

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

1. IME LEKA

§ ▲
Spravato®, 28 mg, sprej za nos, rastvor
INN: esketamin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan bočica sa sprej pumpom sadrži 28 mg esketamina u obliku esketamin-hidrohlorida. Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Sprej za nos, rastvor.
Bistar, bezbojan do svetlo žućkast rastvor bez vidljivih čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Spravato je, u kombinaciji sa selektivnim inhibitorima ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI) ili inhibitorima ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRI), indikovano kod odraslih osoba sa velikim depresivnim poremećajem (eng. *Major Depressive Disorder- MDD*) rezistentnim na terapiju, pri čemu nije bilo odgovora na najmanje dve različite terapije antidepresivima, tokom trenutne umerene do teške depresivne epizode.

Lek Spravato je, primenjen istovremeno sa oralnom antidepresivnom terapijom, indikovano kod odraslih osoba sa umerenom do teškom epizodom velikog depresivnog poremećaja, kao akutna kratkoročna terapija, za brzo ublažavanje simptoma depresije koji, prema kliničkoj proceni, predstavljaju urgentno psihijatrijsko stanje.

Videti odeljak 5.1. za opis ispitivane populacije.

4.2. Doziranje i način primene

Odluku o propisivanju leka Spravato donosi psihijatar.

Predviđeno je da pacijent samostalno primenjuje lek Spravato pod direktnim nadzorom zdravstvenog radnika.

Terapijska sesija sastoji se od primene leka Spravato i perioda opservacije nakon primene. Potrebno je da se i primena leka Spravato i opservacija nakon primene obavljaju u odgovarajućem kliničkom okruženju.

Procene pre terapije

Pre primene leka Spravato potrebno je proceniti krvni pritisak.

Ukoliko je početni krvni pritisak povišen, potrebno je da se procene rizici od kratkotrajnog povišenja krvnog pritiska i korist od terapije lekom Spravato (videti odeljak 4.4). Lek Spravato se ne sme primeniti ako povećanje krvnog ili intrakranijalnog pritiska predstavljaju ozbiljan rizik (videti odeljak 4.3).

Kod pacijenata sa klinički značajnim ili nestabilnim kardiovaskularnim ili respiratornim stanjima zahtevaju se dodatne mere predostrožnosti. Kod tih pacijenata, potrebno je lek Spravato primenjivati u uslovima u kojima su na raspolaganju i odgovarajuća oprema za reanimaciju i zdravstveni radnici osposobljeni za kardiopulmonalnu reanimaciju (videti odeljak 4.4).

Opservacija nakon primene

Krvni pritisak treba ponovno proceniti približno 40 minuta nakon primene leka Spravato, a zatim kako je klinički opravdano (videti odeljak 4.4).

Zbog moguće sedacije, disocijacije i povišenja krvnog pritiska, pacijenti moraju biti pod nadzorom zdravstvenog radnika, sve dok ne proceni da je pacijent klinički stabilan i spreman da ode iz zdravstvene ustanove (videti odeljak 4.4).

Doziranje

Veliki depresivni poremećaj rezistentan na terapiju (Treatment-resistant Major Depressive Disorder-TRD)

Preporučene doze leka Spravato kod velikog depresivnog poremećaja rezistentnog na terapiju navedene su u Tabeli 1 i Tabeli 2 (odrasli starosti ≥ 65 godina). Preporučuje se da pacijent u fazi održavanja primenjuje istu dozu koja je primenjena na kraju faze uvodnog lečenja (indukcije). Dozu treba prilagođavati na osnovu efikasnosti i podnošljivosti prethodne doze. Doziranje leka Spravato u fazi održavanja treba individualno prilagoditi do najmanje učestalosti primene koja je potrebna za održavanje remisije/odgovora.

Tabela 1: Preporučeno doziranje leka Spravato kod odraslih starosti < 65 godina sa velikim depresivnim poremećajem rezistentnim na terapiju	
Faza uvodnog lečenja (indukcija)	Faza održavanja
1. - 4. nedelja: Početna doza (1. dan): 56 mg Naredne doze: 56 mg ili 84 mg dva puta nedeljno	5. - 8. nedelja: 56 mg ili 84 mg jednom nedeljno
	Od 9. nedelje nadalje: 56 mg ili 84 mg na svake 2 nedelje ili jednom nedeljno
Na kraju faze indukcije potrebno je proceniti terapijsku korist, kako bi se utvrdilo da li postoji potreba za nastavkom terapije.	Potrebno je periodično ponoviti procenu potrebe za nastavkom terapije.

Tabela 2: Preporučeno doziranje leka Spravato kod odraslih starosti \geq 65 godina sa velikim depresivnim poremećajem rezistentnim na terapiju

Faza uvodnog lečenja (indukcija)	Faza održavanja
1. - 4. nedelja: Početna doza (1. dan): 28 mg Naredne doze: 28 mg, 56 mg ili 84 mg dva puta nedeljno; sve promene doze uvek treba da budu u koracima od po 28 mg	5. - 8. nedelja: 28 mg, 56 mg ili 84 mg jednom nedeljno; promene doze treba da budu u koracima za po 28 mg Od 9. nedelje nadalje: 28 mg, 56 mg ili 84 mg svake 2 nedelje ili jednom nedeljno; promene doze treba da budu u koracima za po 28 mg
Na kraju faze indukcije treba proceniti terapijsku korist, kako bi se utvrdilo da li postoji potreba za nastavkom terapije.	Potrebno je periodično ponoviti procenu potrebe za nastavkom terapije.

Nakon što se simptomi depresije poboljšaju, preporučuje se nastavak terapije još najmanje 6 meseci.

Akutna kratkotrajna terapija urgentnog psihijatrijskog stanja kod velikog depresivnog poremećaja

Preporučena doza leka Spravato za odrasle pacijente (<65 godina) iznosi 84 mg dva puta nedeljno tokom 4 nedelje. Zavisno od toga kako se lek podnosi, doza se može smanjiti na 56 mg. Nakon 4 nedelje terapije lekom Spravato, terapiju oralnim antidepresivima (AD) treba nastaviti, u skladu sa kliničkom procenom.

Kod ovih pacijenata, terapija lekom Spravato treba da bude deo sveobuhvatnog plana kliničkog zbrinjavanja.

Preporuke za unos hrane i tečnosti pre primene leka

Budući da kod nekih pacijenta nakon primene leka Spravato mogu da se jave mučnina i povraćanje, pacijentima treba savetovati da ne jedu najmanje 2 sata pre primene i da ne piju tečnost najmanje 30 minuta pre primene leka (videti odeljak 4.8).

Kortikosteroidi ili dekonjestivi za nazalnu primenu

Pacijentima kojima je na dan primene leka Spravato potreban i nazalni kortikosteroid ili nazalni dekonjestiv treba savetovati da navedene lekove ne primenjuju najmanje sat vremena pre primene leka Spravato.

Propuštene terapijske sesije

Pacijenti koji su propustili jednu ili više terapijskih sesija tokom prve 4 nedelje terapije, treba da nastave sa trenutnim rasporedom primene leka.

Kod pacijenata sa velikim depresivnim poremećajem rezistentnim na terapiju, koji propuste jednu ili više terapijskih sesija tokom faze održavanja i kod kojih dođe do pogoršanja simptoma depresije, prema kliničkoj proceni razmotriti vraćanje na prethodni raspored doziranja (videti Tabelu 1 i Tabelu 2).

Posebne populacije

Stariji pacijenti (starosti 65 godina i više)

Kod pacijenata starijeg životnog doba početna doza leka Spravato iznosi 28 mg (početna doza koja se primenjuje 1. dana, videti Tabelu 2, iznad). Naredne doze treba povećavati u koracima od 28 mg do doze od 56 mg ili 84 mg, zavisno od efikasnosti i podnošljivosti.

Lek Spravato nije ispitivan u populaciji starijih pacijenata kao kratkotrajna terapija urgentnog stanja u psihijatriji usled velikog depresivnog poremećaja.

Oštećenje funkcije jetre

Nije neophodno prilagođavanje doze kod pacijenata s blagim (*Child-Pugh* klasa A) ili umerenim (*Child-Pugh* klasa B) oštećenjem funkcije jetre. Međutim, maksimalnu dozu od 84 mg treba primenjivati uz oprez kod pacijenata s umerenim oštećenjem funkcije jetre.

Lek Spravato nije ispitivan kod pacijenata teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klasa C). Ne preporučuje se primena leka u toj populaciji (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije neophodno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim do teškim oštećenjem funkcije bubrega. Lek nije ispitivan kod pacijenata na dijalizi.

Pacijenti japanskog porekla

Efikasnost leka Spravato kod japanskih pacijenata je ispitivana, ali nije utvrđena (videti odeljak 5.1.).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Spravato kod pedijatrijskih pacijenta uzrasta 17 godina i mlađih nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka. Primena leka Spravato nije relevantna kod dece mlađe od 7 godina.

Način primene

Lek Spravato je namenjen samo za nazalnu upotrebu. Sprej za nos sa sprej pumpom – sredstvom za doziranje je namenjen za jednokratnu upotrebu pri čemu se primenjuje ukupno 28 mg esketamina u dve sprej doze/potiska (po jedna sprej doza/potisak za svaku nozdrvu). Da bi se sprečio gubitak leka, pre primene se ne sme proveravati protok leka. Namenjeno je da lek primenjuje pacijent pod nadzorom zdravstvenog radnika, koristeći 1 sprej za nos (za dozu od 28 mg), 2 spreja za nos (za dozu od 56 mg) ili 3 spreja (za dozu od 84 mg), uz pauzu od po 5 minuta između primene ovih pojedinačnih sprejeva za nos.

Kijanje nakon primene

Ako odmah nakon primene dođe do kijanja, ne sme se upotrebiti rezervni sprej.

Primena 2 uzastopna ubrizgavanja/prskanja u istu nozdrvu

Ako se obe sprej doze primene u istu nozdrvu, ne sme se upotrebiti rezervni sprej.

Prekid terapije lekom Spravato ne zahteva postepeno smanjivanje doze. Prema podacima iz kliničkih ispitivanja, rizik od simptoma obustave je nizak.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu, ketamin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Primena kod pacijenata kod kojih povišenje krvnog ili intrakranijalnog pritiska predstavlja ozbiljan rizik (videti odeljak 4.8):
 - pacijenti sa aneurizmatском bolešću krvnih sudova (uključujući intrakranijalne krvne sudove, torakalnu ili abdominalnu aortu ili periferne arterije).
 - pacijenti koji u anamnezi imaju intracerebralno krvarenje.
 - pacijenti koji su nedavno (u prethodnih 6 nedelja) imali kardiovaskularni događaj, uključujući infarkt miokarda.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Samoubistvo/suicidalne misli ili kliničko pogoršanje

Nije dokazana efikasnost leka Spravato u sprečavanju suicida ili ublažavanju suicidalnih ideja ili ponašanja (videti odeljak 5.1). Upotreba leka Spravato ne sprečava potrebu za hospitalizacijom ako je ona klinički opravdana, čak i ako kod pacijenta dođe do poboljšanja posle inicijalne doze leka Spravato.

Lečenje ovim lekom mora biti praćeno strogim nadzorom pacijenata, a posebno onih visokorizičnih, posebno u ranoj fazi lečenja i nakon promene doze. Pacijente (i njihove negovatelje) treba upozoriti na potrebu da prate i uoče svako eventualno kliničko pogoršanje, suicidalno ponašanje ili misli, kao i sve neuobičajene promene, i da odmah zatraže lekarsku pomoć ako su takvi simptomi prisutni.

Depresija je povezana sa povećanim rizikom od suicidalnih misli, samopovređivanja i samoubistva (suicidalni događaji). Budući da je taj rizik prisutan sve dok ne nastupi značajna remisija, pacijente treba pažljivo nadzirati. Opšte kliničko iskustvo pokazuje da rizik od samoubistva može da bude povećan u ranim fazama oporavka.

Poznato je da je rizik od suicidalnih misli ili pokušaja samoubistva veći kod pacijenata koji u anamnezi imaju suicidalne događaje ili kod kojih su pre početka terapije u značajnoj meri bile prisutne suicidalne ideje i te pacijente treba pažljivo nadzirati tokom terapije.

Neuropsihijatrijski i motorni poremećaji

U kliničkim ispitivanjima je zabeleženo da lek Spravato izaziva somnolenciju, sedaciju, disocijativne simptome, poremećaje percepcije, vrtoglavicu, vertigo i anksioznost (videti odeljak 4.8). Ta dejstva mogu štetno da utiču na pažnju, sposobnost rasuđivanja i razmišljanja, brzinu reagovanja i motorne sposobnosti. Na svakoj terapijskoj sesiji pacijent treba da bude pod nadzorom zdravstvenog radnika, koji na osnovu kliničke procene treba da proceni kada se pacijent smatra stabilnim (videti odeljak 4.7).

Respiratorna depresija

Nakon primene brze intravenske injekcije visokih doza esketamina ili ketamina, kada se koristi za anesteziju, može da nastupi respiratorna depresija. U kliničkim ispitivanjima esketamina u spreju za nos (Spravato) nije zabeležen nijedan slučaj respiratorne depresije; prijavljeni su retki slučajevi duboke sedacije. Istovremena primena leka Spravato i depresora centralnog nervnog sistema (CNS) može da poveća rizik od sedacije (videti odeljak 4.5). Pacijente treba brižljivo nadzirati zbog mogućeg razvoja sedacije i respiratorne depresije.

Dejstvo na krvni pritisak

Lek Spravato može da izazove prolazna povećanja sistolnog i/ili dijastolnog krvnog pritiska, koja najvišu vrednost dostižu približno 40 minuta nakon primene leka i traju približno 1 - 2 sata (videti odeljak 4.8). Krvni pritisak može značajno da skoči nakon bilo koje terapijske sesije. Lek Spravato je kontraindikovano kod pacijenata kod kojih povećanje krvnog ili intrakranijalnog pritiska predstavlja ozbiljan rizik (videti odeljak 4.3). Pre propisivanja leka Spravato potrebno je pažljivo proceniti pacijente sa drugim kardiovaskularnim i cerebrovaskularnim stanjima kako bi se utvrdilo da li su moguće koristi od terapije lekom Spravatom veće od povezanih rizika.

Kod pacijenata kod kojih se pre primene leka oceni da je krvni pritisak povišen (opšte pravilo: >140/90 mmHg za pacijente starosti < 65 godina i > 150/90 mmHg za pacijente starosti ≥65 godina), odgovarajuća mera pre početka terapije lekom Spravato je da se prilagodi način života i/ili farmakološke terapije kako bi se snizio krvni pritisak. Ako je krvni pritisak povišen pre primene leka Spravato, odluku o odlaganju terapije lekom Spravato treba doneti uzimajući u obzir odnos koristi i rizika pojedinačno, za svakog pacijenta.

Nakon primene leka potrebno je da se krvni pritisak prati. Krvni pritisak treba izmeriti približno 40 minuta nakon primene doze, a zatim u skladu sa kliničkim indikacijama, sve dok se njegove vrednosti ne snize. Ako krvni pritisak duže ostane povišen, potrebno je bez odlaganja zatražiti pomoć lekara sa iskustvom u terapiji krvnog pritiska. Pacijente kod kojih se jave simptomi hipertenzivne krize treba odmah uputiti na urgentno zbrinjavanje.

Pacijenti sa klinički značajnim ili nestabilnim kardiovaskularnim ili respiratornim stanjima

Kod pacijenata sa klinički značajnim ili nestabilnim kardiovaskularnim ili respiratornim stanjima terapija lekom Spravato sme da se započne samo ako je korist veća od rizika. Kod tih pacijenata lek Spravato treba primenjivati u uslovima u kojima su na raspolaganju odgovarajuća oprema za reanimaciju i zdravstveni radnici osposobljeni za kardiopulmonalnu reanimaciju. Primeri stanja koja treba razmotriti uključuju, između ostalih:

- značajnu plućnu insuficijenciju, uključujući HOBP;
- apneju u snu uz morbidnu gojaznost (indeks telesne mase, ITM \geq 35);
- pacijenti sa nekontrolisanim bradiaritmijama ili tahiaritmijama koje uzrokuju hemodinamsku nestabilnost;
- pacijenti sa infarktom miokarda u anamnezi. Ti pacijenti moraju da budu klinički stabilni i bez kardioloških simptoma pre primene leka;
- hemodinamski značajnu bolest srčanih zalistaka ili srčanu insuficijenciju (NYHA klase III - IV).

Zloupotreba leka, zavisnost i apstinencija

Osobe koje u anamnezi imaju zloupotrebu droga/lekova ili zavisnost od droga/lekova mogu da budu u većem riziku od zloupotrebe ili namerne pogrešne upotrebe leka Spravato. Kod svakog pacijenta treba pre propisivanja leka Spravato proceniti rizik od zloupotrebe ili namerne pogrešne upotrebe leka, a pacijente koji primaju esketamin treba pratiti za vreme lečenja zbog mogućeg razvoja takvih ponašanja ili stanja zloupotrebe ili namerne pogrešne upotrebe leka, uključujući i insistiranje na dobijanju leka, dok su na terapiji.

Kod dugotrajne primene ketamina beleže se pojava zavisnosti i tolerancije na lek. Kod osoba koje su bile zavisne od ketamina, nakon prekida njegove primene beleži se pojava apstinencijalnih simptoma kao što su žudnja (neodoljiva potreba), anksioznost, tremor, znojenje i palpitacije.

Beleže se i slučajevi zloupotrebe ketamina, leka koji je racemska smeša erketamina i esketamina. Mogućnost zloupotrebe, namerne pogrešne upotrebe i davanje leka Spravato drugim osobama za nedozvoljene namene svodi se na najmanju meru tako što se primenjuje pod neposrednim nadzorom zdravstvenog radnika. Lek Spravato sadrži esketamin i može da bude predmet zloupotrebe i davanja drugim osobama za nedozvoljene namene.

Druge populacije izložene riziku

Lek Spravato treba primenjivati oprezno kod pacijenata sa dole navedenim stanjima. Te pacijente treba pažljivo proceniti pre propisivanja leka Spravato, a terapiju započeti samo ako je korist veća od rizika:

- psihoza, prisutna trenutno ili u anamnezi
- manija ili bipolarni poremećaj, prisutni trenutno ili u anamnezi
- nedovoljno lečena hipertireoza
- ranije pretrpljena povreda mozga, hipertenzivna encefalopatija, intratekalna terapija uz ventrikularni šant ili bilo koje drugo stanje povezano sa povećanim intrakranijalnim pritiskom u anamnezi

Pacijenti starijeg životnog doba (starosti 65 godina i više)

Pacijenti starijeg životnog doba na terapiji lekom Spravato mogu da budu izloženi većem riziku od pada pošto počnu ponovno da se kreću, pa zato te pacijente treba pažljivo nadzirati.

Teško oštećenje funkcije jetre

S obzirom na očekivano povećanje izloženosti leku i nedostatak kliničkog iskustva, primena leka Spravato se ne preporučuje kod pacijenata s oštećenjem funkcije jetre na nivou *Child-Pugh* klase C (teško).

Budući da se kod hronične primene ketamina beleži i pojava hepatotoksičnosti, ne može se isključiti mogućnost takvog dejstva kod dugotrajne primene leka Spravato.

Simptomi urinarnog trakta

Kod primene leka Spravato beleže se poremećaji urinarnog trakta i mokraćne bešike (videti odeljak 4.8). Preporučuje se da se tokom celog trajanja terapije pacijenti nadziru zbog mogućih poremećaja urinarnog trakta i mokraćne bešike, pa ih u slučaju perzistentnih simptoma treba uputiti odgovarajućem zdravstvenom radniku.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Istovremena primena leka Spravato i depresora CNS-a (npr. benzodiazepina, opioida, alkohola) može da pojača sedaciju, pa zbog toga te pacijente treba pažljivo nadzirati.

Potrebno je pažljivo pratiti krvni pritisak kod istovremene primene leka Spravato i psihostimulantnih agenasa (npr. amfetamina, metilfenidata, modafinila, armodafinila) ili drugih lekova koji mogu da povećaju krvni pritisak (npr. derivata ksantina, ergometrina, hormona štitaste žlezde, vazopresina ili MAO inhibitora kao što su tranilcipromin, selegilin i fenelzin).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu

Primena leka Spravato ne preporučuje se kod trudnica, ni žena u reproduktivnom periodu, a koje ne koriste kontracepciju.

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primeni esketamina kod trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su da ketamin (racemska smeša erketamina i esketamina) izaziva neurotoksičnost kod fetusa u razvoju (videti odeljak 5.3). Sličan rizik se ne može isključiti ni kod primene esketamina.

Ako žena zatrudni tokom terapije lekom Spravato, lečenje treba prekinuti, a pacijentkinju što je moguće pre upoznati sa mogućim rizicima po fetus i kliničkim/terapijskim mogućnostima.

Dojenje

Nije poznato da li se esketamin izlučuje u majčino mleko. Podaci iz ispitivanja na životinjama pokazali su da se esketamin izlučuje u mleko. Ne može se isključiti rizik po odojče. Potrebno je odlučiti da li da se prekine dojenje ili prekine/obustavi terapija lekom Spravato, uzimajući u obzir korist dojenja za dete i korist od terapije lekom za ženu.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama pokazala su da esketamin nema štetnih dejstava na plodnost i sposobnost reprodukcije.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Spravato ima veliki uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. U kliničkim ispitivanjima je zabeleženo da lek Spravato izaziva somnolenciju, sedaciju, disocijativne simptome, poremećaje percepcije, vrtoglavicu, vertigo i anksioznost (videti odeljak 4.8). Pre primene leka Spravato pacijentima treba reći da ne preduzimaju potencijalno opasne aktivnosti koje zahtevaju potpunu mentalnu budnost i motornu koordinaciju, kao što su upravljanja vozilima ili rukovanje mašinama, sve do narednog dana pošto se dobro naspavaju (videti odeljak 4.4).

4.8. Neželjena dejstva

Sažeti prikaz profila bezbednosti

Najčešće zabeležene neželjene reakcije kod pacijenata koji su primali lek Spravato bile su vrtoglavica (31%), disocijacija (27%), mučnina (27%), glavobolja (23%), somnolencija (18%), disgeuzija (18%), vertigo (16%), hipoestezija (11%), povraćanje (11%) i povišen krvni pritisak (10%).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U Tabeli 3 navedene su neželjene reakcije zabeležene pri primeni esketamina. Neželjene reakcije su navedene po klasama sistema organa i sledećim kategorijama učestalosti: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), retko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Tabela 3: Spisak neželjenih reakcija

Klasa sistema organa	Neželjena reakcija		
	Učestalost		
	Veoma često	Često	Povremeno
Psihijatrijski poremećaji	disocijacija	anksioznost, euforično raspoloženje, stanje konfuznosti, derealizacija, razdražljivost, halucinacije uključujući i vizuelne halucinacije, agitiranost, iluzije, napadi panike, promenjena percepcija vremena	psihomotorna retardacija, emocionalni distres, disforija
Poremećaji nervnog sistema	vrtoglavica, glavobolja, somnolencija, disgeuzija, hipoestezija	parestezija, sedacija, tremor, mentalni poremećaji, letargija, dizartrija, poremećaj pažnje	nistagmus, psihomotorna hiperaktivnost
Poremećaji oka		zamagljen vid	
Poremećaji uha i labirinta	vertigo	tinitus, hiperakuzija	
Kardiološki poremećaji		tahikardija	
Vaskularni poremećaji		hipertenzija	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		neprijatnost u nosu, iritacija grla, orofaringealni bol, suv nos, uključujući stvaranje krasti u nosu, svrab nosa	
Gastrointestinalni poremećaji	mučnina, povraćanje	hipoestezija usne šupljine, suva usta	pojačana sekrecija pljuvačke
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		hiperhidroza	hladan znoj

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		polakiurija, dizurija, neodložna potreba za mokrenjem	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		neuobičajeno osećanje, osećaj opijenosti, astenija, plakanje, osećaj promene telesne temperature	poremećaj hoda
Ispitivanja	povišen krvni pritisak		

Opis odabranih neželjenih reakcija

Disocijacija

Disocijacija (27%) je bila jedno od najčešćih psiholoških dejstava esketamina. Drugi povezani pojmovi uključivali su derealizaciju (2,2%), depersonalizaciju (2,2%), iluzije (1,3%) i poremećaj percepcije vremena (1,2%). Ta neželjena dejstva su prijavljena kao prolazna i samoograničavajuća, a javljala su se na sam dan primene leka. Incidenca teške disocijacije iznosila je manje od 4% u svim kliničkim ispitivanjima. Simptomi disocijacije obično su se povlačili u roku od 1,5 sata nakon primene doze, a njihova težina se obično smanjivala s vremenom sa ponavljanim primenama leka.

Sedacija/somnolencija

Sedacija (9,3%) i somnolencija (18,2%) uglavnom su bile blage ili umerene težine, javljale su se na dan primene leka i spontano su se povlačile istoga dana. Sedativno dejstvo se obično povlačilo u roku od 1,5 sata nakon primene leka. Kod dugotrajne terapije stope somnolencije su bile relativno stabilne tokom vremena. U slučajevima sedacije nisu primećeni simptomi respiratornog distresa, a hemodinamski parametri (uključujući vitalne znakove i zasićenost kiseonikom) ostajali su u normalnom rasponu.

Promene krvnog pritiska

U kliničkim ispitivanjima velikog depresivnog poremećaja rezistentnog na terapiju kod pacijenata koji su primali lek Spravato uz oralne antidepresive rast sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska (SKP i DKP) tokom vremena iznosio je približno 7 - 9 mmHg za SKP i 4 - 6 mmHg za DKP 40 minuta nakon primene doze, odnosno 2 - 5 mmHg za SKP i 1 - 3 mmHg za DKP 1,5 sati nakon primene doze (videti odeljak 4.4). Učestalost izraženih porasta krvnog pritiska kod pacijenata koji su primali esketamin uz oralni antidepresiv kretala se u rasponu od 8% (< 65 godina) do 17% (≥ 65 godina) za SKP (porast za ≥ 40 mmHg) odnosno u rasponu od 13% (< 65 godina) do 14% (≥ 65 godina) za DKP (porast za ≥ 25 mmHg). Incidenca porasta SKP-a do vrednosti ≥ 180 mmHg iznosila je 3%, dok je incidenca porasta DKP-a do vrednosti ≥ 110 mmHg iznosila 4%.

Kognitivni poremećaji i poremećaji pamćenja

Kod dugotrajne primene ili zloupotrebe ketamina beleži se pojava kognitivnih poremećaja i poremećaja pamćenja. Ta dejstva se nisu pojačavala s vremenom i povlačila su se po obustavi ketamina. U dugoročnim kliničkim ispitivanjima procenjavano je dejstvo esketamin spreja za nos na kognitivnu funkciju tokom vremena i utvrđeno je da je ona ostala stabilna.

Poremećaji urinarnog trakta

Kod svakodnevne i dugoročne primene visokih doza ketamina zabeleženi su slučajevi intersticijalnog cistitisa. U kliničkim ispitivanjima esketamina nije bilo slučajeva intersticijalnog cistitisa, ali jeste zabeležena viša stopa poremećaja donjeg urinarnog trakta (polakiurija, dizurija, neodložna potreba za mokrenjem, nokturija i cistitis) kod pacijenata koji su primali esketamin, nego kod onih koji su primali placebo.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Mogućnost da se pacijent predozira lekom Spravato svedena je na minimum zahvaljujući dizajnu proizvoda i činjenici da se primena odvija pod nadzorom zdravstvenog radnika (videti odeljak 4.2).

Simptomi

Maksimalna jednokratna doza esketamina u spreju za nos ispitana kod zdravih dobrovoljaca iznosila je 112 mg, i nije bilo nikakvih dokaza toksičnosti i/ili neželjenih kliničkih ishoda. Međutim, u poređenju sa dozama iz preporučenog raspona, doza od 112 mg esketamina u spreju za nos bila je povezana sa višim stopama neželjenih dejstava, uključujući vrtoglavicu, hiperhidrozu, somnolenciju, hipoesteziju, osećaj da nešto nije normalno, mučninu i povraćanje.

Na osnovu iskustva sa primenom ketamina u dozi 25 puta većoj od uobičajene doze za anesteziju očekuju se simptomi opasni po život. Klinički simptomi opisani su kao konvulzije, srčane aritmije i zastoj disanja. Nije verovatno da se nazalnim putem može primeniti komparativno tako visoka doza esketamina.

Odgovor na predoziranje

Nema specifičnog antidota za predoziranje esketaminom. U slučaju predoziranja treba uzeti u obzir i mogućnost da je pacijent uzeo više lekova. Kod predoziranja lekom Spravato treba se fokusirati na kontrolu kliničkih simptoma i odgovarajuće praćenje. Pacijenta treba strogo nadzirati i pratiti sve dok se ne oporavi.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Psihoanaleptici, ostali antidepresivi

ATC šifra: N06AX27

Mehanizam dejstva

Esketamin je S-enantiomer racemskog ketamina. Radi se o neselektivnom, nekompetitivnom antagonistu N-metil-D-aspartatnog (NMDA) receptora, koji je jonotropni glutamatni receptor. Antagonističkim dejstvom na NMDA receptor, esketamin privremeno pojačava oslobađanje glutamata i tako dovodi do pojačane stimulacije receptora α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionske kiseline (AMPA), a potom i pojačane neurotrofne signalizacije, što može da doprinese obnavljanju sinaptičke funkcije u onim delovima mozga koji učestvuju u regulaciji raspoloženja i emocionalnog ponašanja. Obnavljanje dopaminergičke neurotransmisije u delovima mozga odgovornima za osećaj nagrade i motivacije kao i smanjena stimulacija delova mozga odgovornih za anhedoniju mogu da doprinesu brzom odgovoru na terapiju.

Farmakodinamsko dejstvo

Mogućnost zloupotrebe

U jednom ispitivanju mogućnosti zloupotrebe leka sprovedenom na korisnicima više droga u rekreativne svrhe (n=41), uz jednokratne doze esketamina u spreju za nos (84 mg i 112 mg) i intravenski primenjeni ketamin (0,5 mg/kg u obliku 40-minutne infuzije), koji se koristio kao pozitivna kontrola, zabeleženi su značajno veći rezultati na skali kojom su ispitanici subjektivno ocenjivali „koliko im se lek dopada“, kao i prema drugim merilima subjektivnih dejstava leka u odnosu na placebo.

Klinička efikasnost i bezbednost

Efikasnost i bezbednost leka Spravato spreja za nos ispitivani su u pet kliničkih ispitivanja faze 3 sprovedenih kod odraslih pacijenata (starosti 18 do 86 godina) sa depresijom rezistentnom na terapiju (engl. *treatment-resistant depression* – TRD) koji su ispunjavali kriterijume za veliki depresivni poremećaj prema 5. izdanju Dijagnostičkog i statističkog priručnika za mentalne poremećaje (DSM-5) i koji za vreme trenutne rekurentne depresivne epizode nisu odgovorili na najmanje dva oralna antidepresiva primenjena u odgovarajućim dozama i u odgovarajućem trajanju. U ova ispitivanja uključena su 1833 odrasla pacijenta, od kojih je 1601 pacijent bio izložen leku Spravato.

Efikasnost i bezbednost leka Spravato u obliku spreja za nos ispitivana je u dva klinička ispitivanja faze 3 kod odraslih pacijenata (18 do 64 godine) sa umerenom do teškom MDD (MADRS ukupni skor >28) koji su potvrdno odgovorili na pitanja Mini internacionalnog neuropsihijatrijskog intervjua (engl. *Mini International Neuropsychiatric Interview*, MINI) B3 („Razmišlja [barem na trenutak] o samopovređivanju ili nanošenju bola sebi samome/samoj: sa bar izvesnom namerom ili svešću da može zbog toga da umre; ili razmišlja o samoubistvu [da se ubije] ?“) i B10 („Namera da postupi po mislima o samoubistvu u protekla 24 časa?“). Uključeno je 456 odraslih pacijenata od kojih je 227 bilo izloženo leku Spravato.

Depresija rezistentna na terapiju – kratkotrajna ispitivanja

Lek Spravato je procenjivan u tri kratkotrajna (4 nedelje), randomizovana, dvostruko slepa, s aktivnim lekom kontrolisana ispitivanja faze 3 sprovedene kod pacijenata sa depresijom rezistentnom na terapiju. Ispitivanja TRANSFORM-1 (TRD3001) i TRANSFORM-2 (TRD3002) sprovedena su na odraslima (starosti 18 do < 65 godina), a ispitivanje TRANSFORM-3 (TRD3005) sprovedeno je na odraslima starosti ≥65 godina. U ispitivanjima TRD3001 i TRD3002 pacijenti su 1. dana započeli terapiju lekom Spravato u dozi od 56 mg sa novouvedenim oralnim antidepresivom koji se primenjivao svaki dan ili novouvedenim oralnim antidepresivom koji se primenjivao svaki dan sa placebo u obliku spreja za nos. Zatim su primali lek Spravato u dozi koja se održavala na 56 mg ili titrirala do 84 mg, odnosno odgovarajuću dozu placeba u spreju za nos, dvaput nedeljno za vreme 4-nedeljne dvostruko slepe faze uvodnog lečenja (indukcije). U ispitivanju TRD3001 doze leka Spravato od 56 mg ili 84 mg bile su fiksne, a u ispitivanju u TRD3002 fleksibilne. U ispitivanju TRD3005, pacijenti (starosti ≥65 godina) započeli su terapiju lekom Spravato u dozi od 28 mg sa novouvedenim oralnim antidepresivom koji se primenjivao svaki dan ili novouvedenim oralnim antidepresivom koji se primenjivao svaki dan sa placebo u obliku spreja za nos (1. dan). Pacijenti su primali lek Spravato u dozi koja se titrirala do 56 mg ili 84 mg, odnosno odgovarajuću dozu placeba u spreju za nos, dvaput nedeljno za vreme 4-nedeljne dvostruko slepe faze indukcije. U ispitivanjima s primenom fleksibilnih doza (TRD3002 i TRD3005), doza leka Spravato povećavala se na osnovu kliničke procene, a mogla se i smanjivati na osnovu podnošenja. U svim ovim ispitivanjima 1. dana započeta je otvorena terapija novouvedenim oralnim antidepresivom (SNRI: duloksetin, venlafaksin s produženim oslobađanjem; SSRI: escitalopram, sertralin). Taj novouvedeni oralni antidepresiv birao je istraživač na osnovu terapija koje je pacijent ranije primao. U svim kratkotrajnim ispitivanjima primarni cilj efikasnosti bio je promena ukupnog rezultata na skali Montgomery-Asberg za ocenu depresije (MADRS) od početka ispitivanja do 28. dana.

U Tabeli 4 su prikazane početne demografske karakteristike i karakteristike bolesti kod pacijenata u ispitivanjima TRD3002, TRD3001 i TRD3005.

Tabela 4: Početne demografske karakteristike u ispitivanjima TRD3002, TRD3001 i TRD3005 (potpuni skup podataka za analizu)			
	Ispitivanje TRD3002 (N=223)	Ispitivanje TRD3001 (N=342)	Ispitivanje TRD3005 (N=137)
Starost, godine			
Medijana (raspon)	47,0 (19; 64)	47,0 (18; 64)	69,0 (65; 86)
Pol, n (%)			
Muškarci	85 (38,1%)	101 (29,5%)	52 (38,0%)
Žene	138 (61,9%)	241 (70,5%)	85 (62,0%)
Rasa, n (%)			
Belci	208 (93,3%)	262 (76,6%)	130 (94,9%)
Crnci ili Afroamerikanci	11 (4,9%)	19 (5,6%)	--
Prethodni oralni antidepresivi na koje pacijent nije odgovorio (tj. neuspješna terapija antidepresivima)			
Broj specifičnih antidepresiva, n (%)			
2	136 (61,0%)	167 (48,8%)	68 (49,6%)
3 ili više	82 (36,8%)	167 (48,8%)	58 (42,3%)
Novi oralni antidepresiv uveden pri randomizaciji, n (%)			
SNRI	152 (68,2%)	196 (57,3%)	61 (44,5%)
SSRI	71 (31,8%)	146 (42,7%)	76 (55,5%)
Povlačenje iz ispitivanja (iz bilo kog razloga), n/N (%)	30/227 (13,2%)	31/346 (9,0%)	16/138 (11,6%)

U ispitivanju s primenom fleksibilne doze TRD3002, 28. dana 67% pacijenta randomizovanih za terapiju lekom Spravato primalo je dozu od 84 mg. U ispitivanju TRD3002 kombinacija esketamina i novouvedenog oralnog antidepresiva pokazala je klinički važnu i statističku superiornost u odnosu na novouvedeni oralni antidepresiv (SNRI: duloksetin, venlafaksin s produženim oslobađanjem; SSRI: escitalopram, sertralin) sa placebom u spreju za nos (Tabela 5), a ublažavanje simptoma zabeleženo je već 24 sata nakon primene doze leka.

U ispitivanju TRD3001 zabeleženo je klinički važno dejstvo lečenja na promenu ukupnog skora MADRS od početka ispitivanja do kraja 4-nedeljne faze indukcije, koje je dalo prednost leku Spravato u kombinaciji s novouvedenim oralnim antidepresivom u odnosu na novouvedeni oralni antidepresiv (SNRI: duloksetin, venlafaksin s produženim oslobađanjem; SSRI: escitalopram, sertralin) sa placebom u obliku spreja za nos (Tabela 5). U ispitivanju TRD3001 dejstvo terapije lekom Spravato u dozi od 84 mg uz oralni antidepresiv nije bilo statistički značajno u odnosu na oralni antidepresiv sa placebom.

U ispitivanju TRD3005, 28. dana 64% pacijenata randomizovanih za terapiju lekom Spravato primalo je dozu od 84 mg, 25% pacijenata primalo je dozu od 56 mg, a 10% dozu od 28 mg. U ispitivanju TRD3005 zabeleženo je klinički relevantno, ali ne i statistički značajno dejstvo terapije na promenu ukupnog skora MADRS od početka ispitivanja do kraja 4-nedeljne faze indukcije, koje je bilo u korist leka Spravato u kombinaciji s novouvedenim oralnim antidepresivom u odnosu na novouvedeni oralni antidepresiv (SNRI: duloksetin, venlafaksin s produženim oslobađanjem; SSRI: escitalopram, sertralin) sa placebom u spreju za nos (Tabela 5). Analize podgrupa ukazuju na ograničenu efikasnost u populaciji pacijenta starijih od 75 godina.

Tabela 5: Primarni rezultati efikasnosti za promene ukupnog skora MADRS u 4-nedeljnim kliničkim ispitivanjima (ANCOVA BOCF*)					
Ispitivanje br.	Terapijska grupa [§]	Broj pacijenta	Srednja vrednost početnog skora (SD)	Srednja vrednost promene (LS) od početka ispitivanja do kraja 4. nedelje (SE)	Srednja vrednost razlike (LS) (95% CI) †

TRD3001	Spravato 56 mg + oralni AD	115	37,4 (4,8)	-18,9 (1,3)	-4,3 (-7,8; -0,8) [#]
	Spravato 84 mg + oralni AD	114	37,8 (5,6)	-16,2 (1,3)	-1,2 (-4,7; -2,3) [#]
	Oralni AD + placebo u spreju za nos	113	37,5 (6,2)	-14,7 (1,3)	
TRD3002	Spravato (56 mg ili 84 mg) + oralni AD	114	37,0 (5,7)	-17,7 (1,3)	-3,5 (-6,7; -0,3) [‡]
	Oralni AD + placebo u spreju za nos	109	37,3 (5,7)	-14,3 (1,3)	
TRD3005 (> 65 godina)	Spravato (28 mg, 56 mg ili 84 mg) + oralni AD	72	35,5 (5,9)	-10,1 (1,7)	-2,9 (-6,5; 0,6) [#]
	Oralni AD + placebo u spreju za nos	65	34,8 (6,4)	-6,8 (1,7)	

ANCOVA = analiza kovarijanse; BOCF = početna vrednost preneti unapred; SD = standardna devijacija; SE = standardna greška; LS = metoda najmanjih kvadrata; CI = interval pouzdanosti; AD = antidepresiv

*Analiza ANCOVA koristi početne vrednosti prenete unapred, što znači da se za pacijenta koji prekine terapiju pretpostavlja da se nivo depresije vraća na početne vrednosti (t.j. nivo depresije je isti kao i pre započinjanja terapije)

§ Esketamin ili placebo primenjeni na nos; oralni AD = novouvedeni antidepresiv (SNRI: duloksetin, venlafaksin s produženim oslobađanjem; SSRI: escitalopram, sertralin)

† Razlika (Spravato + oralni AD minus oralni AD + placebo u spreju za nos) u srednjoj vrednosti promene od početne vrednosti po metodi najmanjih kvadrata

‡ Terapijska grupa koja je bila statistički značajno superiorna u odnosu na onu koja je primala oralni AD + placebo u spreju za nos

Medijana nepristrane procene (tj. ponderisana kombinacija srednjih vrednosti razlike (LS) u odnosu na oralni AD + placebo u spreju za nos) i fleksibilni interval pouzdanosti od 95%

Stope odgovora i remisije

Odgovor je definisan kao smanjenje ukupnog skora MADRS za $\geq 50\%$ u odnosu na vrednost zabeleženu na početku faze indukcije. Procenat pacijenta koji su u ispitivanjima TRD3001, TRD3002 i TRD3005 postigli odgovor na terapiju u vidu smanjenja ukupnog skora MADRS od početne vrednosti bio je veći u grupama koje su primale lek Spravato sa oralnim antidepresivom nego u onima koje su primale oralni antidepresiv sa placebo u spreju za nos za vreme čitave 4-nedeljne dvostruko slepe faze indukcije (Tabela 6).

Remisija je definisana kao ukupan skor MADRS ≤ 12 . U sva tri ispitivanja na kraju 4-nedeljne dvostruko slepe faze indukcije procenat pacijenta u remisiji bio je veći kod onih koji su primali lek Spravato sa oralnim antidepresivom nego kod onih koji su primali oralni antidepresiv sa placebo u spreju za nos (Tabela 6).

Tabela 6: Stope odgovora i remisije u 4-nedeljnim kliničkim ispitivanjima na osnovu prenosa početnih vrednosti (BOCF*)

Ispitivanje br.	Terapijska grupa §	Broj pacijenta (%)					
		Stopa odgovora†					Stopa odgovora‡
		24 sata	1. nedelja	2. nedelja	3. nedelja	4. nedelja	4. nedelja
TRD3001	Spravato 56 mg + oralni AD	20 (17,4%)	21 (18,3%)	29 (25,2%)	52 (45,2%)	61 (53,0%)	40 (34,8%)
	Spravato 84 mg + oralni AD	17 (14,9%)#	16 (14,0%)	25 (21,9%)	33 (28,9%)	52 (45,6%)	38 (33,3%)
	Oralni AD + placebo u spreju za nos	8 (7,1%)	5 (4,4%)	15 (13,3%)	25 (22,1%)	42 (37,2%)	33 (29,2%)
TRD3002	Spravato 56 mg ili 84 mg + oralni AD	18 (15,8%)	15 (13,2%)	29 (25,4%)	54 (47,4%)	70 (61,4%)	53 (46,5%)
	Oralni AD + placebo u spreju za nos	11 (10,1%)	13 (11,9%)	23 (21,1%)	35 (32,1%)	52 (47,7%)	31 (28,4%)
TRD3005 (≥ 65 godina)	Spravato 28 mg, 56 mg ili 84 mg + oralni AD	ND	4 (5,6%)	4 (5,6%)	9 (12,5%)	17 (23,6%)	11 (15,3%)
	Oralni AD + placebo u spreju za nos	ND	3 (4,6%)	8 (12,3%)	8 (12,3%)	8 (12,3%)	4 (6,2%)

AD = antidepresiv; ND = nije dostupno

* Početne vrednosti prenete unapred, što znači da se za pacijenta koji prekine terapiju pretpostavlja da se nivo depresije vraća na početne vrednosti (tj. nivo depresije je isti kao i pre započinjanja terapije)

§ Lek Spravato ili placebo primenjeni u nos; oralni AD = novouvedeni antidepresiv (SNRI: duloksetin, venlafaksin s produženim oslobađanjem; SSRI: escitalopram, sertralin)

† Odgovor je definisan kao smanjenje ukupnog skora MADRS za $\geq 50\%$ u odnosu na početnu vrednost.

‡ Remisija je definisana kao ukupan skor MADRS ≤ 12

Prva doza je bila 56 mg leka Spravato + oralni antidepresiv

Depresija rezistentna na terapiju – dugoročna ispitivanja

Ispitivanje prevencije relapsa

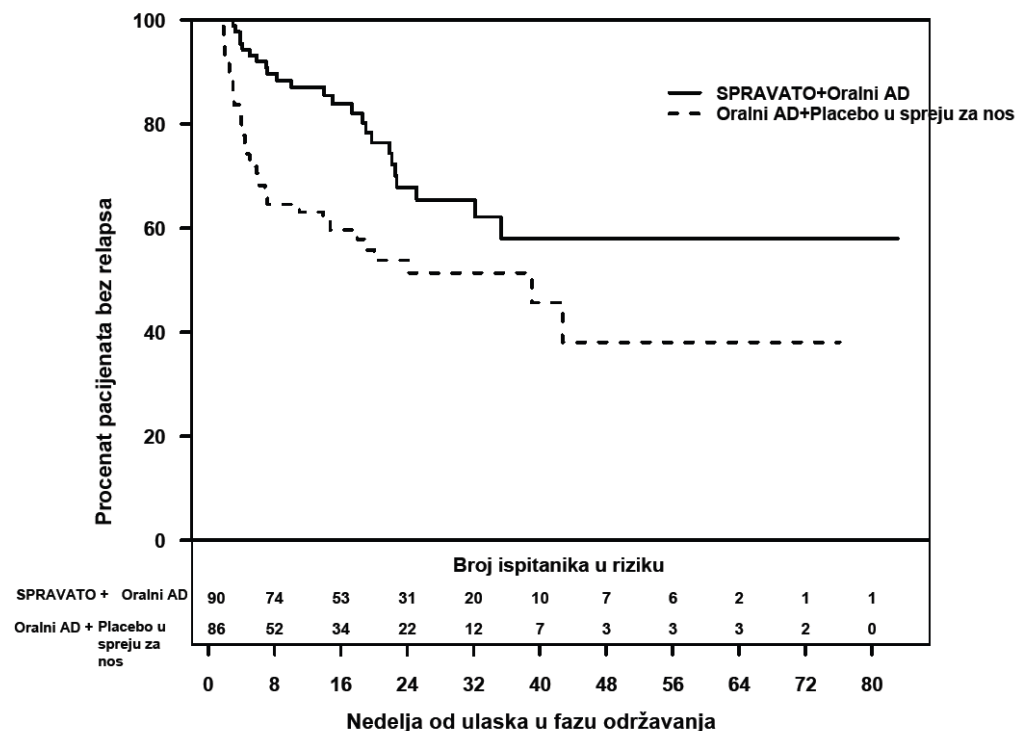
U ispitivanju prevencije relapsa dokazana je održana efikasnost antidepresiva. Ispitivanje SUSTAIN-1 (TRD3003) bilo je dugoročno, randomizovano, dvostruko slepo, aktivnim lekom kontrolisano, multicentrično u paralelnim grupama ispitivanje prevencije relapsa. Primarna mera ishoda za ocenu prevencije relapsa depresije bilo je vreme do relapsa. Uključeno je ukupno 705 pacijenata, od kojih 437 direktno; 150 je prešlo iz ispitivanja TRD3001, a 118 iz ispitivanja TRD3002. Direktno uključeni pacijenti primali su lek Spravato (56 mg ili 84 mg dvaput nedeljno) sa oralnim antidepresivom za vreme 4-nedeljne otvorene faze indukcije. Na kraju otvorene faze indukcije 52% pacijenata bilo je u remisiji (ukupan skor MADRS ≤ 12), a 66% su odgovorili na terapiju (poboljšanje ukupnog skora MADRS za $\geq 50\%$). Pacijenti koji su odgovorili (455) nastavili su da primaju lek Spravato sa oralnim antidepresivom za vreme 12-nedeljne faze optimizacije terapije. Nakon faze indukcije pacijenti su primali lek Spravato jednom nedeljno tokom 4 nedelje, a počevši od 8. nedelje učestalost primene određivala se na osnovu algoritma (zasnovanog na skoru MADRS). Pacijenti u remisiji (tj. oni s ukupnim skorom MADRS ≤ 12) lek su primali svake druge nedelje, ali ako se ukupni skor MADRS povećao na > 12 , i učestalost primene povećavala se na jednom nedeljno tokom naredne 4 nedelje; cilj

je bio da se održi najmanja učestalost primene potrebne za održavanje odgovora/remisije. Na kraju 16-nedeljnog terapijskog perioda pacijenti u stabilnoj remisiji (n=176) ili sa stabilnim odgovorom (n=121) bili su randomizovani za nastavak terapije lekom Spravato ili za prekid terapije lekom Spravato i prelazak na placebo u spreju za nos. Stabilna remisija je definisana kao ukupan skor MADRS ≤ 12 za vreme najmanje 3 od poslednje 4 nedelje faze optimizacije terapije, dok je stabilan odgovor definisan kao smanjenje ukupnog skora MADRS $\geq 50\%$ u odnosu na početnu vrednost za vreme poslednje 2 nedelje faze optimizacije, ali bez postizanja stabilne remisije.

Stabilna remisija

Kod pacijenata u stabilnoj remisiji koji su nastavili terapiju lekom Spravato i oralnim antidepresivom zabeleženo je statistički značajno duže vreme do relapsa simptoma depresije nego kod onih koji su primali novouvedeni oralni antidepresiv (SNRI: duloksetin, venlafaksin s produženim oslobađanjem; SSRI: escitalopram, sertralin) sa placebo u spreju za nos (Slika 1). Relaps je definisan kao ukupan skor MADRS ≥ 22 tokom 2 uzastopne nedelje, hospitalizacija zbog pogoršanja depresije ili bilo koji drugi klinički važan događaj koji ukazuje na relaps. Medijana vremena do relapsa iznosila je 273 dana uz novouvedeni oralni antidepresiv (SNRI: duloksetin, venlafaksin s produženim oslobađanjem; SSRI: escitalopram, sertralin) sa placebo u spreju za nos, dok se za lek Spravato sa oralnim antidepresivom medijana nije mogla proceniti, jer stopa relapsa u toj grupi nikada nije dostigla 50%.

Slika 1: Vreme do relapsa kod pacijenata u stabilnoj remisiji u ispitivanju TRD3003 (kompletan skup podataka za analizu)



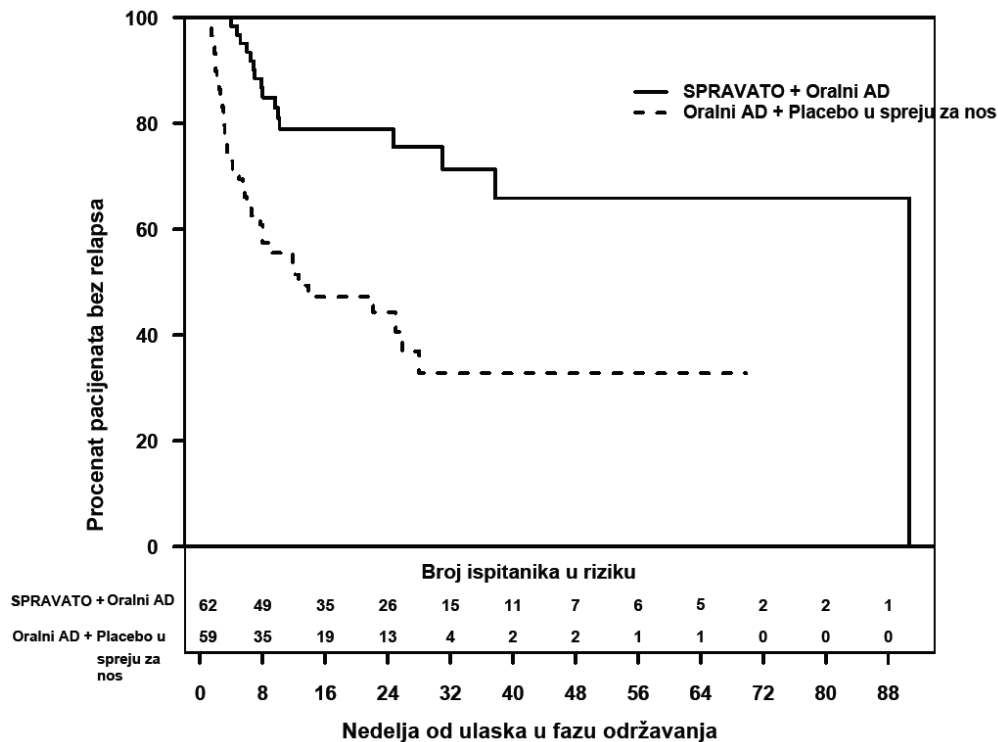
Za pacijente u stabilnoj remisiji stopa relapsa procenjena Kaplan-Majerovom metodom za vreme 12-nedeljnog odnosno 24-nedeljnog dvostruko slepog perioda praćenja iznosila je 13% odnosno 32% kod onih koji su primali lek Spravato, a 37% odnosno 46% kod onih koji su primali placebo u spreju za nos.

Stabilan odgovor

Rezultati efikasnosti bili su dosledni i kod pacijenata sa stabilnim odgovorom koji su nastavili terapiju lekom Spravato i oralnim antidepresivom. Naime, kod tih pacijenata zabeleženo je statistički značajno

duže vreme do relapsa simptoma depresije nego kod onih koji su primali novouvedeni oralni antidepresiv (SNRI: duloksetin, venlafaksin s produženim oslobađanjem; SSRI: escitalopram, sertralin) sa placebo u spreju za nos (Slika 2). Medijana vremena do relapsa bila je kraća (88 dana) u grupi koja je primala novouvedeni oralni antidepresiv (SNRI: duloksetin, venlafaksin s produženim oslobađanjem; SSRI: escitalopram, sertralin) sa placebo u spreju za nos nego u grupi koja je primala lek Spravato sa oralnim antidepresivom (635 dana).

Slika 2: Vreme do relapsa kod pacijenata sa stabilnim odgovorom u ispitivanju TRD3003 (kompletan skup podataka za analizu)



Za pacijente sa stabilnim odgovorom stopa relapsa procenjena Kaplan-Majerovom metodom za vreme 12-nedeljnog odnosno 24-nedeljnog dvostruko slepog perioda praćenja iznosila je 21% i 21% za one koji su primali lek Spravato, odnosno 47% i 56% za one koji su primali placebo u spreju za nos.

Pacijenti su se u ispitivanje TRD3003 uključivali postepeno tokom približno 2 godine. Faza održavanja bila je promenljive dužine i nastavila se sve dok pojedinačni pacijent ne uđe u relaps simptoma depresije ili prekine terapiju zbog nekog drugog razloga, odnosno dok se ispitivanje nije završilo zato što je dostignut potreban broj relapsa. Na vrednost izloženosti leku uticao je prekid ispitivanja u trenutku postizanja unapred utvrđenog broja relapsa na osnovu preliminarne analize. Nakon početnih 16 nedelja terapije lekom Spravato i oralnim antidepresivom, medijana trajanja izloženosti leku Spravato u fazi održavanja iznosila je 4,2 meseca (raspon od 1 dana do 21,2 mesec) kod pacijenata koji su primali lek Spravato (stabilna remisija i stabilan odgovor). U ovom ispitivanju 31,6% pacijenata primali su lek Spravato duže od 6 meseci, dok je njih 7,9% primalo lek Spravato duže od godinu dana u sklopu faze održavanja.

Učestalost doziranja

Učestalost doziranja koja se koristila većim delom vremena za vreme faze održavanja prikazana je u Tabeli 7. Od pacijenata randomizovanih da primaju lek Spravato 60% je primalo dozu od 84 mg, a 40% dozu od 56 mg.

Tabela 7: Učestalost doziranja koja se koristila veći deo vremena; faza održavanja (ispitivanje TRD3003)				
	Stabilna remisija		Stabilan odgovor	
	Spravato + oralni AD (N=90)	Oralni AD + placebo u spreju za nos (N=86)	Spravato + oralni AD (N=62)	Oralni AD + placebo u spreju za nos (N=59)
Učestalost doziranja koja se koristila veći deo vremena				
Svake nedelje	21 (23,3%)	27 (31,4%)	34 (54,8%)	36 (61,0%)
Svake druge nedelje	62 (68,9%)	48 (55,8%)	21 (33,9%)	19 (32,2%)
Svake nedelje ili svake druge nedelje	7 (7,8%)	11 (12,8%)	7 (11,3%)	4 (6,8%)

Japanska populacija

Efikasnost leka Spravato procenjivana je i u kratkoročnom (4-nedelje), randomizovanom, dvostruko slepom, aktivnim lekom kontrolisanom ispitivanju (TRD2005) u kome su učestvovala 202 odrasla pacijenata iz japanske populacije sa depresijom rezistentnom na terapiju. Pacijenti su tokom 4 nedelje indukcione faze dobijali terapiju lekom Spravato u fiksnoj dozi od 28 mg, 56 mg ili 84 mg ili placebo u spreju za nos uz nastavak trenutne terapije oralnim antidepresivom. Primarni parametar praćenja efikasnosti bila je promena MADRS ukupnog skora od početne vrednosti do 28. dana. Demografske karakteristike i karakteristike bolesti na početku ispitivanja bile su slične u grupama koje su primale lek Spravato u kombinaciji sa antidepresivom i onoj koja je primala placebo u spreju za nos u kombinaciji sa antidepresivom.

U ispitivanju TRD2005 nije zabeležena statistički značajna razlika u promeni MADRS ukupnog skora od početne vrednosti do kraja četvonedeljne faze indukcije za bilo koje doziranje leka Spravato u kombinaciji sa oralnim antidepresivom u odnosu na oralni antidepresiv plus placebo u spreju za nos (Tabela 8).

Tabela 8: Rezultati primarnog parametra praćenja efikasnosti - promena ukupnog skora MADRS u 4-nedeljnom ispitivanju TRD2005 (MMRM)				
Terapijska grupa	Broj pacijenata	Srednji početni skor (SD)	Srednja vrednost promene LS od početnog stanja do kraja 4. nedelje (SE)	Srednja vrednost razlike (LS) (90% CI)^{†,#}
lek Spravato 28 mg + oralni AD	41	38,4 (6,1)	-15,6 (1,8)	-1,0 -5,77; 3,70
lek Spravato 56 mg + oralni AD	40	37,9 (5,4)	-14,0 (1,9)	0,6 -4,32; 5,47
lek Spravato 84 mg + oralni AD	41	35,9 (5,3)	-15,5 (1,8)	-0,9 -5,66; 3,83
Oralni AD + placebo u spreju za nos	80	37,7 (5,7)	-14,6 (1,3)	

MMRM (engl. *mixed model for repeated measures*) = mešani model s ponovljenim merenjima; SD (engl. *standard deviation*) = standardna devijacija; SE (engl. *standard error*) = standardna greška; LS (engl. *least squares*) = metoda najmanjih kvadrata; CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti; AD = antidepresiv.

[†] Razlika (lek Spravato + oralni AD minus oralni AD + placebo u spreju za nos) u srednjoj vrednosti promene od početne vrednosti prema metodi najmanjih kvadrata.

[#] Interval pouzdanosti zasniva se na podešavanju prema Dunnettovom testu.

Akutno kratkotrajno lečenje urgentnih stanja u psihijatriji izazvanih velikim depresivnim poremećajem

Lek Spravato je ispitivan u dva identična, kratkotrajna (4 nedelje), randomizovana, dvostruko slepa, multicentrična, placebo kontrolisana ispitivanja 3. faze, Aspire I (SUI3001) i Aspire II (SUI3002) kod odraslih pacijenata sa umerenim do teškim MDD (MADRS ukupni skor >28) koji su potvrdno odgovorili na MINI pitanja B3 („Razmišlja [barem na trenutak] o samopovređivanju ili nanošenju bola sebi samome/samoj: sa bar izvesnom namerom ili svešću da može zbog toga da umre; ili razmišlja o samoubistvu [da se ubije]?“) i B10 („Namera da postupi po mislima o samoubistvu u protekla 24 časa?“). U tim ispitivanjima pacijenti su primali terapiju lekom Spravato 84 mg ili placebo u spreju za nos dva puta nedeljno tokom 4 nedelje. Svi pacijenti su lečeni po standardnom terapijskom protokolu (SOC, eng. standard of care), uključujući inicijalnu hospitalizaciju i uvođenje nove ili optimizacija terapije oralnim antidepresivom (AD) (AD monoterapija ili AD plusaugmetacija) po odluci istraživača. Po mišljenju lekara, hospitalizacija zbog akutnog psihijatrijskog stanja bila je klinički indikovana zbog neposrednog rizika od samoubistva pacijenta. Posle prve doze bilo je dozvoljeno jednokratno smanjenje doze leka Spravato na 56 mg kod pacijenata koji nisu mogli da podnose dozu od 84 mg.

Početne demografske karakteristike i karakteristike bolesti pacijenata u studijama SUI3001 i SUI3002 bile su slične između grupa koje su primale Spravato plus SOC ili placebo sprej za nos plus SOC. Medijana starosti pacijenata bila je 40 godina (raspon od 18 do 64 godina), 61% su bile žene; 73% bele rase, a 6% crne, i 63% pacijenata je ranije bar jednom pokušalo da se ubije. Pre ulaska u ovo ispitivanje, 92% pacijenata je primalo terapiju antidepresivima. Tokom studije, kao deo standardnog lečenja, 40% pacijenata je primalo monoterapiju AD, 54% su primali AD plus režim za pojačanje, a 6% su primali i AD monoterapiju/AD plus režim za pojačanje.

Primarna mera efikasnosti bila je ublažavanje simptoma MDD mereno promenom ukupnog skora MADRS od početne vrednosti do 24 sata posle prve doze (2. dan).

U ispitivanjima SUI3001 i SUI3002, Spravato plus SOC pokazao je statističku superiornost u meri primarne efikasnosti u poređenju sa grupom koja je primala placebo sprej za nos plus SOC (videti Tabelu 9).

Tabela 9: Rezultati primarnog parametra praćenja efikasnosti - promena od početne vrednosti ukupnog skora MADRS 24 sata posle prve doze (Studije SUI3001 i SUI3002) (ANCOVA BOCF*)

Ispitivanje br.	Terapijska grupa [‡]	Broj pacijenata	Srednji početni skor (SD)	Promena LS od početnog stanja do 24 sata posle prve doze (SE)	Razlika LS (95% CI) [§]
Ispitivanje 1 (SUI3001)	Spravato 84 mg + SOC	112	41,2 (5,87)	-15,7 (1,05)	-3,7 (-6,41; 0,92) [¶] P=0,006
	Placebo sprej za nos + SOC	112	41,0 (6,29)	-12,1 (1,03)	–
Ispitivanje 2 (SUI3002)	Spravato 84 mg + SOC	114	39,5 (5,19)	-15,9 (1,02)	-3,9 (-6,65; 1,12) [¶] P=0,006
	Placebo sprej za nos + SOC	113	39,9 (5,76)	-12,0 (1,06)	–
Objedinjena Ispitivanja 1 i 2	Spravato 84 mg + SOC	226	40,3 (5,60)	-15,8 (0,73)	-3,8 (-5,69; 1,82)
	Placebo sprej za nos + SOC	225	40,4 (6,04)	-12,1 (0,73)	–

SD=standardna devijacija; SE=standardna greška; LS Mean = srednja vrednost najmanjih kvadrata; CI= interval pouzdanosti; SOC=standardni protokol (eng. *standard of care*)

* ANCOVA analiza koristi početne opservacije prenete unapred: U ispitivanju SUI3001, 2 ispitanika (po jedan u svakoj grupi) nisu imali rezultat ukupnog skora MADRS za 2. dan (24 sata po dobijanju prve doze), a u ispitivanju SUI3002, 6 ispitanika (4 koji su primali Esketamin i 2 koji su primali Placebo) nisu imali rezultat ukupnog skora MADRS za 2. dan (24 sata po dobijanju prve doze). Za ove ispitanike je pretpostavljeno da se nivo depresije vratio na početni nivo (tj. da je nivo depresije isti kao i na početku terapije) pa su ukupni skorovi MADRS sa početne procene preneti unapred za svrhe analize

[‡] Esketamin ili placebo primenjeni kao sprej za nos

[§] Razlika (Spravato + SOC minus placebo sprej za nos + SOC) u promeni srednje vrednosti najmanjih kvadrata u odnosu na početne vrednosti

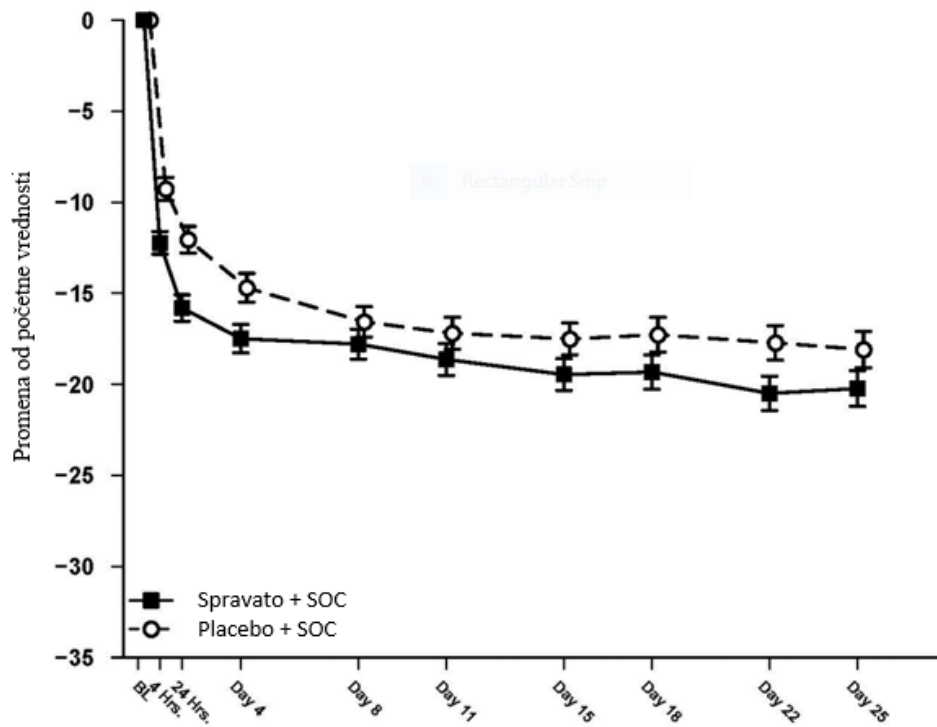
[¶] Terapijske grupe koje su bile statistički signifikantno superiorne u odnosu na placebo sprej za nos + SOC.

Terapijske razlike (95% CI) u promeni ukupnog skora MADRS 2. dana u odnosu na početnu vrednost (24 sata posle prve doze) između grupa koje su primale Spravato + SOC i placebo + SOC iznosile su -4,70 (-7,16; -2,24) za subpopulaciju koja je već pokušavala samoubistvo (N=284) odnosno -2,34 (-5,59; 0,91) za subpopulaciju kod koje nije postojao prethodni pokušaj samoubistvo (N=166).

Vremenski tok terapijskog odgovora

U oba ispitivanja, SUI3001 i SUI3002, terapijska razlika između onih koji su primali Spravato i onih koji su primali placebo zabeležena je već posle 4 sata. Između 4. sata i 25. dana, kraja terapijske faze, u obe grupe (i kod onih koji su primali Spravato i onih koji su primali placebo) nastavljen je poboljšanje; razlika između ovih grupa po pravilu se zadržavala, ali se nije povećavala do 25. dana. Na slici 3 prikazan je tok primarne mere efikasnosti u promeni u ukupnom skoru MADRS korišćenjem objedinjenih podataka za ispitivanja SUI3001 i SUI3002.

Slika 3: Promena u srednjoj vrednosti najmanjih kvadrata tokom vremena između ukupnog skora MADRS na početku studije i tokom vremena u studijama SUI3001 i SUI3002* (Objedinjeni podaci, skup za analizu bezbednosti) – ANCOVA BOCF



* Napomena: U ovim studijama, kod pacijenata koji nisu podnosili dozu od 84mg bilo je dozvoljeno smanjenje na dozu od 56mg. Kod približno 16% pacijenata doza je sa 84 mg leka Spravato dva puta nedeljno smanjena na 56 mg dva puta nedeljno.

Stope remisije

U ispitivanjima faze 3, procenat pacijenata koji su postigli remisiju (ukupni skor MADRS ≤ 12 u bilo kom trenutku tokom trajanja ispitivanja) bio je veći u grupi koja je primala Spravato + SOC nego u grupi koja je primala placebo + SOC u svim vremenskim tačkama tokom 4 nedelje dvostruko slepe terapije (Tabela 10).

Tabela 10: Pacijenti koji su postigli remisiju MDD; Dvostruko slepa terapijska faza; Kompletan skup podataka za analizu efikasnosti

	SUI3001		SUI3002		Objedinjene studije (SUI3001 i SUI3002)	
	Placebo + SOC 112	Spravato + SOC 112	Placebo + SOC 113	Spravato + SOC 114	Placebo + SOC 225	Spravato + SOC 226
1. dan, 4 sata posle prve doze Pacijenti sa remisijom MDD	9 (8,0%)	12 (10,7%)	4 (3,5%)	12 (10,5%)	13 (5,8%)	24 (10,6%)
2. dan, 24 sata posle prve doze Pacijenti sa remisijom MDD	10 (8,9%)	21 (18,8%)	12 (10,6%)	25 (21,9%)	22 (9,8%)	46 (20,4%)
25. dan (pre doze) Pacijenti sa remisijom MDD	38 (33,9%)	46 (41,1%)	31 (27,4%)	49 (43,0%)	69 (30,7%)	95 (42,0%)
25. dan (4 sata posle doze) Pacijenti sa remisijom MDD	42 (37,5%)	60 (53,6%)	42 (37,2%)	54 (47,4%)	84 (37,3%)	114 (50,4%)

SOC = standardni protokol

Napomena: Remisija se bazira na ukupnom skor u MADRS ≤ 12 . Smatralo se da ispitanici koji nisu ispunili taj kriterijum ili su izašli iz studije iz bilo kog razloga nisu postigli remisiju.

Dejstvo na suicidalnost

Sveukupno kod pacijenata u obe terapijske grupe došlo je do ublažavanja simptoma suicidalnosti mereno Skalom opšteg kliničkog utiska – težina suicidalnosti - (CGI-SS-r) u krajnjoj tački posle 24 sata, iako nije bilo statistički značajne razlike između terapijskih grupa.

Dugoročna efikasnost leka Spravato za sprečavanje samoubistva nije utvrđena.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove odložila je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja leka Spravato u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije za terapiju velikog depresivnog poremećaja (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Srednja vrednost apsolutne biorasploživosti esketamina u dozi od 84 mg primenjenog u obliku spreja za nos iznosi približno 48%.

Nakon nazalne primene esketamin se brzo apsorbuje kroz nosnu sluznicu, pa se u plazmi može izmeriti u roku od 7 minuta nakon primene doze od 28 mg. Vreme do postizanja maksimalne koncentracije leka u plazmi (t_{max}) obično iznosi 20 - 40 minuta nakon poslednje primene spreja u pojedinačnoj terapijskoj sesiji (videti odeljak 4.2).

Kod primene doza od 28 mg, 56 mg i 84 mg esketamina u spreju za nos zabeležena su dozno-zavisna povećanja maksimalne koncentracije leka u plazmi (C_{max}) i površine ispod krive koncentracije leka u plazmi (PIK_{∞}).

Farmakokinetički profil esketamina sličan je nakon primene jednokratne doze i ponavljanih doza, pa ne dolazi do njegove akumulacije u plazmi kad se primenjuje dvaput nedeljno.

Distribucija

Srednja vrednost volumena distribucije intravenski primenjenog esketamina u stanju ravnoteže iznosi 709 L.

Procenat ukupne koncentracije esketamina koji je vezan za proteine u plazmi čoveka u proseku iznosi 43 do 45%. Stepem vezivanja esketamina za proteine u plazmi ne zavisi od funkcije jetre ili bubrega.

Esketamin nije supstrat transportera: P-glikoproteina (P-gp; protein 1 koji izaziva rezistenciju na više lekova), proteina rezistencije na rak dojke (BCRP), ni transportera organskih anjona (OAT) 1B1 ili OATP1B3. Esketamin ne inhibira te transportere, kao ni transportere za izlučivanje više lekova i toksina MATE1 i MATE2-K, ni transportere organskih kationa 2 (OCT2), OAT1 ili OAT3.

Biotransformacija

Esketamin se ekstenzivno metaboliše u jetri. Primarni metabolički put esketamina u mikrozomima jetre čoveka je N-demetilacija kojom nastaje noresketamin. Glavni enzimi citohroma P450 (CYP) odgovorni za N-demetilaciju esketamina su CYP2B6 i CYP3A4. Drugi CYP enzimi, uključujući CYP2C19 i CYP2C9, u znatno manjoj meri doprinose tom procesu. Noresketamin se, zatim, preko puteva koji zavise od CYP enzima metaboliše u druge metabolite, od kojih neki podležu glukuronidaciji.

Eliminacija

Srednja vrednost klirensa intravenski primenjenog esketamina iznosi je približno 89 L/h. Pošto nazalno primenjen esketamin dostigne C_{max} , njegova koncentracija u plazmi za vreme prvih nekoliko sati opada brzo, a zatim postepeno. Srednja vrednost terminalnog poluživota nakon primene leka u obliku spreja za nos po pravilu se kretala u rasponu od 7 do 12 sati.

Nakon intravenske primene radioaktivno obeleženog esketamina, približno 78% primenjene radioaktivnosti pronađeno je u urinu, a približno 2% u fecesu. Nakon peroralne primene radioaktivno obeleženog esketamina, približno 86% primenjene radioaktivnosti pronađeno je u urinu, a približno 2% u fecesu. Izlučenu radioaktivnost činili su prvenstveno metaboliti esketamina. Kod intravenske i peroralne primene <1% doze leka izlučeno je u urinu u nepromenjenom obliku.

Linearnost/nelinearnost

Izloženost esketaminu povećava se sa povećanjem doze od 28 mg do 84 mg. Povećanje vrednosti C_{max} i PIK bilo je manje od proporcionalnog dozi kada je ta doza povećana sa 28 mg na 56 mg ili 84 mg, ali skoro proporcionalno dozi kada je ta doza povećana sa 56 mg na 84 mg.

Interakcije

Dejstvo drugih lekova na esketamin

Inhibitori enzima jetre

Kod zdravih ispitanika prethodno peroralno lečenje tiklopidinom, koji je inhibitor aktivnosti enzima jetre CYP2B6 (250 mg dva puta na dan tokom 9 dana pre primene esketamina i na sam dan njegove primene), nije imalo dejstva na C_{max} esketamina primenjenog u obliku spreja za nos. PIK_{∞} esketamina povećana je za približno 29%. Prethodno lečenje tiklopidinom nije uticalo na terminalni poluživot esketamina.

Prethodna peroralna terapija klaritromicinom, koji je inhibitor aktivnosti enzima jetre CYP3A4 (500 mg dva puta na dan tokom 3 dana pre primene esketamina i na sam dan njegove primene), povećala je

srednje vrednosti C_{\max} i PIK_{∞} nazalno primenjenog esketamina za približno 11% odnosno 4%. Prethodno lečenje klaritromicinom nije uticalo na terminalni poluživot esketamina.

Induktori enzima jetre

Prethodno peroralno lečenje rifampicinom, snažnim induktorom aktivnosti većeg broja enzima jetre CYP kao što su CYP3A4 i CYP2B6, (600 mg na dan tokom 5 dana pre primene esketamina) smanjilo je srednje vrednosti C_{\max} i PIK_{∞} esketamina primenjenog u obliku spreja za nos za približno 17% odnosno 28%.

Drugi lekovi u obliku spreja za nos

Kod ispitanika sa alergijskim rinitisom u anamnezi, koji su bili izloženi polenu trava, prethodna terapija oksimetazolinom u obliku spreja za nos (2 ubrizgavanja/prskanja rastvora od 0,05% primenjena 1 sat pre nazalne primene esketamina) minimalno je uticala na farmakokinetiku esketamina.

Kod zdravih ispitanika prethodna nazalna primena mometazon furoata (200 mcg na dan tokom 2 nedelje, uz poslednju dozu monetazon furoata primenjenu 1 sat pre nazalne primene esketamina) minimalno je uticala na farmakokinetiku esketamina.

Dejstvo esketamina na druge lekove

Nazalna primena 84 mg esketamina dva puta nedeljno tokom 2 nedelje smanjila je srednju vrednost PIK_{∞} oralnog midazolama (jedna doza od 6 mg), koji je supstrat enzima jetre CYP3A4, za približno 16%.

Nazalna primena 84 mg esketamina dva puta nedeljno tokom 2 nedelje nije uticala na srednju vrednost PIK oralnog bupropiona u plazmi (jedna doza od 150 mg), koji je supstrat enzima jetre CYP2B6.

Posebne populacije

Stariji pacijenti (starosti 65 i više godina)

Farmakokinetika esketamina primenjenog u obliku spreja za nos upoređivana je između starijih, ali inače zdravih ispitanika i mlađih zdravih odraslih osoba. Srednje vrednosti C_{\max} i PIK_{∞} esketamina nakon primene doze od 28 mg bile su 21% odnosno 18% veće kod starijih ispitanika (raspon starosti: 65-81 godina) nego kod mlađih odraslih ispitanika (starosti od 22 do 50 godina). Srednje vrednosti C_{\max} i PIK_{∞} esketamina nakon primene doze od 84 mg bile su 67% odnosno 38% veće kod starijih ispitanika (starosti od 75 do 85 godina) nego kod mlađih odraslih ispitanika (uzrasta od 24 do 54 godine). Terminalni poluživot esketamina bio je sličan kod starijih i mlađih odraslih ispitanika (videti odeljak 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

U odnosu na ispitanike sa očuvanom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina [CL_{CR}]: 88 - 140 mL/min), C_{\max} esketamina bila u proseku 20 - 26% veća kod ispitanika s blagim (CL_{CR} : 58 do 77 mL/min), umerenim (CL_{CR} : 30 do 47 mL/min) ili teškim (CL_{CR} : 5 do 28 mL/min, bez dijalize) oštećenjem funkcije bubrega nakon primene doze od 28 mg esketamina u spreju za nos. PIK_{∞} je bila 13 do 36% veća kod ispitanika s blagim do teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Nema kliničkog iskustva s primenom esketamina u spreju za nos kod pacijenata na dijalizi.

Oštećenje funkcije jetre

C_{\max} i PIK_{∞} esketamina nakon primene doza od 28 mg bili su slični kod ispitanika sa oštećenjem funkcije jetre Child-Pugh klase A (blaga) i zdravih ispitanika. C_{\max} i PIK_{∞} esketamina bili su 8% odnosno 103% veći kod ispitanika sa oštećenjem funkcije jetre Child-Pugh klase B (umerena) nego kod zdravih ispitanika.

Nema kliničkog iskustva s primenom esketamina u spreju za nos kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre Child-Pugh klase C (teška) (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Rasa

Farmakokinetika esketamina u spreju za nos upoređivana je kod zdravih ispitanika azijskog porekla i belaca. Srednje plazma vrednosti C_{max} u plazmi i PIK_{∞} esketamina nakon primene pojedinačne doze od 56 mg bile su približno 14% odnosno 33% veće kod Kineza nego kod belaca. Prosečno, vrednost C_{max} esketamina bila je 10% manja, a vrednost PIK_{∞} 17% veći kod Korejanaca nego kod belaca. Sprovedena je populaciona farmakokinetička analiza u koju su pored zdravih japanskih ispitanika bili uključeni i pacijenti japanskog porekla sa depresijom rezistentnom na terapiju. Na osnovu te analize, plazma vrednosti C_{max} i PIK_{24h} esketamina, za datu dozu, bile su približno 20% veće kod ispitanika japanskog porekla u odnosu na ispitanike koji nisu azijskog porekla. Srednja vrednost terminalnog ppoluvremena eliminacije esketamina u plazmi ispitanika azijskog porekla kretala se u rasponu od 7,1 do 8,9 sati, dok je kod belaca iznosila 6,8 sati.

Pol i telesna masa

Na osnovu populacione farmakokinetičke analize nisu uočene značajne razlike u farmakokinetici esketamina u spreju za nos u odnosu na pol i ukupnu telesnu masu (> 39 do 170 kg).

Alergijski rinitis

Farmakokinetika jedne doze od 56 mg esketamina primenjenog u obliku spreja za nos bila je slična kod ispitanika sa alergijskim rinitisom koji su bili izloženi polenu travi i zdravih ispitanika.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, neurotoksičnosti, reproduktivne toksičnosti i karcinogenog potencijala. U ispitivanjima ketamina na životinjama zabeleženi su dokazi razvojne neurotoksičnosti. Ne mogu se isključiti moguća neurotoksična dejstva esketamina na fetus u razvoju (videti odeljak 4.6).

Genotoksičnost

Esketamin nije bio mutagen u Amesovom testu, uz metaboličku aktivaciju ili bez nje. U mikronukleusnom testu *in vitro* rađenom za skrining, uz metaboličku aktivaciju zabeležena su genotoksična dejstva esketamina. Međutim, kada je davan intravenski esketamin nije imao genotoksičnih svojstava u mikronukleusnom testu na koštanoj srži pacova *in vivo*, kao ni u Komet testu (SCGE Test) na ćelijama jetre pacova *in vivo*.

Reproduktivna toksičnost

U ispitivanju toksičnih dejstava nazalno primenjenog ketamina na embriofetalni razvoj pacova, toksičnost za majku pri dozama kojima se postiže izloženost do 6 puta veća od one kod ljudi (na osnovu vrednosti PIK) nije štetno uticala na mladunce. U ispitivanju toksičnih dejstava nazalno primenjenog ketamina na embriofetalni razvoj kunića zabeležene su malformacije skeleta i smanjena telesna masa ploda kod primene doza toksičnih po majku. Na osnovu vrednosti PIK , izloženost kunića bila je u rasponu koji se postiže kod ljudi.

Objavljena ispitivanja na životinjama (uključujući primata) u kojima su se primenjivale doze koje izazivaju laku do umerenu anesteziju pokazala su da primena anestetika za vreme perioda ubrzanog razvoja mozga ili sinaptogeneze dovodi do gubitka ćelija mozga u razvoju, što može da bude povezano sa dugotrajnim kognitivnim poremećajima. Klinički značaj tih pretkliničkih nalaza nije utvrđen.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Limunska kiselina, monohidrat
Dinatrijum edetat

Natrijum hidroksid (za podešavanje pH)
Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja <i>posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka</i>

Unutrašnje pakovanje je staklena bočica (staklo tipa I) sa 0,2 mL rastvora zatvorena čepom od hlorobutil gume. Napunjena i zatvorena staklena bočica uložena je u sprej pumpu, koja se ručno aktivira. Sprej pumpom se mogu primeniti dva potiska.

Intermedijerno pakovanje je zatopljeni blister u koji je upakovana jedna bočica sa sprej pumpom.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 ili 2 bočice sa sprej pumpom i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

PREDSTAVNIŠTVO JANSSEN-CILAG KFT BEOGRAD
Omladinskih brigada 88B, Beograd - Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj prve dozvole:

Spravato, 28 mg, sprej za nos, rastvor, 1 x 28 mg: 515-01-02478-20-001

Spravato, 28 mg, sprej za nos, rastvor, 2 x 28 mg: 515-01-02479-20-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 13.05.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2022.