3 %)	4 (6,8 %)

### Pediatrická populace

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

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

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

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

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

### Distribuce

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

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

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

### Biotransformace

Esketamin se rozsáhle metabolizuje v játrech. Primární metabolická cesta esketaminu v lidských jaterních mikrosomech je N-demethylace za tvorby noresketaminu. Hlavními enzymy cytochromu P450 (CYP) odpovědnými za N-demethylaci esketaminu jsou CYP2B6 a CYP3A4. Další enzymy

cytochromu P450, včetně CYP2C19 a CYP2C9, přispívají mnohem menší měrou. Noretketamin se následně metabolizuje cestami závislými na cytochromu P450 na další metabolity, z nichž některé podstupují glukuronidaci.

### Eliminace

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

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

### Linearita/nelinearita

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

### Interakce

#### *Vliv jiných léčivých přípravků na esketamin*

##### *Inhibitory jaterních enzymů*

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

Předléčba perorálním klarithromycinem, což je inhibitor aktivity jaterního CYP3A4, (500 mg dvakrát denně po dobu 3 dní před podáním esketaminu a v den podání esketaminu) zvyšuje střední hodnoty  $C_{max}$  a  $AUC_{\infty}$  nazálně podaného esketaminu o přibližně 11 %, respektive 4 %. Terminální poločas esketaminu nebyl předléčbou klarithromycinem ovlivněn.

##### *Induktory jaterních enzymů*

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

##### *Další přípravky v nosním spreji*

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

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

##### *Vliv esketaminu na jiné léčivé přípravky*

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

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

### Zvláštní populace

#### Starší osoby (65 let a starší)

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

#### Porucha funkce ledvin

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

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

#### Porucha funkce jater

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

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

#### Rasa

Farmakokinetika esketaminu nosního spreje byla porovnáována mezi zdravými asijskými subjekty a bělošskými subjekty. Průměrné hodnoty  $C_{max}$  a  $AUC_{\infty}$  esketaminu navozených jednorázovou 56mg dávkou esketaminu byly v porovnání s bělochy u čínských subjektů vyšší o přibližně 14 %, respektive o 33 %. Oba parametry byly v porovnání s bělošskými subjekty u japonských subjektů vyšší o přibližně 40 %. V průměru byla v porovnání s bělošskými subjekty u korejských subjektů  $C_{max}$  esketaminu o 10 % nižší a  $AUC_{\infty}$  esketaminu o 17 % vyšší. Průměrná hodnota terminálního poločasu esketaminu v plasmě se u asijských subjektů pohybovala od 7,1 do 8,9 hodiny, přičemž u bělošských subjektů byla 6,8 hodiny.

#### Pohlaví a tělesná hmotnost

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

#### Alergická rinitida

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

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu, reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie ketaminu na zvířatech prokázaly

vývojovou neurotoxicitu. Potenciál esketaminu k neurotoickým účinkům na vyvíjející se plody nelze vyloučit (viz bod 4.6).

### Genotoxicita

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

### Reprodukční toxicita

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

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

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

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

V každém balení je aplikátor jednotlivě zabalen v uzavřeném blistru.

Velikosti balení po 1, 2, 3 nebo 6 aplikátorech nosního spreje.

V každém balení je aplikátor jednotlivě zabalen v uzavřeném blistru.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

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

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 18. prosince 2019

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

12/2019

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