

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Spravato 28 mg aerozol do nosa, roztwór

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każdy dozownik z aerozolem do nosa zawiera esketaminy chlorowodorek w ilości odpowiadającej 28 mg esketaminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Aerozol do nosa, roztwór.  
Przezroczysty, bezbarwny roztwór wodny.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Produkt leczniczy Spravato w skojarzeniu z selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny lub inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SSRI lub SNRI) jest wskazany do leczenia osób dorosłych z opornym na leczenie dużym zaburzeniem depresyjnym, którzy nie zareagowali na co najmniej dwie różne terapie lekami przeciwdepresyjnymi w obecnym epizodzie depresyjnym o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (patrz punkt 5.1).

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Decyzję o przepisaniu produktu leczniczego Spravato powinien podjąć psychiatra.

Produkt leczniczy Spravato jest przeznaczony do samodzielnego podawania przez pacjenta pod bezpośrednim nadzorem pracownika ochrony zdrowia.

Sesja leczenia obejmuje podanie donosowe produktu leczniczego Spravato i okres obserwacji po podaniu produktu. Zarówno podanie jak i obserwację po podaniu produktu leczniczego Spravato, należy przeprowadzić w odpowiednich warunkach klinicznych.

#### Ocena przed leczeniem

Należy zbadać ciśnienie krwi pacjenta przed podaniem produktu leczniczego Spravato.

Jeśli wyjściowe ciśnienie krwi jest podwyższone, należy rozważyć ryzyko krótkotrwałego wzrostu ciśnienia krwi i korzyści z leczenia produktem leczniczym Spravato (patrz punkt 4.4). Nie należy stosować produktu leczniczego Spravato, jeśli zwiększenie ciśnienia krwi lub ciśnienia śródczaszkowego stanowi poważne zagrożenie (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z istotnymi klinicznie lub niestabilnymi chorobami układu krążenia lub układu oddechowego wymagają dodatkowych środków ostrożności. U tych pacjentów produkt leczniczy Spravato należy

podawać w warunkach, w których dostępny jest odpowiedni sprzęt do resuscytacji oraz pracownicy ochrony zdrowia przeszkoleni w zakresie resuscytacji krążeniowo-oddechowej (patrz punkt 4.4).

#### Obserwacja po podaniu

Po podaniu produktu leczniczego Spravato należy ponownie zmierzyć ciśnienie po okresie około 40 minut, a następnie zgodnie z potrzebą kliniczną (patrz punkt 4.4).

Ze względu na możliwość sedacji, dysocjacji i zwiększenia ciśnienia krwi pacjenci muszą pozostawać pod obserwacją pracownika ochrony zdrowia, dopóki ich stan nie zostanie uznany za klinicznie stabilny i dopuszczający opuszczenie placówki ochrony zdrowia (patrz punkt 4.4).

#### Dawkowanie

Zalecenia dotyczące dawkowania produktu leczniczego Spravato przedstawiono w Tabeli 1. i Tabeli 2. (dorośli w wieku od 65 roku życia). W fazie podtrzymującej zaleca się utrzymanie dawki, którą pacjent otrzymuje na końcu fazy indukcji. Należy dostosować dawkę w oparciu o skuteczność i tolerancję poprzedniej dawki. Podczas fazy podtrzymującej, w celu utrzymania remisji/odpowiedzi należy indywidualnie dostosować dawkowanie produktu leczniczego Spravato do najniższej częstości podawania.

<b>Tabela 1: Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Spravato u dorosłych &lt;65 lat</b>	
<b>Faza indukcji</b>	<b>Faza podtrzymująca</b>
<p><b><u>Tygodnie 1-4.:</u></b> Dawka rozpoczynająca w dniu 1.: 56 mg Kolejne dawki: 56 mg lub 84 mg dwa razy w tygodniu</p>	<p><b><u>Tygodnie 5-8.:</u></b> 56 mg lub 84 mg raz w tygodniu</p> <p><b><u>Od tygodnia 9.:</u></b> 56 mg lub 84 mg co 2 tygodnie lub raz w tygodniu</p>
Pod koniec fazy indukcji należy ocenić dowody korzyści terapeutycznej, aby określić potrzebę kontynuacji leczenia.	Konieczność dalszego leczenia należy okresowo oceniać.

<b>Tabela 2: Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Spravato u dorosłych ≥65 lat</b>	
<b>Faza indukcji</b>	<b>Faza podtrzymująca</b>
<p><b><u>Tygodnie 1-4.:</u></b> Dawka rozpoczynająca w dniu 1.: 28 mg Kolejne dawki: 28 mg, 56 mg lub 84 mg dwa razy w tygodniu, wszystkie zmiany dawki powinny przyrastać stopniowo o 28 mg</p>	<p><b><u>Tygodnie 5-8.:</u></b> 28 mg, 56 mg lub 84 mg raz w tygodniu, wszystkie zmiany dawki powinny przyrastać stopniowo o 28 mg</p> <p><b><u>Od tygodnia 9.:</u></b> 28 mg, 56 mg lub 84 mg co 2 tygodnie lub raz w tygodniu, wszystkie zmiany dawki powinny przyrastać stopniowo o 28 mg</p>
Pod koniec fazy indukcji należy ocenić dowody korzyści terapeutycznej, aby określić potrzebę kontynuacji leczenia.	Konieczność dalszego leczenia należy okresowo oceniać.

Po zmniejszeniu nasilenia objawów depresyjnych zaleca się leczenie przez co najmniej 6 miesięcy.

#### Zalecenia dotyczące przyjmowania pokarmów i płynów przed podaniem

Ponieważ u niektórych pacjentów mogą wystąpić nudności i wymioty po podaniu produktu leczniczego Spravato, należy pouczyć pacjentów, aby nie spożywali pokarmów przez co najmniej 2 godziny przed podaniem i nie pili płynów co najmniej 30 minut przed podaniem (patrz punkt 4.8).

Donosowy kortykosteroid lub lek zmniejszający przekrwienie błony śluzowej nosa

Pacjentom, którzy w dniu użycia produktu Spravato wymagają podania donosowego kortykosteroidu lub leku zmniejszającego przekrwienie błony śluzowej nosa, należy zalecić, aby nie stosowali tych leków na 1 godzinę przed podaniem produktu leczniczego Spravato.

Pominięte sesje leczenia

W razie pominięcia jednej lub dwóch sesji leczenia, należy wyznaczyć następną sesję zgodnie z dotychczasowym planem i aktualną częstością leczenia. Jeżeli pominięto więcej niż 2 sesje leczenia, może być konieczne dostosowanie dawki lub częstości podawania produktu leczniczego Spravato, według oceny klinicznej.

Szczególne grupy

Osoby w podeszłym wieku (65 lat i więcej)

U pacjentów w podeszłym wieku początkowa dawka produktu leczniczego Spravato wynosi 28 mg (dzień 1, dawka początkowa, patrz Tabela 2 powyżej). Kolejne dawki należy zwiększać stopniowo o 28 mg do 56 mg lub 84 mg, w oparciu o skuteczność i tolerancję.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi (klasa A wg Child-Pugh) lub umiarkowanymi (klasa B wg Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby. Jednak u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby maksymalną dawkę 84 mg należy stosować ostrożnie.

Produkt leczniczy Spravato nie był badany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg Child-Pugh). Stosowanie w tej populacji nie jest zalecane (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu łagodnym do ciężkiego. Nie badano pacjentów dializowanych.

Rasa

U pacjentów pochodzenia japońskiego początkowa dawka produktu leczniczego Spravato wynosi 28 mg esketaminy (dzień 1, dawka początkowa, patrz Tabela 3). Kolejne dawki należy zwiększać stopniowo o 28 mg do 56 mg lub 84 mg, w zależności od skuteczności i tolerancji.

<b>Tabela 3: Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Spravato u dorosłych osób pochodzenia japońskiego</b>	
<b>Faza indukcji</b>	<b>Faza podtrzymująca</b>
<b><u>Tygodnie 1-4.:</u></b> Dawka rozpoczynająca w dniu 1.: 28 mg Kolejne dawki: 28 mg, 56 mg lub 84 mg dwa razy w tygodniu, wszystkie zmiany dawki powinny przyrastać stopniowo o 28 mg	<b><u>Tygodnie 5-8.:</u></b> 28 mg, 56 mg lub 84 mg raz w tygodniu, wszystkie zmiany dawki powinny przyrastać stopniowo o 28 mg  <b><u>Od tygodnia 9.:</u></b> 28 mg, 56 mg lub 84 mg co 2 tygodnie lub raz w tygodniu, wszystkie zmiany dawki powinny przyrastać stopniowo o 28 mg
Pod koniec fazy indukcji należy ocenić dowody korzyści terapeutycznej, aby określić potrzebę kontynuacji leczenia.	Konieczność dalszego leczenia należy okresowo oceniać.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Spravato u dzieci w wieku 17 lat i młodszych. Brak dostępnych danych. Produkt leczniczy Spravato nie ma zastosowania u dzieci w wieku poniżej 7 lat w leczeniu depresji odpornej na leczenie.

### Sposób podawania

Produkt leczniczy Spravato przeznaczony jest wyłącznie do stosowania donosowego. Dozownik z aerozolem do nosa jest jednorazowego użytku i dostarcza łącznie 28 mg esketaminy w dwóch rozpyleniach (po jednym do każdego nozdrza (otworu nosowego)). Aby zapobiec utracie produktu leczniczego, dozownik nie powinien być testowany przed użyciem. Produkt leczniczy jest przeznaczony do podawania przez pacjenta pod nadzorem pracownika ochrony zdrowia, przy użyciu 1 dozownika (dla dawki 28 mg), 2 dozowników (dla dawki 56 mg) lub 3 dozowników (dla dawki 84 mg), z 5 minutową przerwą pomiędzy użyciem każdego dozownika.

### *Kichanie po podaniu*

Jeśli natychmiast po podaniu nastąpi kichanie, nie trzeba stosować dodatkowego dozownika.

### *Podanie 2 kolejnych dawek do tego samego nozdrza*

W przypadku podania obu rozpyleń do tego samego otworu nosowego, nie należy stosować dodatkowego dozownika.

Zakończenie stosowania produktu leczniczego Spravato nie wymaga stopniowego zmniejszania dawki; zgodnie z danymi z badań klinicznych ryzyko wystąpienia objawów odstawienia jest małe.

## **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną, ketaminę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Pacjenci, u których zwiększenie ciśnienia krwi lub ciśnienia śródczaszkowego stanowi poważne ryzyko dla zdrowia (patrz punkt 4.8):
  - Pacjenci z tętniakiem (w tym śródczaszkowym, aorty piersiowej lub brzusznej, lub tętnic obwodowych).
  - Pacjenci z krwotokiem śródmożgowym w wywiadzie.
  - Niedawne (w ciągu 6 tygodni) zdarzenie sercowo-naczyniowe, w tym zawał mięśnia sercowego.

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

### Zaburzenia neuropsychiatryczne i motoryczne

Podczas badań klinicznych zgłaszano, że produkt leczniczy Spravato powoduje senność, sedację, objawy dysocjacyjne, zaburzenia percepcji, zawroty głowy, uczucie wirowania i lęk (patrz punkt 4.8). Działania te mogą upośledzać uwagę, osąd, myślenie, szybkość reakcji i zdolności motoryczne. Podczas każdej sesji leczenia pacjenci powinni być obserwowani przez pracownika ochrony zdrowia, aby ocenić, kiedy pacjent jest stabilny na podstawie oceny klinicznej (patrz punkt 4.7).

### Depresja oddechowa

Po szybkim, dożylnym wstrzyknięciu dużych dawek esketaminy lub ketaminy stosowanych w znieczuleniu, może wystąpić depresja oddechowa. W badaniach klinicznych esketaminy w aerozolu do nosa (Spravato) nie zaobserwowano żadnego przypadku depresji oddechowej; zgłaszano rzadkie przypadki głębokiej sedacji. Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Spravato z lekami działającymi depresyjnie na OUN może zwiększać ryzyko sedacji (patrz punkt 4.5). Konieczna jest dokładna obserwacja, czy nie występują objawy sedacji i depresji oddechowej.

### Wpływ na ciśnienie krwi

Produkt leczniczy Spravato może powodować przejściowe zwiększenie skurczowego i (lub) rozkurczowego ciśnienia krwi, które osiąga wartość maksymalną po około 40 minutach od podania produktu leczniczego i trwa około 1-2 godzin (patrz punkt 4.8). Po każdej sesji leczenia może wystąpić znaczny wzrost ciśnienia krwi. Produkt leczniczy Spravato jest przeciwwskazany

u pacjentów, u których wzrost ciśnienia krwi lub ciśnienia śródczaszkowego stwarza poważne ryzyko (patrz punkt 4.3). Przed przepisaniem produktu leczniczego Spravato należy dokładnie zbadać pacjentów z innymi chorobami sercowo-naczyniowymi i mózgowo-naczyniowymi, aby określić czy potencjalne korzyści ze stosowania produktu leczniczego Spravato przeważają nad ryzykiem.

U pacjentów, u których ciśnienie tętnicze przed podaniem dawki uważa się za podwyższone (ogólna zasada: >140/90 mmHg u pacjentów w wieku <65 lat i >150/90 mmHg u pacjentów w wieku ≥65 lat), zaleca się dostosowanie stylu życia i (lub) farmakoterapii, w celu obniżenia ciśnienia krwi przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Spravato. Jeśli ciśnienie krwi jest podwyższone przed podaniem produktu leczniczego Spravato, decyzja o opóźnieniu terapii tym produktem leczniczym powinna uwzględniać równowagę korzyści i ryzyka u konkretnego pacjenta.

Po podaniu dawki należy monitorować ciśnienie krwi. Należy mierzyć ciśnienie krwi około 40 minut po podaniu dawki, a następnie zgodnie z potrzebą kliniczną, aż do spadku wartości. Jeśli ciśnienie krwi pozostaje podwyższone przez dłuższy czas, należy natychmiast skonsultować się z lekarzem doświadczonym w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Pacjenci, u których wystąpią objawy przełomu nadciśnieniowego, powinni zostać natychmiast przekazani na oddział intensywnej opieki medycznej.

#### Pacjenci z istotnymi klinicznie lub niestabilnymi chorobami układu krążenia lub układu oddechowego

Podawanie produktu leczniczego Spravato można rozpoczynać u pacjentów z klinicznie istotnymi lub niestabilnymi chorobami układu krążenia lub układu oddechowego, tylko jeśli korzyści przewyższają ryzyko. Tym pacjentom produkt leczniczy Spravato należy podawać w warunkach, w których dostępny jest odpowiedni sprzęt do resuscytacji oraz pracownicy ochrony zdrowia przeszkoleni w zakresie resuscytacji krążeniowo-oddechowej. Przykładowe stany, które należy dokładnie rozważyć:

- istotna niewydolność płuc, w tym POChP;
- bezdech senny z chorobliwą otyłością (BMI ≥35);
- pacjenci z niekontrolowaną brady- lub tachyarytmią, które prowadzą do niestabilności hemodynamicznej;
- pacjenci z zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie. Ci pacjenci przed podaniem dawki powinni być stabilni klinicznie, bez objawów sercowych;
- hemodynamicznie istotna choroba zastawek serca lub niewydolność serca (klasy III-IV wg New York Heart Association (NYHA)).

#### Samobójstwo/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja jest związana ze zwiększonym ryzykiem myśli samobójczych, samookaleczenia i samobójstwa (zdarzenia związane z samobójstwem). Ryzyko to utrzymuje się do momentu wystąpienia znaczącej remisji, dlatego pacjentów należy dokładnie obserwować. Ogólne doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko samobójstwa może zwiększać się we wczesnych etapach zdrowienia.

Wiadomo, że pacjenci ze zdarzeniami związanymi z samobójstwem w wywiadzie lub wykazujący znaczące nasilenie myśli samobójczych przed rozpoczęciem leczenia, są bardziej narażeni na myśli samobójcze lub próby samobójcze i powinni być dokładnie obserwowani w trakcie leczenia.

Podczas terapii pacjenci powinni być pod ścisłym nadzorem, w szczególności pacjenci z grup wysokiego ryzyka, zwłaszcza na początku leczenia i po zmianie dawki. Pacjenci (i opiekunowie pacjentów) powinni być powiadomieni o potrzebie obserwowania jakiegokolwiek pogorszenia stanu klinicznego, zachowań samobójczych lub myśli i nietypowych zmian w zachowaniu oraz o konieczności natychmiastowego zasięgnięcia porady lekarza, jeśli objawy te wystąpią.

#### Nadużywanie, uzależnienie, odstawienie narkotyków

Osoby z nadużywaniem lub uzależnieniem od narkotyków w wywiadzie mogą być bardziej narażone na nadużywanie i niewłaściwe stosowanie produktu leczniczego Spravato. Przed przepisaniem

produktu leczniczego Spravato należy ocenić u każdego pacjenta ryzyko nadużyć lub niewłaściwego stosowania i obserwować każdego pacjenta otrzymującego esketaminę, pod kątem rozwoju zachowań lub stanów nadużywania lub niewłaściwego stosowania, w tym zachowań związanych z poszukiwaniem narkotyków podczas terapii.

Zgłaszano uzależnienie i tolerancję w przypadku przedłużonego stosowania ketaminy. U osób, które były uzależnione od ketaminy, zgłaszano objawy odstawienia, takie jak: głód leku, lęk, drżenie, pocenie się i kołatanie serca po odstawieniu ketaminy.

Ketamina, mieszanina racemiczna arketaminy i esketaminy, jest produktem leczniczym, którego nadużywanie było zgłaszane. Możliwości nadużyć, niewłaściwego stosowania i rekreacyjnego wykorzystania produktu leczniczego Spravato są zminimalizowane, ponieważ podawanie produktu odbywa się pod nadzorem pracownika ochrony zdrowia. Produkt leczniczy Spravato zawiera esketaminę i może podlegać nadużyciu i zmianie zastosowania.

#### Inne grupy pacjentów z ryzykiem

Produkt leczniczy Spravato należy stosować ostrożnie u pacjentów z następującymi stanami:

- psychoza obecna lub w wywiadzie
- mania lub choroba afektywna dwubiegunowa obecna lub w wywiadzie
- nadczynność tarczycy, która jest nieodpowiednio leczona
- uraz mózgu, encefalopatia nadciśnieniowa, terapia dokanałowa z zastawkami komorowymi lub dowolny inny stan, związany ze zwiększonym ciśnieniem śródczaszkowym w wywiadzie.

Pacjentów tych należy dokładnie ocenić przed przepisaniem produktu leczniczego Spravato, a leczenie można rozpocząć tylko wtedy, gdy korzyści przeważają nad ryzykiem.

#### Osoby w podeszłym wieku (65 lat i starsze)

U pacjentów w podeszłym wieku leczonych produktem leczniczym Spravato istnieje większe ryzyko upadku po uruchomieniu, dlatego należy ich uważnie obserwować.

#### Ciężkie zaburzenia czynności wątroby

Ze względu na spodziewane zwiększenie ekspozycji i brak doświadczenia klinicznego, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Spravato u pacjentów z niewydolnością wątroby klasy C (ciężką) wg Child Pugh.

Zgłaszano hepatotoksyczność podczas przewlekłego stosowania ketaminy, dlatego nie można wykluczyć możliwości wystąpienia takiego efektu w wyniku długotrwałego stosowania produktu leczniczego Spravato.

#### Objawy ze strony układu moczowego

Podczas stosowania produktu leczniczego Spravato zgłaszano objawy ze strony dróg moczowych i pęcherza moczowego (patrz punkt 4.8). Zaleca się obserwowanie objawów ze strony dróg moczowych i pęcherza moczowego w trakcie leczenia i konsultację z odpowiednim lekarzem, gdy objawy się utrzymują.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Spravato z lekami działającymi hamująco na OUN (np. benzodiazepiny, opioidy, alkohol) może nasilać sedację, dlatego należy dokładnie monitorować ich stosowanie.

Należy uważnie monitorować ciśnienie krwi, gdy produkt leczniczy Spravato stosuje się jednocześnie z psychostymulantami (np. amfetaminami, metylofenidatem, modafanilem, armodafanilem) lub innymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększać ciśnienie krwi (np. pochodnymi ksantyny,

ergometryną, hormonami tarczycy, wazopresyną lub IMAO, takimi jak: tranylcypromina, selegilina, fenelzyna).

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Kobiety w wieku rozrodczym

Produkt leczniczy Spravato nie jest zalecany do stosowania w czasie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym, niestosujących antykoncepcji.

##### Ciąża

Brak danych lub istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania esketaminy u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały, że ketamina, mieszanina racemiczna arketaminy i esketaminy, indukuje neurotoksyczność u rozwijających się płodów (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć podobnego ryzyka z esketaminą.

Jeśli kobieta zajdzie w ciążę podczas leczenia produktem leczniczym Spravato, należy przerwać leczenie i jak najszybciej poinformować pacjentkę o ryzyku dla płodu i innych opcjach klinicznych/terapeutycznych.

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy esketamina przenika do mleka ludzkiego. Dane dotyczące zwierząt wykazały wydzielanie ketaminy do mleka. Nie można wykluczyć ryzyka dla karmionego dziecka. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać/powstrzymać się od leczenia produktem leczniczym Spravato, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla kobiety.

##### Płodność

Badania na zwierzętach wykazały, że esketamina nie wpływa negatywnie na płodność ani na zdolności rozrodcze.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy Spravato ma duży wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W badaniach klinicznych stwierdzono, że produkt leczniczy Spravato powoduje senność, sedację, objawy dysocjacyjne, zaburzenia percepcji, zawroty głowy, uczucie wirowania i lęk (patrz punkt 4.8). Przed podaniem produktu leczniczego Spravato należy pouczyć pacjentów, aby nie wykonywali potencjalnie niebezpiecznych czynności, wymagających całkowitej czujności umysłowej i koordynacji ruchowej, takich jak prowadzenie pojazdu lub obsługiwanie maszyn, aż do następnego dnia po spokojnie przespanej nocy (patrz punkt 4.4).

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej stwierdzanymi działaniami niepożądanymi w terapii depresji odpornej na leczenie u pacjentów leczonych produktem leczniczym Spravato były: zawroty głowy (30%), nudności (27%), dysocjacja (26%), ból głowy (24%), senność (18%), uczucie wirowania (18%), zaburzenia smaku (17%), niedoczulica (11%) i wymioty (10%).

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli poniżej wymieniono działania niepożądane zgłaszane dla esketaminy. W wyznaczonych klasach układów i narządów działania niepożądane są wymienione wg częstości, zgodnie



z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); częstość nieznana (nie można określić częstości na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane		
	Częstość		
	Bardzo często	Często	Niezbyt często
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	dysocjacja	nastrój euforyczny, pobudzenie, lęk, złudzenie, drażliwość, atak paniki, zmiana postrzegania czasu, omamy, w tym omamy wzrokowe, derealizacja	
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia smaku, senność, niedoczulica	upośledzenie umysłowe, drżenie, letarg, dyzartria, parestezje, sedacja	
<b>Zaburzenia oka</b>		niewyraźne widzenie	
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	uczucie wirowania	nadwrażliwość słuchowa, szum w uszach	
<b>Zaburzenia serca</b>		tachykardia	
<b>Zaburzenia naczyńniowe</b>		nadciśnienie tętnicze	
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>		dyskomfort w jamie nosowej, suchość w jamie nosowej, w tym strupy w jamie nosowej, świąd nosa	
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	nudności, wymioty	suchość w ustach, niedoczulica jamy ustnej	nadmierne wydzielanie śliny
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>		nadmierna potliwość	
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>		częstomocz, dyzuria, nagła potrzeba oddawania moczu	
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>		zmienione samopoczucie, uczucie upojenia alkoholowego, uczucie zmiany temperatury ciała	
<b>Badania diagnostyczne</b>		zwiększone ciśnienie krwi	

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *Dysocjacja*

Dysocjacja (26%) była jednym z najczęstszych działań psychologicznych esketaminy. Inne związane stany obejmowały: derealizację (1,9%), depersonalizację (1,7%), złudzenia (1,5%) i zaburzenia postrzegania czasu (1,2%). Te działania niepożądane zgłaszano jako przemijające i samoograniczające się, i występowały w dniu podania. Dysocjację o nasileniu ciężkim zgłoszono w badaniach u mniej niż 4% badanych. Objawy dysocjacji zazwyczaj ustępowały po 1,5 godziny od podania dawki, a ich nasilenie z czasem zmniejszało się przy kontynuacji terapii.

#### *Sedacja/senność*

Działania niepożądane, takie jak sedacja (9,1%) i senność (18,0%), miały głównie nasilenie łagodne lub umiarkowane, występowały w dniu podania i ustępowały samoistnie tego samego dnia. Działanie uspokajające zazwyczaj ustępowało po 1,5 godziny od podania dawki. Wskaźniki senności były stosunkowo stabilne w czasie, podczas długoterminowego leczenia. W przypadkach sedacji nie obserwowano objawów zaburzeń oddechowych, a parametry hemodynamiczne (w tym parametry życiowe i saturacja tlenem) pozostawały w zakresie normy.

#### *Zmiany ciśnienia krwi*

W badaniach klinicznych, zwiększenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi (SBP i DBP) w czasie wynosiło około 7 do 9 mmHg dla SBP i 4 do 6 mmHg dla DBP po 40 minutach od podania dawki i 2 do 5 mmHg dla SBP i 1 do 3 mmHg dla DBP po 1,5 godziny od podania dawki, u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Spravato plus doustne leki przeciwdepresyjne (AD) (patrz punkt 4.4). Częstość istotnie nieprawidłowego zwiększenia ciśnienia krwi SBP (zwiększenie o  $\geq 40$  mmHg) wynosiła od 8% (<65 lat) do 17% ( $\geq 65$  lat), a DBP (zwiększenie o  $\geq 25$  mmHg) od 13% (<65 lat) do 14% ( $\geq 65$  lat) u pacjentów otrzymujących esketaminę i doustne leki przeciwdepresyjne. Częstość zwiększenia SBP ( $\geq 180$  mmHg) wynosiła 3%, a DBP ( $\geq 110$  mmHg) wynosiła 4%.

#### *Zaburzenia funkcji poznawczych i pamięci*

Zgłaszano zaburzenia funkcji poznawczych i pamięci podczas długotrwałego stosowania ketaminy lub nadużywania narkotyków. Efekty te nie nasilały się z czasem i były odwracalne po odstawieniu ketaminy. W długoterminowych badaniach klinicznych oceniano w czasie wpływ esketaminy w postaci aerozolu do nosa na funkcjonowanie poznawcze i pozostawało ono stabilne.

#### *Objawy ze strony układu moczowego*

Zgłaszano przypadki śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego podczas codziennego i długotrwałego stosowania ketaminy w dużych dawkach. W badaniach klinicznych z esketaminą nie stwierdzono przypadków śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego, jednak zaobserwowano wyższy odsetek objawów z dolnych dróg moczowych (częstomocz, bolesne oddawanie moczu, potrzeba nagłego oddania moczu, moczenie nocne i zapalenie pęcherza moczowego) u pacjentów leczonych esketaminą w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Aleje Jerozolimskie 181C

PL-02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

Możliwość przedawkowania produktu leczniczego Spravato przez pacjenta jest zminimalizowana ze względu na postać produktu i podawanie, odbywające się pod nadzorem pracownika ochrony zdrowia (patrz punkt 4.2).

#### Objawy

Maksymalna, pojedyncza dawka esketaminy w aerozolu do nosa, badana u zdrowych ochotników wynosiła 112 mg; nie wykazano jej toksyczności ani niekorzystnych działań klinicznych. Jednak,

w porównaniu z zalecanym zakresem dawek, dawka 112 mg esketaminy w aerozolu do nosa była związana z częstszym występowaniem działań niepożądanych, w tym: zawrotów głowy, nadmiernej potliwości, senności, niedoczulicy, zmienionego samopoczucia, nudności i wymiotów.

Spodziewane jest wystąpienie objawów zagrażających życiu na podstawie doświadczenia z ketaminą podawaną w dawce 25-krotnie większej od zwykłej dawki znieczulającej. Objawy kliniczne opisano jako drgawki, zaburzenia rytmu serca i zatrzymanie oddechu. Jest mało prawdopodobne podanie porównywalnej ponadterapeutycznej dawki esketaminy drogą donosową.

### Postępowanie

Nie ma swoistego antidotum na przedawkowanie esketaminy. W przypadku przedawkowania należy rozważyć możliwość zastosowania wielu produktów leczniczych. Postępowanie po przedawkowaniu produktu leczniczego Spravato powinno polegać na leczeniu objawów klinicznych i odpowiednim monitorowaniu. Ścisły nadzór i monitorowanie powinny być kontynuowane do czasu powrotu pacjenta do zdrowia.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: psychoanaleptyki; leki przeciwdepresyjne, inne, kod ATC: N06AX27.

#### Mechanizm działania

Esketamina jest enancjomerem S-racemicznej ketaminy. Jest nieselektywnym, niekonkurencyjnym antagonistą receptora N-metylo-D-asparaginianu (NMDA), jonotropowego receptora glutaminianu. Dzięki antagonizmowi receptora NMDA, esketamina powoduje przejściowy wzrost uwalniania glutaminianu, co prowadzi do zwiększenia stymulacji receptora kwasu  $\alpha$ -amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolopropionowego (AMPA), a następnie do zwiększenia sygnalizacji neurotroficznej, co może przyczynić się do przywrócenia funkcji synaptycznej w obszarach mózgu, odpowiedzialnych za regulację nastroju i zachowań emocjonalnych. Przywrócenie neurotransmisji dopaminergicznej w obszarach mózgu zaangażowanych w nagrodę i motywację oraz zmniejszenie stymulacji obszarów mózgu odpowiedzialnych za anhedonię, może przyczynić się do szybkiej odpowiedzi.

#### Działanie farmakodynamiczne

##### Potencjalne nadużycie

W badaniu nadużywania, prowadzonym u osób stosujących rekreacyjnie wiele substancji (n=41), pojedyncze dawki esketaminy w aerozolu do nosa (84 mg i 112 mg) oraz dożylna ketamina jako kontrola dodatnia (0,5 mg/kg we wlewie przez 40 minut) dawały znacznie wyższe wyniki niż placebo, w odniesieniu do subiektywnych ocen „lubienia narkotyków” i innych miar subiektywnego wpływu leku.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Spravato aerozol do nosa były badane w pięciu badaniach klinicznych 3 fazy u dorosłych pacjentów (od 18 do 86 lat) z depresją oporną na leczenie (TRD), którzy spełnili kryteria DSM 5 dla dużego zaburzenia depresyjnego i w obecnym epizodzie dużej depresji nie odpowiadali przynajmniej na dwa doustne leki przeciwdepresyjne (AD) stosowane w odpowiednim dawkowaniu i przez właściwy czas trwania terapii. Do badania włączono 1833 dorosłych pacjentów, z czego 1601 pacjentów poddano działaniu produktu leczniczego Spravato.

Depresja oporna na leczenie (TRD) - Badania krótkoterminowe

Produkt leczniczy Spravato oceniano w trzech krótkoterminowych (4 tygodnie) randomizowanych, podwójnie ślepych, aktywnie kontrolowanych badaniach fazy 3 u pacjentów z TRD. Badania TRANSFORM-1 (TRD3001) i TRANSFORM-2 (TRD3002) przeprowadzono u dorosłych (18 do <65 lat), a badanie TRANSFORM-3 (TRD3005) u dorosłych  $\geq 65$  lat. Pacjenci w badaniach TRD3001 i TRD3002 rozpoczęli w dniu 1. leczenie produktem leczniczym Spravato 56 mg plus nowo rozpoczętą codzienną terapią doustnym lekiem przeciwdepresyjnym (AD) lub nowo rozpoczętą codzienną doustną terapią AD plus placebo w aerozolu do nosa. Następnie, podczas 4-tygodniowej fazy indukcji z podwójnie ślepą próbą, utrzymywano dawkę 56 mg produktu leczniczego Spravato lub zwiększono ją do 84 mg albo dostosowano podawanie placebo w aerozolu do nosa do dwóch razy w tygodniu. Dawki produktu leczniczego Spravato 56 mg lub 84 mg były stałe w badaniu TRD3001, a zmienne w badaniu TRD3002. W badaniu TRD3005 pacjenci ( $\geq 65$  lat) rozpoczęli leczenie produktem leczniczym Spravato w dawce 28 mg plus nowo rozpoczętą codzienną doustną dawką AD lub nowo rozpoczętą codzienną doustną dawką AD plus placebo aerozol do nosa (dzień 1). Podczas 4-tygodniowej fazy indukcji z podwójnie ślepą próbą dawkowanie produktu Spravato zwiększano do 56 mg lub 84 mg, lub dostosowano podawanie placebo w aerozolu do dwóch razy w tygodniu. W badaniach dawek zmiennych, TRD3002 i TRD3005, zwiększanie dawki leku Spravato opierało się na ocenie klinicznej i dawka mogła być zmniejszana w zależności od tolerancji. We wszystkich badaniach w dniu 1. rozpoczęto otwartą próbę nowym, doustnym AD (SNRI: duloksetyna, wenlafaksyna o przedłużonym uwalnianiu; SSRI: escytalopram, sertralina). O wyborze nowo rozpoczętego doustnego AD decydował badacz na podstawie wcześniejszej historii leczenia pacjenta. We wszystkich badaniach krótkoterminowych głównym punktem końcowym skuteczności była zmiana całkowitego wyniku MADRS od początku badania do 28 dnia.

Wyjściową charakterystykę demograficzną i chorobową pacjenta w badaniach TRD3002, TRD3001 i TRD3005 przedstawiono w Tabeli 4.

<b>Tabela 4: Wyjściowa charakterystyka demograficzna dla badań TRD3002, TRD3001 i TRD3005 (pełny zestaw analiz)</b>			
	Badanie TRD3002 (N=223)	Badanie TRD3001 (N=342)	Badanie TRD3005 (N=137)
Wiek, lata			
Mediana (Zakres)	47,0 (19; 64)	47,0 (18; 64)	69,0 (65; 86)
Płeć, n (%)			
Mężczyźni	85 (38,1%)	101 (29,5%)	52 (38,0%)
Kobiety	138 (61,9%)	241 (70,5%)	85 (62,0%)
Rasa, n (%)			
Biała	208 (93,3%)	262 (76,6%)	130 (94,9%)
Czarna lub Afroamerykanie	11 (4,9%)	19 (5,6%)	--
Wcześniejsze doustne leki przeciwdepresyjne bez odpowiedzi (np. niepowodzenie zastosowania leku przeciwdepresyjnego)			
Liczba leków przeciwdepresyjnych, n (%)			
2	136 (61,0%)	167 (48,8%)	68 (49,6%)
3 lub więcej	82 (36,8%)	167 (48,8%)	58 (42,3%)
Nowo rozpoczęte leczenie doustnym lekiem przeciwdepresyjnym po randomizacji, n (%)			
SNRI	152 (68,2%)	196 (57,3%)	61 (44,5%)
SSRI	71 (31,8%)	146 (42,7%)	76 (55,5%)
Rezygnacja z badania (z dowolnego powodu), n/N (%)	30/227 (13,2%)	31/346 (9,0%)	16/138 (11,6%)

W badaniu zmiennego dawkowania TRD3002, w dniu 28., 67% pacjentów przydzielonych losowo do grupy Spravato przyjmowało dawkę 84 mg esketaminy. W badaniu TRD3002, esketamina plus nowo zainicjowany doustny AD wykazały znaczącą klinicznie i statystyczną przewagę nad nowo rozpoczętym doustnym AD (SNRI: duloksetyna, wenlafaksyna o przedłużonym uwalnianiu; SSRI:

escitalopram, sertralina) plus placebo w aerozolu do nosa (Tabela 5), a zmniejszenie objawów obserwowano już po 24 godzinach od podania dawki.

W badaniu TRD3001 stwierdzono klinicznie znaczący wpływ leczenia na zmianę całkowitych wyników MADRS w stosunku do wartości wyjściowych pod koniec 4-tygodniowej fazy indukcji na korzyść produktu leczniczego Spravato plus nowo rozpoczęty doustny AD w porównaniu z nowo rozpoczętym doustnym AD (SNRI: duloksetyna, wenlafaksyna o przedłużonym uwalnianiu; SSRI: escitalopram, sertralina) plus placebo w aerozolu do nosa (Tabela 5). W badaniu TRD3001, wpływ leczenia w grupie Spravato 84 mg plus doustny AD w porównaniu z doustnym AD plus placebo, nie był statystycznie istotny.

W badaniu TRD3005, w 28. dniu, 64% pacjentów przydzielonych losowo do produktu leczniczego Spravato otrzymywało dawkę 84 mg, 25% dawkę 56 mg, a 10% dawkę 28 mg. W badaniu TRD3005 stwierdzono klinicznie znaczący, lecz nieistotny statystycznie, wpływ leczenia na zmianę całkowitych wyników MADRS w stosunku do wartości wyjściowych pod koniec 4-tygodniowej fazy indukcji na korzyść produktu leczniczego Spravato plus nowo rozpoczęty doustny AD, w porównaniu z nowo rozpoczętym doustnym AD (SNRI: duloksetyna, wenlafaksyna o przedłużonym uwalnianiu; SSRI: escitalopram, sertralina) plus placebo w aerozolu do nosa (Tabela 5). Analizy podgrup sugerują ograniczoną skuteczność w populacji powyżej 75 lat.

<b>Tabela 5: Główne wyniki skuteczności jako zmiana całkowitej punktacji MADRS w badaniach trwających 4 tygodnie (ANCOVA BOCF)</b>					
<b>Badanie nr</b>	<b>Grupa terapeutyczna<sup>§</sup></b>	<b>Liczba pacjentów</b>	<b>Średnia punktacja wyjściowa (SD)</b>	<b>Średnia zmiana LS od wartości wyjściowej do końca 4 tygodnia (SE)</b>	<b>Średnia różnica LS (95% CI)<sup>†</sup></b>
TRD3001	Spravato 56 mg + doustny AD	115	37,4 (4,8)	-18,9 (1,3)	-4,3 (-7,8; -0,8) <sup>#</sup>
	Spravato 84 mg + doustny AD	114	37,8 (5,6)	-16,2 (1,3)	-1,2 (-4,7; 2,3) <sup>#</sup>
	Doustny AD + placebo aerozol do nosa	113	37,5 (6,2)	-14,7 (1,3)	
TRD3002	Spravato (56 mg lub 84 mg) + doustny AD	114	37,0 (5,7)	-17,7 (1,3)	-3,5 (-6,7; -0,3) <sup>‡</sup>
	Doustny AD + placebo aerozol do nosa	109	37,3 (5,7)	-14,3 (1,3)	
TRD3005 (≥65 lat)	Spravato (28 mg, 56 mg lub 84 mg) + doustny AD	72	35,5 (5,9)	-10,1 (1,7)	-2,9 (-6,5; 0,6) <sup>#</sup>
	Doustny AD + placebo aerozol do nosa	65	34,8 (6,4)	-6,8 (1,7)	

SD = odchylenie standardowe; SE = błąd standardowy; Średnia LS = średnia najmniejszych kwadratów; CI = przedział ufności; AD = lek przeciwdepresyjny

§ Donosowo podawana esketamina lub placebo; doustny AD = nowo zainicjowany AD (SNRI: duloksetyna, wenlafaksyna o przedłużonym uwalnianiu; SSRI: escitalopram, sertralina)

† Różnica (produkt leczniczy Spravato + doustny AD minus doustny AD + placebo aerozol do nosa) w zmianie średnich najmniejszych kwadratów w stosunku do wartości wyjściowej

‡ Grupa terapeutyczna, która była statystycznie istotnie lepsza od doustnego AD + placebo w aerozolu do nosa

# Mediana obiektywnej oceny (tj. ważona kombinacja średnich LS różnicy w porównaniu z doustnym AD + placebo w aerozolu do nosa) i 95% elastyczny przedział ufności

### Wskaźniki odpowiedzi i remisji

Odpowiedź zdefiniowano jako  $\geq 50\%$  zmniejszenie całkowitego wyniku MADRS w stosunku do wartości wyjściowej fazy indukcji. W oparciu o zmniejszenie całkowitego wyniku MADRS w stosunku do wartości wyjściowej, odsetek pacjentów w badaniach TRD3001, TRD3002 i TRD3005, którzy przez 4 tygodnie w podwójnie zaślepionej fazie indukcji wykazali odpowiedź na produkt leczniczy Spravato plus doustny AD, był większy niż w przypadku doustnego AD plus placebo w aerozolu do nosa (Tabela 6).

Remisję zdefiniowano jako wynik całkowity MADRS  $\leq 12$ . We wszystkich trzech badaniach, większy odsetek pacjentów leczonych produktem leczniczym Spravato plus doustny AD, był w remisji na koniec 4-tygodniowej, podwójnie zaślepionej fazy indukcji niż otrzymujących doustny AD plus placebo w aerozolu donosowym (Tabela 6).

<b>Tabela 6: Odsetki odpowiedzi i remisji w 4-tygodniowych badaniach klinicznych na podstawie danych BOCF</b>							
Badanie nr	Grupa terapeutyczna §	Liczba pacjentów (%)					Odsetek remisji <sup>‡</sup>
		Odsetek odpowiedzi <sup>†</sup>					
		24 godzin	Tydzień 1	Tydzień 2	Tydzień 3	Tydzień 4	Tydzień 4
TRD3001	Spravato 56 mg + doustny AD	20 (17,4%)	21 (18,3%)	29 (25,2%)	52 (45,2%)	61 (53,0%)	40 (34,8%)
	Spravato 84 mg + doustny AD	17 (14,9%) <sup>#</sup>	16 (14,0%)	25 (21,9%)	33 (28,9%)	52 (45,6%)	38 (33,3%)
	doustny AD + placebo aerozol do nosa	8 (7,1%)	5 (4,4%)	15 (13,3%)	25 (22,1%)	42 (37,2%)	33 (29,2%)

TRD3002	Spravato 56 mg lub 84 mg + doustny AD	18 (15,8%)	15 (13,2%)	29 (25,4%)	54 (47,4%)	70 (61,4%)	53 (46,5%)
	doustny AD + placebo aerazol do nosa	11 (10,1%)	13 (11,9%)	23 (21,1%)	35 (32,1%)	52 (47,7%)	31 (28,4%)
TRD3005 (≥65 lat)	Spravato 28 mg, 56 mg lub 84 mg + doustny AD	NA	4 (5,6%)	4 (5,6%)	9 (12,5%)	17 (23,6%)	11 (15,3%)
	doustny AD + placebo aerazol do nosa	NA	3 (4,6%)	8 (12,3%)	8 (12,3%)	8 (12,3%)	4 (6,2%)

AD = lek przeciwdepresyjny; NA = dane niedostępne

§ Donosowo podawany produkt leczniczy Spravato lub placebo; doustny AD = nowo zainicjowana terapia AD (SNRI: duloksetyna, wenlafaksyna o przedłużonym uwalnianiu; SSRI: escytalopram, sertralina)

† Odpowiedź zdefiniowano jako ≥50% zmniejszenie całkowitego wyniku MADRS w stosunku do wartości wyjściowej

‡ Remisję zdefiniowano jako całkowity wynik MADRS ≤12

# Pierwsza dawka to produkt leczniczy Spravato 56 mg + doustny AD

## Depresja oporna na leczenie - Badania długoterminowe

### Badanie zapobiegania nawrotom

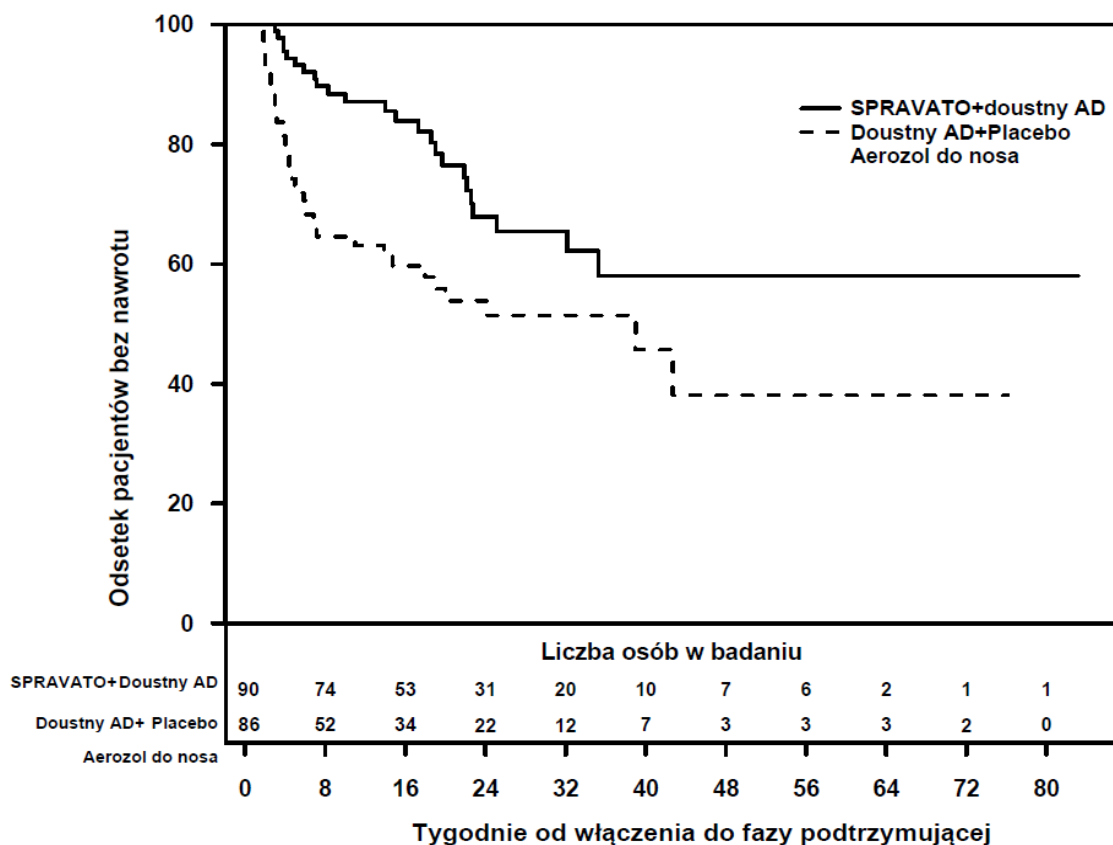
Utrzymanie skuteczności przeciwdepresyjnej wykazano w badaniu dotyczącym zapobiegania nawrotom. Badanie SUSTAIN-1 (TRD3003) było długoterminowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, prowadzonym w grupach równoległych, aktywnie kontrolowanym, wielośrodkiem badaniem zapobiegania nawrotom. Główną miarą oceny zapobiegania nawrotom depresji był czas do nawrotu. Ogółem włączono 705 pacjentów; 437 bezpośrednio włączonych; 150 przeniesionych z badania TRD3001 i 118 przeniesionych z badania TRD3002. Pacjenci bezpośrednio włączeni otrzymywali produkt leczniczy Spravato (56 mg lub 84 mg dwa razy w tygodniu) wraz z doustnym AD w 4-tygodniowej otwartej fazie indukcji. Pod koniec otwartej fazy indukcji, 52% pacjentów było w remisji (całkowity wynik MADRS ≤12), a 66% pacjentów uzyskało odpowiedź (≥50% poprawa całkowitego wyniku MADRS). Pacjenci z odpowiedzią (455) kontynuowali przyjmowanie produktu leczniczego Spravato plus doustnego AD w 12-tygodniowej fazie optymalizacji. Po fazie indukcji, pacjenci otrzymywali produkt leczniczy Spravato raz w tygodniu przez 4 tygodnie, a począwszy od tygodnia 8, wykorzystano algorytm (oparty na MADRS) do określenia częstości dawkowania; pacjenci w remisji (tj. całkowity wynik MADRS wynosił ≤12) przyjmowali lek co drugi tydzień, jednak jeśli całkowity wynik MADRS wzrósł do >12, to częstość zwiększano do dawkowania cotygodniowego przez następne 4 tygodnie; w celu utrzymania pacjenta na najniższej częstości dawkowania z zachowaniem odpowiedzi/remisji. Pod koniec 16-tygodniowego okresu leczenia, pacjenci ze stabilną remisją (n=176) lub stabilną odpowiedzią (n=121) zostali przydzieleni losowo do kontynuacji terapii produktem leczniczym Spravato lub przerwania przyjmowania produktu leczniczego Spravato i przejścia na placebo w aerozolu do nosa. Stabilną remisję definiowano jako całkowity wynik MADRS ≤12 w co najmniej 3 z ostatnich 4 tygodni fazy optymalizacji, a stabilną odpowiedź definiowano jako ≥50% zmniejszenie całkowitego wyniku MADRS w stosunku do wartości wyjściowych przez ostatnie 2 tygodnie fazy optymalizacji, ale nie w stabilnej remisji.

### *Stabilna remisja*

Pacjenci ze stabilną remisją, którzy kontynuowali leczenie produktem leczniczym Spravato plus doustny AD, uzyskali statystycznie istotnie dłuższy czas do nawrotu objawów depresyjnych niż pacjenci otrzymujący nowo rozpoczęty doustny AD (SNRI: duloksetyna, wenlafaksyna o przedłużonym uwalnianiu; SSRI: escytalopram, sertralina) plus placebo w aerozolu do nosa

(Wykres 1). Nawrót definiowano jako wynik całkowity MADRS  $\geq 22$  przez 2 kolejne tygodnie lub hospitalizację z powodu nasilenia depresji lub jakiegokolwiek innego istotnego klinicznie zdarzenia, wskazującego na nawrót. Mediana czasu do nawrotu w przypadku grupy nowo rozpoczętego doustnego AD (SNRI: duloksetyna, wenlafaksyna o przedłużonym uwalnianiu; SSRI: escytalopram, sertralina) plus placebo w aerozolu do nosa wynosiła 273 dni, podczas gdy dla grupy produktu leczniczego Spravato plus doustny AD nie można było oszacować mediany, gdyż ta grupa nigdy nie osiągnęła 50% wskaźnika nawrotów.

**Wykres 1: Czas do nawrotu u pacjentów w stabilnej remisji w badaniu TRD3003 (pełny zestaw analiz)**

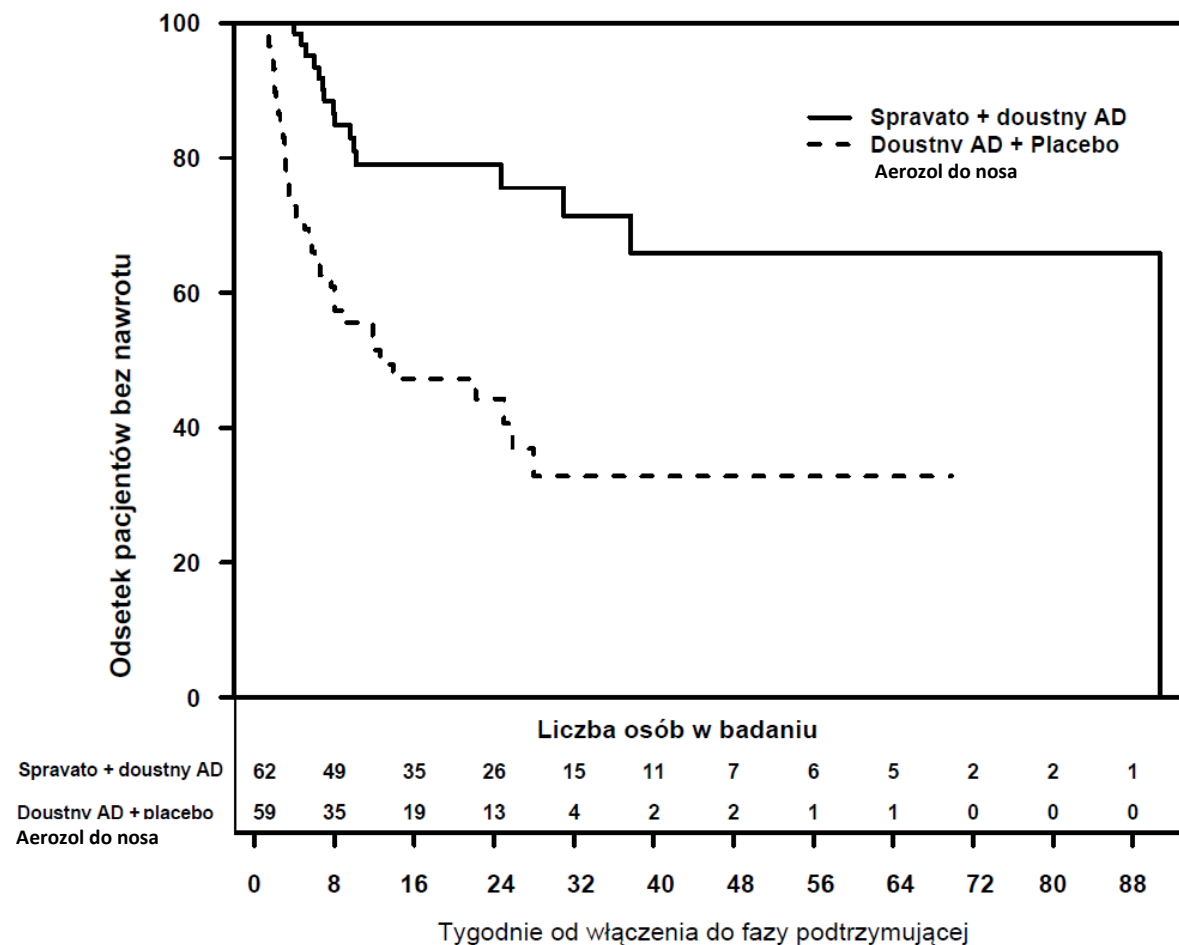


U pacjentów ze stabilną remisją, odsetek nawrotów na podstawie szacunków Kaplana-Meiera podczas 12- i 24- tygodniowego podwójnie zaślepiętego okresu obserwacji wynosił, odpowiednio, 13% i 32% dla produktu leczniczego Spravato i 37% oraz 46% w przypadku placebo w aerozolu do nosa.

#### *Stabilna odpowiedź*

Wyniki skuteczności były również spójne dla pacjentów ze stabilną odpowiedzią, którzy kontynuowali leczenie produktem leczniczym Spravato plus doustny AD; pacjenci uzyskali statystycznie istotnie dłuższy czas do nawrotu objawów depresyjnych niż pacjenci z nowo zainicjowanym doustnym AD (SNRI: duloksetyna, wenlafaksyna o przedłużonym uwalnianiu; SSRI: escytalopram, sertralina) plus placebo w postaci aerozolu do nosa (Wykres 2). Mediana czasu do nawrotu w przypadku grupy nowo rozpoczętego doustnego AD (SNRI: duloksetyna, wenlafaksyna o przedłużonym uwalnianiu; SSRI: escytalopram, sertralina) oraz grupy placebo w postaci aerozolu do nosa (88 dni) była krótsza w porównaniu do analogicznej wartości dla grupy produktu leczniczego Spravato plus doustny AD (635 dni).



**Wykres 2: Czas do nawrotu u pacjentów ze stabilną odpowiedzią w badaniu TRD3003 (pełny zestaw analiz)**

U pacjentów ze stabilną odpowiedzią częstość nawrotów w oparciu o szacunki Kapłana-Meiera podczas 12- i 24- tygodniowego podwójnie zaślepionego okresu obserwacji wynosiła, odpowiednio, 21% i 21% dla produktu leczniczego Spravato oraz 47% i 56% dla placebo w aerozolu do nosa.

Rekrutacja do badania TRD3003 była rozłożona na około 2 lata. Faza podtrzymująca miała zmienny czas trwania i była prowadzona dopóki u danego pacjenta nie doszło do nawrotu objawów depresyjnych lub przerwania leczenia z jakiegokolwiek innego powodu, lub badanie zakończyło się, ponieważ wystąpiła założona liczba zdarzeń nawrotowych. Na liczbę ekspozycji wpływ miało zatrzymanie badania po wystąpieniu wcześniej określonej liczby nawrotów w oparciu o analizę okresową. Po początkowych 16 tygodniach leczenia produktem leczniczym Spravato plus doustny AD, średni czas ekspozycji na produkt leczniczy Spravato w fazie podtrzymującej wynosił 4,2 miesiąca (zakres: 1 dzień do 21,2 miesięcy) u pacjentów leczonych produktem Spravato (stabilna remisja i stabilna odpowiedź). W tym badaniu 31,6% pacjentów otrzymywało produkt leczniczy Spravato przez ponad 6 miesięcy a 7,9% pacjentów przez ponad 1 rok w fazie podtrzymującej.

#### *Częstość dawkowania*

Częstość dawkowania stosowaną przez większość czasu w fazie podtrzymującej przedstawiono w Tabeli 7. Spośród pacjentów randomizowanych do grupy Spravato 60% otrzymywało 84 mg esketaminy, a 40% otrzymywało dawkę 56 mg.

<b>Tabela 7: Częstość dawkowania przez większość czasu; faza podtrzymująca (badanie TRD3003)</b>				
	<b>Stabilna remisja</b>		<b>Stabilna odpowiedź</b>	
	<b>Spravato + doustny AD (N=90)</b>	<b>Doustny AD + Placebo w aerozolu do nosa (N=86)</b>	<b>Spravato + doustny AD (N=62)</b>	<b>Doustny AD + Placebo w aerozolu do nosa (N=59)</b>
<b>Częstość dawkowania</b>				
Co tydzień	21 (23,3%)	27 (31,4%)	34 (54,8%)	36 (61,0%)
Co dwa tygodnie	62 (68,9%)	48 (55,8%)	21 (33,9%)	19 (32,2%)
Co tydzień lub co dwa tygodnie	7 (7,8%)	11 (12,8%)	7 (11,3%)	4 (6,8%)

### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Spravato we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu dużego zaburzenia depresyjnego (informacje o stosowaniu u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Średnia bezwzględna biodostępność 84 mg esketaminy, podawanej w postaci aerozolu do nosa, wynosi około 48%.

Esketamina jest szybko wchłaniana przez śluzówkę nosa po podaniu donosowym i może być zmierzona w osoczu w ciągu 7 minut po podaniu dawki 28 mg. Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu ( $t_{max}$ ) wynosi zazwyczaj 20 do 40 minut po ostatnim rozpyleniu do nosa w sesji leczenia (patrz punkt 4.2).

Zależne od dawki zwiększenie maksymalnego stężenia w osoczu ( $C_{max}$ ) i pole pod krzywą stężenia w osoczu w czasie ( $AUC_{\infty}$ ) esketaminy w aerozolu do nosa uzyskiwano po podaniu dawek 28 mg, 56 mg i 84 mg.

Profil farmakokinetyczny esketaminy jest podobny po podaniu pojedynczej dawki jak i po wielokrotnym dawkowaniu, bez akumulacji w osoczu, gdy esketamina jest podawana dwa razy w tygodniu.

### Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji esketaminy w stanie stacjonarnym, podawanej drogą dożylną, wynosi 709 l.

Proporcja całkowitego stężenia esketaminy, która jest związana z białkami w ludzkim osoczu, wynosi średnio 43 do 45%. Stopień, w jakim esketamina wiąże się z białkami osocza, nie zależy od czynności wątroby ani nerek.

Esketamina nie jest substratem transporterów glikoproteiny P (P gp; białko oporności wielolekowej 1), białka oporności na raka piersi (BCRP) ani organicznego transportera anionów (OATP) 1B1 czy OATP1B3. Esketamina nie hamuje tych transporterów ani transportera usuwania wielu leków i toksyn 1 (MATE1) i MATE2-K, albo transportera kationów organicznych 2 (OCT2), OAT1 czy OAT3.

## Metabolizm

Esketamina jest intensywnie metabolizowana w wątrobie. Podstawowym szlakiem metabolicznym esketaminy w mikrosomach ludzkiej wątroby jest N-demetylacja z wytworzeniem noresketaminy. Głównymi enzymami cytochromu P450 (CYP) odpowiedzialnymi za N-demetylację esketaminy są CYP2B6 i CYP3A4. Inne enzymy CYP, w tym CYP2C19 i CYP2C9, przyczyniają się do tych przemian w znacznie mniejszym stopniu. Noresketamina jest następnie metabolizowana przez szlaki zależne od CYP do innych metabolitów, z których niektóre ulegają glukuronidacji.

## Eliminacja

Średni klirens esketaminy, podawanej drogą dożylną, wynosił około 89 l/godzinę. Po osiągnięciu  $C_{max}$  po podaniu donosowym, następował spadek stężenia esketaminy w osoczu szybki przez pierwsze kilka godzin, a następnie wolniejszy. Średni końcowy okres półtrwania po podaniu rozpylenia do nosa zwykle wynosił od 7 do 12 godzin.

Po dożylnym podaniu znakowanej radioaktywnie esketaminy około 78% i 2% podanej radioaktywności odzyskano, odpowiednio, w moczu i kale. Po doustnym podaniu znakowanej radioaktywnie esketaminy, około 86% i 2% podanej radioaktywności odzyskano, odpowiednio, w moczu i kale. Odzyskana radioaktywność pochodziła głównie od metabolitów esketaminy. W przypadku podawania dożylnego i doustnego, <1% dawki było wydalane z moczem w postaci niezmienionej.

## Liniowość/nieliniowość

Ekspozycja na esketaminę zwiększa się wraz z dawką od 28 mg do 84 mg. Wzrost wartości  $C_{max}$  i AUC był mniejszy niż proporcjonalny do dawki między 28 mg, a 56 mg lub 84 mg, ale był prawie proporcjonalny do dawki między 56 mg, a 84 mg.

## Interakcje

### Wpływ innych produktów leczniczych na esketaminę

#### *Inhibitory enzymów wątrobowych*

Wcześniejsze podawanie zdrowym osobom doustnej tyklopidyny, inhibitora wątrobowego enzymu CYP2B6 (250 mg dwa razy na dobę przez 9 dni przed i w dniu podania esketaminy) nie miało wpływu na  $C_{max}$  esketaminy podawanej w postaci aerozolu do nosa.  $AUC_{\infty}$  esketaminy zwiększyło się o około 29%. Wcześniejsze podawanie tyklopidyny nie miało wpływu na końcowy okres półtrwania esketaminy.

Wcześniejsze podawanie doustnej klarytromycyny, inhibitora wątrobowego enzymu CYP3A4 (500 mg dwa razy dziennie przez 3 dni przed i w dniu podania esketaminy), zwiększa średnie  $C_{max}$  i  $AUC_{\infty}$  donosowo podawanej esketaminy, odpowiednio, o około 11% i 4%. Wcześniejsze podawanie klarytromycyny nie miało wpływu na końcowy okres półtrwania esketaminy.

#### *Induktory enzymów wątrobowych*

Wcześniejsze leczenie doustną ryfampicyną, silnym induktorem aktywności wielu enzymów wątrobowych CYP, takich jak CYP3A4 i CYP2B6 (600 mg na dobę przez 5 dni przed podaniem esketaminy) zmniejszyło średnie wartości  $C_{max}$  i  $AUC_{\infty}$  esketaminy podawanej w postaci aerozolu do nosa o, odpowiednio, około 17% i 28%.

#### *Inne produkty w aerozolu do nosa*

Wcześniejsze leczenie oksymetazoliną, podawaną w postaci aerozolu do nosa (2 dawki 0,05% roztworu podanego 1 godzinę przed donosowym podaniem esketaminy) u osób z alergicznym nieżytem nosa w wywiadzie i wcześniej narażonych na pyłki traw, miało niewielki wpływ na farmakokinetykę esketaminy.

Wcześniejsze podawanie zdrowym osobom furoinianu mometazonu donosowo (200 mikrogramów dziennie przez 2 tygodnie z ostatnią dawką furoinianu mometazonu podaną 1 godzinę przed donosowym podaniem esketaminy) miało niewielki wpływ na farmakokinetykę esketaminy.

#### *Wpływ esketaminy na inne produkty lecznicze*

Podawanie donosowe 84 mg esketaminy dwa razy w tygodniu przez 2 tygodnie zmniejszyło średnie  $AUC_{\infty}$  w osoczu doustnego midazolamu (pojedyncza dawka 6 mg), substratu wątrobowego CYP3A4, o około 16%.

Podawanie donosowe 84 mg esketaminy dwa razy w tygodniu przez 2 tygodnie, nie wpłynęło na średnią  $AUC$  w osoczu doustnego bupropionu (pojedyncza dawka 150 mg), substratu wątrobowego enzymu CYP2B6.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i starsi)

Farmakokinetykę esketaminy podawanej w postaci aerozolu do nosa porównano między osobami starszymi, ale zdrowymi, a młodszymi zdrowymi dorosłymi. Średnie wartości  $C_{\max}$  esketaminy i  $AUC_{\infty}$ , uzyskiwane po podaniu dawki 28 mg, były, odpowiednio, o 21% i 18% wyższe u osób w podeszłym wieku (w wieku od 65 do 81 lat) niż u młodszych dorosłych (zakres wieku od 22 do 50 lat). Średnie wartości  $C_{\max}$  esketaminy i  $AUC_{\infty}$ , uzyskiwane po podaniu dawki 84 mg, były o 67% i 38% wyższe u osób w podeszłym wieku (w wieku od 75 do 85 lat) niż u młodszych dorosłych (przedział wiekowy od 24 do 54 lat). Końcowy okres półtrwania esketaminy był podobny u osób w podeszłym wieku i młodszych dorosłych (patrz punkt 4.2).

##### Zaburzenia czynności nerek

W porównaniu do osób z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny [ $CL_{CR}$ ], 88 do 140 ml/min),  $C_{\max}$  esketaminy było średnio 20 do 26% wyższe u pacjentów z łagodnymi ( $CL_{CR}$ , 58 do 77 ml/min), umiarkowanymi ( $CL_{CR}$ , 30 do 47 ml/min) lub ciężkimi ( $CL_{CR}$ , 5 do 28 ml/min, nie dializowani) zaburzeniami czynności nerek po podaniu dawki 28 mg esketaminy w aerozolu do nosa.  $AUC_{\infty}$  było o 13 do 36% większe u pacjentów z łagodnymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek.

Brak doświadczenia klinicznego w stosowaniu esketaminy w postaci aerozolu do nosa u pacjentów poddawanych dializie.

##### Zaburzenia czynności wątroby

$C_{\max}$  i  $AUC_{\infty}$  esketaminy po podaniu dawek 28 mg były podobne u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby klasy A (łagodne) w skali Child Pugh i u osób zdrowych.  $C_{\max}$  i  $AUC_{\infty}$  esketaminy były, odpowiednio, o 8% i 103% wyższe u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby klasy B (umiarkowane) w skali Child-Pugh, w porównaniu z osobami zdrowymi.

Brak doświadczenia klinicznego w stosowaniu esketaminy w postaci aerozolu do nosa u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby klasy C (ciężkie) w skali Child Pugh (patrz punkty 4.2 i 4.4).

##### Rasa

Farmakokinetykę esketaminy w aerozolu do nosa porównano między zdrowymi osobami rasy azjatyckiej i osobami rasy białej. Średnie wartości  $C_{\max}$  i  $AUC_{\infty}$  esketaminy w osoczu, uzyskiwane po podaniu pojedynczej dawki esketaminy 56 mg, były, odpowiednio, o około 14% i 33% wyższe u Chińczyków niż u osób rasy białej. Oba parametry były o około 40% wyższe u Japończyków, niż u osób rasy białej. Średnie  $C_{\max}$  esketaminy było o 10% niższe, a  $AUC_{\infty}$  było o 17% wyższe u Koreańczyków w porównaniu z osobami rasy białej. Średni okres półtrwania esketaminy w osoczu osób rasy azjatyckiej wynosił od 7,1 do 8,9 godziny, a u osób rasy białej 6,8 godziny.

### Płeć i masa ciała

Brak istotnych różnic w farmakokinetyce esketaminy w postaci aerozolu do nosa względem płci i całkowitej masy ciała (>39 do 170 kg), co stwierdzono na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej.

### Alergiczny nieżyt nosa

Farmakokinetyka pojedynczej dawki 56 mg esketaminy, podawanej w postaci aerozolu do nosa, była podobna u pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, którzy byli narażeni na pyłki traw, i u osób zdrowych.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, neurotoksyczności, toksycznego wpływu na rozrodczość i potencjalnego działania rakotwórczego, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Badania na zwierzętach z ketaminą wykazały dowody neurotoksyczności rozwojowej. Nie można wykluczyć, że esketamina ma neurotoksyczny wpływ na rozwijające się płody (patrz punkt 4.6).

### Genotoksyczność

Esketamina nie była mutagenna z lub bez aktywacji metabolicznej w teście Ames. Genotoksyczne działanie esketaminy zaobserwowano w badaniu mikrojądrowym *in vitro* w obecności aktywacji metabolicznej. Podawana dożylnie esketamina była jednak pozbawiona właściwości genotoksycznych w mikrojądrowym teście *in vivo* szpiku kostnego u szczurów i w teście Comet w komórkach wątroby *in vivo* szczura.

### Toksyczny wpływ na reprodukcję

W badaniu toksycznego wpływu na rozwój embrionalny płodu po donosowym podaniu ketaminy u szczurów, w dawkach skutkujących ekspozycją do 6 razy większą niż ekspozycja u ludzi, co stwierdzono na podstawie wartości AUC, nie było negatywnego wpływu na potomstwo w obecności toksyczności u matki. W badaniu toksycznego wpływu na rozwój embrionalny płodu z podawaną donosowo ketaminą u królików, odnotowano wady rozwojowe układu kostnego i zmniejszenie masy płodu po dawkach toksycznych dla matek. U królików ekspozycja była w zakresie ekspozycji u ludzi, co stwierdzono na podstawie wartości AUC.

Opublikowane badania na zwierzętach (w tym naczelnych) dla dawek skutkujących lekkim lub umiarkowanym znieczuleniem pokazują, że stosowanie środków znieczulających w okresie szybkiego rozwoju mózgu lub synaptogenezy powoduje utratę komórek w rozwijającym się mózgu, co może być związane z przedłużającymi się niedoborami poznawczymi. Znaczenie kliniczne tych odkryć nieklinicznych nie jest znane.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Kwas cytrynowy jednowodny  
Wersenian disodowy  
Sodu wodorotlenek (do dostosowania pH)  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Ten produkt leczniczy nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Fiolka ze szkła typu I z korkiem z gumy chlorobutyłowej. Napełniona i zakorkowana fiolka jest zamontowana w ręcznie aktywowanym dozowniku do rozpylania do nosa. Dozownik dozuje dwa rozpylenia.

W każdym opakowaniu każdy dozownik jest indywidualnie zapakowany w szczelny blister.

Opakowania zawierające 1, 2, 3 lub 6 dozowników z aerozolem do nosa.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/19/1410/001 (opakowanie zawierające 1 aerozol do nosa)

EU/1/19/1410/002 (opakowanie zawierające 2 aerozole do nosa)

EU/1/19/1410/003 (opakowanie zawierające 3 aerozole do nosa)

EU/1/19/1410/004 (opakowanie zawierające 6 aerozoli do nosa)

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 grudzień 2019

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

18.12.2019

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.