

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Spravato 28 mg ρινικό εκνέφωμα, διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε συσκευή ρινικού εκνεφώματος περιέχει υδροχλωρική εσκεταμίνη που αντιστοιχεί σε 28 mg εσκεταμίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ρινικό εκνέφωμα, διάλυμα.
Διαυγές, άχρωμο, υδατικό διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Spravato, σε συνδυασμό με ένα SSRI ή SNRI, ενδείκνυται για ενήλικες με ανθεκτική στη θεραπεία Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή, οι οποίοι δεν έχουν ανταποκριθεί σε τουλάχιστον δύο διαφορετικές θεραπείες με αντικαταθλιπτικά κατά το τρέχον μέτριο έως σοβαρό καταθλιπτικό επεισόδιο.

Το Spravato, συγχρηγούμενο με από στόματος χορηγούμενη αντικαταθλιπτική θεραπεία, ενδείκνυται σε ενήλικες με μέτριο έως σοβαρό επεισόδιο Μείζονος Καταθλιπτικής Διαταραχής, ως οξεία βραχυχρόνια θεραπεία, για την ταχεία μείωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων, τα οποία σύμφωνα με την κλινική κρίση συνιστούν ένα ψυχιατρικό επείγον περιστατικό.

Βλ. παράγραφο 5.1 για την περιγραφή του πληθυσμού που μελετήθηκε.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η απόφαση για συνταγογράφηση του Spravato πρέπει να καθορίζεται από ψυχίατρο.

Το Spravato προορίζεται για αυτό-χορήγηση από τον ίδιο τον ασθενή υπό την άμεση επίβλεψη ενός επαγγελματία υγείας.

Μια θεραπευτική συνεδρία περιλαμβάνει ρινική χορήγηση του Spravato και μια περίοδο παρακολούθησης μετά τη χορήγηση. Τόσο η χορήγηση του Spravato όσο και η παρακολούθηση μετά τη χορήγηση θα πρέπει να πραγματοποιούνται σε κατάλληλο κλινικό περιβάλλον.

Αξιολόγηση πριν τη θεραπεία

Πριν από τη χορήγηση της δόσης του Spravato θα πρέπει να αξιολογείται η αρτηριακή πίεση.

Εάν η αρχική αρτηριακή πίεση είναι αυξημένη θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι κίνδυνοι των βραχυχρόνιων αυξήσεων της αρτηριακής πίεσης και το όφελος από τη θεραπεία με Spravato (βλ.

παράγραφο 4.4). Το Spravato δεν πρέπει να χορηγείται εάν η αύξηση της αρτηριακής πίεσης ή της ενδοκράνιας πίεσης ενέχει σοβαρό κίνδυνο (βλ. παράγραφο 4.3).

Για ασθενείς με κλινικά σημαντικές ή μη σταθεροποιημένες καρδιαγγειακές ή αναπνευστικές παθήσεις απαιτούνται επιπρόσθετες προφυλάξεις. Στους ασθενείς αυτούς, το Spravato θα πρέπει να χορηγείται σε περιβάλλον όπου κατάλληλος εξοπλισμός ανάνηψης και επαγγελματίες υγείας εκπαιδευμένοι σε καρδιοαναπνευστική ανάνηψη είναι διαθέσιμοι (βλ. παράγραφο 4.4).

Παρακολούθηση μετά τη χορήγηση

Μετά τη χορήγηση της δόσης του Spravato, η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να αξιολογείται ξανά σε περίπου 40 λεπτά και στη συνέχεια όπως ενδείκνυται κλινικά (βλ. παράγραφο 4.4).

Λόγω της πιθανότητας καταστολής, διάσχισης και αυξημένης αρτηριακής πίεσης, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται από επαγγελματία υγείας έως ότου ο ασθενής θεωρηθεί κλινικά σταθερός και έτοιμος να αποχωρήσει από τη δομή υγειονομικής περίθαλψης (βλ. παράγραφο 4.4).

Δοσολογία

Ανθεκτική στη θεραπεία Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή

Οι δοσολογικές συστάσεις για το Spravato για την ανθεκτική στη θεραπεία Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή παρουσιάζονται στον Πίνακα 1 και τον Πίνακα 2 (ενήλικες ≥ 65 ετών). Κατά τη φάση συντήρησης, συνιστάται να διατηρείται η δόση που λαμβάνει ο ασθενής στο τέλος της φάσης επαγωγής. Οι προσαρμογές της δόσης θα πρέπει να γίνονται με βάση την αποτελεσματικότητα και την ανοχή της προηγούμενης δόσης. Κατά τη διάρκεια της φάσης συντήρησης, η χορήγηση της δόσης του Spravato θα πρέπει να εξατομικεύεται στην κατώτατη συχνότητα που απαιτείται για τη διατήρηση της ύφεσης/ανταπόκρισης.

Πίνακας 1: Συνιστώμενη δοσολογία για το Spravato σε ενήλικες <65 ετών με ανθεκτική στη θεραπεία Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή	
Φάση επαγωγής	Φάση συντήρησης
Εβδομάδες 1-4: Δόση έναρξης την ημέρα 1: 56 mg Επόμενες δόσεις: 56 mg ή 84 mg δύο φορές την εβδομάδα	Εβδομάδες 5-8: 56 mg ή 84 mg μία φορά την εβδομάδα Από την Εβδομάδα 9: 56 mg ή 84 mg κάθε 2 εβδομάδες ή μία φορά την εβδομάδα
Στο τέλος της φάσης επαγωγής, θα πρέπει να αξιολογούνται οι ενδείξεις θεραπευτικού οφέλους ώστε να καθοριστεί η ανάγκη για συνέχιση της θεραπείας.	Η ανάγκη για συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να επανεξετάζεται περιοδικά.

Πίνακας 2: Συνιστώμενη δοσολογία για το Spravato σε ενήλικες ≥ 65 ετών με ανθεκτική στη θεραπεία Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή	
Φάση επαγωγής	Φάση συντήρησης
Εβδομάδες 1-4: Δόση έναρξης την ημέρα 1: 28 mg Επόμενες δόσεις: 28 mg, 56 mg ή 84 mg δύο φορές την εβδομάδα, όλες οι αλλαγές δόσης πρέπει να γίνονται με βήματα των 28 mg	Εβδομάδες 5-8: 28 mg, 56 mg ή 84 mg μία φορά την εβδομάδα, όλες οι αλλαγές δόσης πρέπει να γίνονται με βήματα των 28 mg Από την Εβδομάδα 9: 28 mg, 56 mg ή 84 mg κάθε 2 εβδομάδες ή μία φορά την εβδομάδα, όλες οι αλλαγές δόσης πρέπει να γίνονται με βήματα των 28 mg
Στο τέλος της φάσης επαγωγής, θα πρέπει να αξιολογούνται οι ενδείξεις θεραπευτικού οφέλους ώστε να καθοριστεί η ανάγκη για συνέχιση της θεραπείας.	Η ανάγκη για συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να επανεξετάζεται περιοδικά.

Μετά τη βελτίωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων, συνιστάται θεραπεία για τουλάχιστον 6 μήνες.

Οξεία βραχυχρόνια θεραπεία ψυχιατρικού επειγόντος περιστατικού λόγω Μείζονος Καταθλιπτικής Διαταραχής

Η συνιστώμενη δοσολογία του Spravato για ενήλικες ασθενείς (ηλικίας <65 ετών) είναι 84 mg δύο φορές την εβδομάδα για 4 εβδομάδες. Η μείωση της δοσολογίας στα 56 mg θα πρέπει να πραγματοποιείται με βάση την ανοχή. Μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας με Spravato, η από στόματος χορηγούμενη αντικαταθλιπτική (AD) θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται, σύμφωνα με την κλινική κρίση.

Σε αυτούς τους ασθενείς, η θεραπεία με Spravato θα πρέπει να αποτελεί μέρος του ολοκληρωμένου προγράμματος κλινικής φροντίδας.

Συστάσεις για την κατανάλωση τροφής και υγρών πριν από τη χορήγηση

Καθώς ορισμένοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν ναυτία και έμετο μετά τη χορήγηση του Spravato, θα πρέπει να συμβουλευονται οι ασθενείς να μην καταναλώνουν τροφή για τουλάχιστον 2 ώρες πριν από τη χορήγηση και να μην πίνουν υγρά για τουλάχιστον 30 λεπτά πριν από τη χορήγηση (βλ. παράγραφο 4.8).

Ρινικό κορτικοστεροειδές ή ρινικό αποσυμφορητικό

Οι ασθενείς που χρειάζονται ένα ρινικό κορτικοστεροειδές ή ένα ρινικό αποσυμφορητικό κατά την ημέρα της χορήγησης, θα πρέπει να συμβουλευονται να μην χρησιμοποιούν αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα εντός 1 ώρας πριν από τη χορήγηση του Spravato.

Παράλειψη θεραπευτικής(ών) συνεδρίας(ών)

Οι ασθενείς που έχουν παραλείψει τη(ις) θεραπευτική(ές) συνεδρία(ες) κατά τη διάρκεια των πρώτων 4 εβδομάδων της θεραπείας, θα πρέπει να συνεχίσουν το τρέχον δοσολογικό πρόγραμμα.

Για ασθενείς με ανθεκτική στη θεραπεία Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή που παραλείπουν θεραπευτική(ές) συνεδρία(ες) κατά τη διάρκεια της φάσης συντήρησης και εμφανίζουν επιδείνωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων, σύμφωνα με την κλινική κρίση, εξετάστε το ενδεχόμενο επιστροφής στο προηγούμενο δοσολογικό πρόγραμμα (βλ. Πίνακες 1 και 2).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)

Σε ηλικιωμένους ασθενείς, η αρχική δόση του Spravato για ανθεκτική στη θεραπεία Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή είναι 28 mg εσκεταμίνης (ημέρα 1, δόση έναρξης, βλ. Πίνακα 2 παραπάνω). Οι επόμενες δόσεις θα πρέπει να αυξάνονται σε βήματα των 28 mg έως τα 56 mg ή τα 84 mg, ανάλογα με την αποτελεσματικότητα και την ανοχή.

Το Spravato δεν έχει μελετηθεί σε ηλικιωμένους ασθενείς ως οξεία βραχυχρόνια θεραπεία ψυχιατρικού επειγόντος περιστατικού λόγω Μείζονος Καταθλιπτικής Διαταραχής.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια (κατηγορία A κατά Child Pugh) ή μέτρια (κατηγορία B κατά Child Pugh) ηπατική δυσλειτουργία. Ωστόσο, η μέγιστη δόση των 84 mg θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στους ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

Το Spravato δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία C κατά Child-Pugh). Η χρήση σε αυτόν τον πληθυσμό δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Δεν μελετήθηκαν ασθενείς που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση.

Ασθενείς Ιαπωνικής καταγωγής

Η αποτελεσματικότητα του Spravato σε Ιάπωνες ασθενείς έχει μελετηθεί, αλλά δεν έχει τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 5.1).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Spravato σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 17 ετών και κάτω δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Spravato σε παιδιά ηλικίας κάτω των 7 ετών.

Τρόπος χορήγησης

Το Spravato προορίζεται αποκλειστικά για ρινική χρήση. Η συσκευή ρινικού εκνεφώματος είναι μία συσκευή μίας χρήσης που παρέχει συνολικά 28 mg εσκεταμίνης, σε δύο ψεκασμούς (ένας ψεκασμός σε κάθε ρουθούνι). Για την αποτροπή της απώλειας φαρμακευτικού προϊόντος, η συσκευή δεν θα πρέπει να ενεργοποιείται πριν από τη χρήση. Προορίζεται για χορήγηση από τον ίδιο τον ασθενή υπό την επίβλεψη ενός επαγγελματία υγείας, χρησιμοποιώντας 1 συσκευή (για δόση 28 mg), 2 συσκευές (για δόση 56 mg) ή 3 συσκευές (για δόση 84 mg), με πεντάλεπτη ανάπαυση μεταξύ των χρήσεων της κάθε συσκευής.

Παρμός μετά τη χορήγηση

Εάν αμέσως μετά τη χορήγηση ο ασθενής φτερνιστεί, δεν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί συσκευή υποκατάστασης.

Χρήση του ίδιου ρουθουνιού για 2 διαδοχικούς ψεκασμούς

Εάν πραγματοποιηθεί χορήγηση στο ίδιο ρουθούνι, δεν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί συσκευή υποκατάστασης.

Η διακοπή της θεραπείας με Spravato δεν απαιτεί σταδιακή μείωση – βάσει των δεδομένων από κλινικές δοκιμές, ο κίνδυνος συμπτωμάτων απόσυρσης είναι χαμηλός.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία, την κεταμίνη, ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ασθενείς για τους οποίους η αύξηση της αρτηριακής πίεσης ή της ενδοκράνιας πίεσης ενέχει σοβαρό κίνδυνο (βλ. παράγραφο 4.8):
 - Ασθενείς με ανευρυσματική αγγειοπάθεια (συμπεριλαμβανομένων των ενδοκράνιων αγγείων, των θωρακικών αγγείων ή της κοιλιακής αορτής ή των περιφερικών αρτηριακών αγγείων).
 - Ασθενείς με ιστορικό ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας.
 - Πρόσφατο (εντός 6 εβδομάδων) καρδιαγγειακό συμβάν, συμπεριλαμβανομένου εμφράγματος του μυοκαρδίου (ΕΜ).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αυτοκτονία / αυτοκτονικές σκέψεις ή κλινική επιδείνωση

Η αποτελεσματικότητα του Spravato στην πρόληψη της αυτοκτονίας ή τη μείωση του αυτοκτονικού ιδεασμού ή της αυτοκτονικής συμπεριφοράς δεν έχει αποδειχθεί (βλ. παράγραφο 5.1). Η χρήση του Spravato δεν αποκλείει την ανάγκη για εισαγωγή στο νοσοκομείο εάν απαιτείται κλινικά, ακόμα και εάν οι ασθενείς παρουσιάζουν βελτίωση μετά την αρχική δόση του Spravato.

Η στενή επίβλεψη των ασθενών και ιδίως εκείνων που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο, θα πρέπει να συνοδεύει τη θεραπεία ειδικά κατά την πρώιμη φάση της και μετά από αλλαγές της δόσης. Οι ασθενείς (και οι φροντιστές των ασθενών) θα πρέπει να βρίσκονται σε επαγρύπνηση όσον αφορά την εκδήλωση οποιασδήποτε κλινικής επιδείνωσης, αυτοκτονικής συμπεριφοράς ή σκέψεων και

οποιοδήποτε ασυνήθιστων αλλαγών στη συμπεριφορά και να αναζητούν άμεσα ιατρική συμβουλή εάν εμφανιστούν αυτά τα συμπτώματα.

Η κατάθλιψη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων, αυτοτραυματισμού και αυτοκτονίας (συμβάντα σχετιζόμενα με αυτοκτονία). Αυτός ο κίνδυνος παραμένει μέχρι να σημειωθεί σημαντική ύφεση. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Σύμφωνα με τη γενική κλινική εμπειρία, ο κίνδυνος αυτοκτονίας ενδέχεται να αυξηθεί κατά τα πρώτα στάδια της ανάρρωσης.

Είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με ιστορικό συμβάντων που σχετίζονται με αυτοκτονία, ή εκείνοι που παρουσιάζουν σημαντικό βαθμό αυτοκτονικό ιδεασμό πριν από την έναρξη της θεραπείας, διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων ή απόπειρας αυτοκτονίας και θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Νευροψυχιατρικές και κινητικές διαταραχές

Έχει αναφερθεί ότι το Spravato προκάλεσε υπνηλία, καταστολή, συμπτώματα διάσχισης, διαταραχές της αντίληψης, ζάλη, ίλιγγο και άγχος κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτές οι επιδράσεις μπορεί να επηρεάσουν την προσοχή, την κρίση, τη σκέψη, την ταχύτητα αντίδρασης και τις κινητικές δεξιότητες. Σε κάθε θεραπευτική συνεδρία, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται υπό την επίβλεψη ενός επαγγελματία υγείας για να αξιολογηθεί πότε ο ασθενής θεωρείται σταθερός σύμφωνα με την κλινική κρίση (βλ. παράγραφο 4.7).

Αναπνευστική καταστολή

Ενδέχεται να σημειωθεί αναπνευστική καταστολή με υψηλές δόσεις μετά από ταχεία ενδοφλέβια έγχυση εσκεταμίνης ή κεταμίνης όταν αυτή χορηγείται για αναισθησία. Κανένα περιστατικό αναπνευστικής καταστολής δεν παρατηρήθηκε στις κλινικές δοκιμές με το ρινικό εκνέφωμα εσκεταμίνης (Spravato) – έχουν αναφερθεί σπάνια περιστατικά βαθιάς καταστολής. Η ταυτόχρονη χρήση του Spravato με κατασταλτικά του ΚΝΣ ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο για καταστολή (βλ. παράγραφο 4.5). Απαιτείται στενή παρακολούθηση για καταστολή και αναπνευστική καταστολή.

Επίδραση στην αρτηριακή πίεση

Το Spravato μπορεί να προκαλέσει παροδικές αυξήσεις στη συστολική και/ή τη διαστολική αρτηριακή πίεση, οι οποίες μεγιστοποιούνται περίπου 40 λεπτά μετά τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος και διαρκούν περίπου 1-2 ώρες (βλ. παράγραφο 4.8). Σημαντική αύξηση στην αρτηριακή πίεση θα μπορούσε να προκύψει μετά από οποιαδήποτε συνεδρία θεραπείας. Το Spravato αντενδείκνυται σε ασθενείς για τους οποίους αύξηση στην αρτηριακή ή ενδοκράνια πίεση ενέχει σοβαρό κίνδυνο (βλ. παράγραφο 4.3). Πριν τη συνταγογράφηση του Spravato, ασθενείς με άλλες καρδιαγγειακές και αγγειακές εγκεφαλικές παθήσεις θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά προκειμένου να καθορίζεται εάν τα πιθανά οφέλη του Spravato υπερτερούν των κινδύνων.

Σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση πριν από τη χορήγηση δόσης κρίνεται ότι είναι αυξημένη (ως γενική καθοδήγηση: > 140/90 mmHg για ασθενείς ηλικίας < 65 ετών και > 150/90 mmHg για ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών), θα πρέπει να προσαρμόζεται ο τρόπος ζωής και/ή οι φαρμακολογικές θεραπείες προκειμένου να μειωθεί η αρτηριακή πίεση πριν από την έναρξη θεραπείας με το Spravato. Εάν η αρτηριακή πίεση είναι αυξημένη πριν από τη χορήγηση του Spravato, η απόφαση για καθυστέρηση της θεραπείας με το Spravato θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη το ισοζύγιο οφέλους / κινδύνου για κάθε ασθενή.

Μετά τη χορήγηση της δόσης θα πρέπει να παρακολουθείται η αρτηριακή πίεση. Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να μετράται περίπου 40 λεπτά μετά τη δόση και στη συνέχεια όπως ενδείκνυται κλινικά, μέχρι να μειωθούν οι τιμές. Εάν η αρτηριακή πίεση παραμένει αυξημένη για παρατεταμένο χρονικό διάστημα, θα πρέπει να αναζητείται άμεσα η βοήθεια ιατρών με εμπειρία στη διαχείριση της αρτηριακής πίεσης. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν συμπτώματα υπερτασικής κρίσης θα πρέπει να παραπέμπονται αμέσως για επείγουσα φροντίδα.

Ασθενείς με κλινικά σημαντικές ή μη σταθεροποιημένες καρδιαγγειακές ή αναπνευστικές παθήσεις

Ξεκινήστε τη θεραπεία με Spravato σε ασθενείς με κλινικά σημαντικές ή μη σταθεροποιημένες καρδιαγγειακές ή αναπνευστικές παθήσεις μόνο εφόσον το όφελος υπερτερεί του κινδύνου. Το Spravato θα πρέπει να χορηγείται σε περιβάλλον όπου κατάλληλος εξοπλισμός ανάνηψης και επαγγελματίες υγείας εκπαιδευμένοι σε καρδιοαναπνευστική ανάνηψη είναι διαθέσιμοι.

Παραδείγματα καταστάσεων που θα πρέπει να εξετάζονται προσεκτικά περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται, στα ακόλουθα:

- Σημαντική πνευμονική ανεπάρκεια, συμπεριλαμβανομένης της ΧΑΠ,
- Υπνική άπνοια με νοσογόνο παχυσαρκία (BMI \geq 35),
- Ασθενείς με μη ελεγχόμενες βράδυ- ή ταχυαρρυθμίες, οι οποίες οδηγούν σε αιμοδυναμική αστάθεια
- Ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου (EM). Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να είναι κλινικά σταθεροί και άνευ καρδιακών συμπτωμάτων πριν από τη χορήγηση
- Αιμοδυναμικά σημαντική βαλβιδοπάθεια ή καρδιακή ανεπάρκεια (Κατηγορίας III-IV κατά NYHA).

Κατάχρηση ουσιών, εξάρτηση, απόσυρση

Τα άτομα με ιστορικό κατάχρησης ουσιών ή εξάρτησης ενδέχεται να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για κατάχρηση και εσφαλμένη χρήση του Spravato. Πριν από τη συνταγογράφηση του Spravato, θα πρέπει να αξιολογείται ο κίνδυνος κάθε ασθενούς για κατάχρηση ή εσφαλμένη χρήση και οι ασθενείς που λαμβάνουν εσκεταμίνη θα πρέπει να παρακολουθούνται για ανάπτυξη συμπεριφορών ή καταστάσεων κατάχρησης ή εσφαλμένης χρήσης, συμπεριλαμβανομένης της συμπεριφοράς αναζήτησης ουσιών, κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Έχουν αναφερθεί εξάρτηση και ανοχή με την παρατεταμένη χρήση κεταμίνης. Σε άτομα που ήταν εξαρτημένα από την κεταμίνη, έχουν αναφερθεί στερητικά συμπτώματα σφοδρής επιθυμίας, άγχους, τρόμου, εφίδρωσης και αισθήματος παλμών κατά τη διακοπή της κεταμίνης.

Η κεταμίνη, το ρακεμικό μείγμα αρκεταμίνης και εσκεταμίνης, είναι ένα φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο έχει αναφερθεί κατάχρηση. Η πιθανότητα για κατάχρηση, εσφαλμένη χρήση και παρέκκλιση από τη σωστή χρήση του Spravato ελαχιστοποιείται διότι η χορήγηση λαμβάνει χώρα υπό την άμεση επίβλεψη επαγγελματία υγείας. Το Spravato περιέχει εσκεταμίνη και μπορεί να οδηγήσει σε κατάχρηση και παρέκκλιση από τη σωστή χρήση.

Άλλοι πληθυσμοί σε κίνδυνο

Το Spravato πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με τις ακόλουθες καταστάσεις. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά πριν από τη συνταγογράφηση του Spravato και η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά μόνο εάν το όφελος υπερτερεί του κινδύνου:

- Παρουσία ή ιστορικό ψύχωσης
- Παρουσία ή ιστορικό μανίας ή διπολικής διαταραχής
- Υπερθυρεοειδισμός που δεν έχει αντιμετωπιστεί επαρκώς
- Ιστορικό εγκεφαλικής κάκωσης, υπερτασικής εγκεφαλοπάθειας, ενδορραχιαίας θεραπείας με κοιλιακά συστήματα παροχέτευσης ή οποιαδήποτε άλλη κατάσταση που συσχετίζεται με αυξημένη ενδοκράνια πίεση.

Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Spravato ενδέχεται να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο πτώσης μετά την κινητοποίησή τους, και ως εκ τούτου θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία

Λόγω της αναμενόμενης αύξησης της έκθεσης και της έλλειψης κλινικής εμπειρίας, το Spravato δεν συνιστάται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία κατηγορίας C κατά Child-Pugh (σοβαρή).

Έχει αναφερθεί ηπατοτοξικότητα με τη χρόνια χρήση κεταμίνης και, επομένως, η πιθανότητα μιας τέτοιας επίδρασης από τη μακροχρόνια χρήση του Spravato δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Συμπτώματα των ουροφόρων οδών

Συμπτώματα των ουροφόρων οδών και της κύστης έχουν αναφερθεί με τη χρήση του Spravato (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται η παρακολούθηση για συμπτώματα των ουροφόρων οδών και της κύστης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και η παραπομπή σε κατάλληλο επαγγελματία υγείας εάν τα συμπτώματα επιμένουν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η παράλληλη χρήση του Spravato με κατασταλτικά του ΚΝΣ (π.χ., βενζοδιαζεπίνες, οπιοειδή, αλκοόλ) μπορεί να αυξήσει την καταστολή και, επομένως, θα πρέπει να παρακολουθείται στενά.

Απαιτείται στενή παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης κατά την παράλληλη χρήση του Spravato με ψυχοδιεγερτικά (π.χ. αμφεταμίνες, μεθυλφαινιδάτη, μοδαφινίλη, αρμοδαφινίλη) ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που ενδέχεται να αυξήσουν την αρτηριακή πίεση (π.χ. παράγωγα ξανθίνης, εργομετρίνη, θυρεοειδικές ορμόνες, βασοπρεσίνη ή αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (ΜΑΟΙ), όπως τρανυλκυπρομίνη, σελεργιλίνη, φαινελζίνη).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα

Το Spravato δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της εσκεταμίνης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι η κεταμίνη, το ρακεμικό μείγμα αρκεταμίνης και εσκεταμίνης, προκαλεί νευροτοξικότητα στα αναπτυσσόμενα έμβρυα (βλ. παράγραφο 5.3). Ένας παρόμοιος κίνδυνος με την εσκεταμίνη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Εάν μία γυναίκα μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει θεραπεία με Spravato, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί και στην ασθενή θα πρέπει να δοθούν συμβουλές σχετικά με τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο και τις κλινικές/θεραπευτικές επιλογές το συντομότερο δυνατό.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η εσκεταμίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Δεδομένα σε ζώα έχουν αποδείξει ότι η εσκεταμίνη απεκκρίνεται στο γάλα. Ο κίνδυνος για το παιδί που θηλάζει δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία με Spravato, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι η γονιμότητα και η αναπαραγωγική ικανότητα δεν επηρεάστηκαν δυσμενώς από την εσκεταμίνη.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Spravato έχει σημαντική επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Σε κλινικές μελέτες έχει αναφερθεί ότι το Spravato προκάλεσε υπνηλία, καταστολή, συμπτώματα διάσχισης, διαταραχές της αντίληψης, ζάλη, ίλιγγο και άγχος (βλ. παράγραφο 4.8). Πριν από τη χορήγηση του Spravato, στους ασθενείς θα πρέπει να δίνεται η οδηγία να μη συμμετέχουν σε δυνητικά επικίνδυνες δραστηριότητες που απαιτούν πλήρη διανοητική εγρήγορση και συντονισμό κινήσεων, όπως η οδήγηση οχημάτων ή ο χειρισμός μηχανημάτων, έως την επόμενη ημέρα μετά από έναν ξεκούραστο ύπνο (βλ. παράγραφο 4.4).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν συχνότερα σε ασθενείς που έλαβαν Spravato ήταν ζάλη (31%), διάσχιση (27%), ναυτία (27%), κεφαλαλγία (23%), υπνηλία (18%), δυσγευσία (18%), ίλιγγος (16%), υπαισθησία (11%), έμετος (11%) και αυξημένη αρτηριακή πίεση (10%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με την εσκεταμίνη παρατίθενται στον Πίνακα 3. Εντός των καθορισμένων κατηγοριών οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται σύμφωνα με επικεφαλίδες συχνότητας χρησιμοποιώντας την εξής συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 3: Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Ανεπιθύμητη Ενέργεια		
	Συχνότητα		
	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Ψυχιατρικές διαταραχές	διάσχιση	άγχος, ευφορική συναισθηματική διάθεση, συγκυτική κατάσταση, αποπραγματοποίηση, ευερεθιστότητα, ψευδαίσθηση συμπεριλαμβανομένης οπτικής ψευδαίσθησης, διέγερση, παραίσθηση, προσβολή πανικού, αλλαγή της αντίληψης του χρόνου	ψυχοκινητική επιβράδυνση, συναισθηματική δυσφορία, δυσφορία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	ζάλη, κεφαλαλγία, υπνηλία, δυσγευσία, υπαισθησία	παραίσθησία, καταστολή, τρόμος, επηρεασμένη διανοητική κατάσταση, λήθαργος, δυσαρθρία, διαταραχή στην προσοχή	νυσταγμός, ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα
Οφθαλμικές διαταραχές		όραση θαμπή	

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	ίλιγγος	εμβοές, υπερακοΐα	
Καρδιακές διαταραχές		ταχυκαρδία	
Αγγειακές διαταραχές		υπέρταση	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		ρινική δυσφορία, ερεθισμός του λαιμού, στοματοφαρυγγικό άλγος, ξηρότητα ρινικού βλεννογόνου συμπεριλαμβανομένης ρινικής εφελκίδας, ρινικός κνησμός	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	ναυτία, έμετος	υπαισθησία στόματος, ξηροστομία	υπερέκκριση σιέλου
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		υπεριδρωσία	κρύος ιδρώτας
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		πολλακιουρία, δυσουρία, επιτακτική ούρηση	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		αίσθηση μη φυσιολογική, αίσθηση μέθης, εξασθένηση, κλάμα, αίσθηση μεταβολής της θερμοκρασίας του σώματος	διαταραχή του βαδίσματος
Παρακλινικές εξετάσεις	αρτηριακή πίεση αυξημένη		

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Διάσχιση

Η διάσχιση (27%) ήταν μία από τις πιο συχνές ψυχολογικές επιδράσεις της εσκεταμίνης. Άλλοι σχετικοί όροι συμπεριελάμβαναν την αποπραγματοποίηση (2,2%), την αποπροσωποποίηση (2,2%), τις παραισθήσεις (1,3%) και τη στρέβλωση του χρόνου (1,2%). Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν ως παροδικές και αυτοπεριοριζόμενες και εμφανίστηκαν την ημέρα χορήγησης της δόσης. Η διάσχιση αναφέρθηκε ως σοβαρή στην ένταση, με επίπτωση κάτω από 4% σε όλες τις μελέτες. Τα συμπτώματα διάσχισης υποχώρησαν κατά κανόνα μέσα σε 1,5 ώρες μετά τη δόση και η σοβαρότητα έτεινε να μειώνεται με την πάροδο του χρόνου με τις επαναλαμβανόμενες θεραπείες.

Καταστολή/υπνηλία

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της καταστολής (9,3%) και της υπνηλίας (18,2%) ήταν ως επί το πλείστον ήπιας ή μέτριας βαρύτητας, εμφανίστηκαν την ημέρα χορήγησης της δόσης και υποχώρησαν αυθόρμητα την ίδια ημέρα. Οι κατασταλτικές επιδράσεις υποχώρησαν κατά κανόνα μέσα σε 1,5 ώρες μετά τη δόση. Τα ποσοστά υπνηλίας ήταν σχετικά σταθερά με την πάροδο του χρόνου κατά τη μακροχρόνια θεραπεία. Στις περιπτώσεις καταστολής, δεν παρατηρήθηκαν συμπτώματα αναπνευστικής δυσχέρειας και οι αιμοδυναμικές παράμετροι (συμπεριλαμβανομένων των ζωτικών σημείων και του κορεσμού οξυγόνου) παρέμειναν εντός του φυσιολογικού εύρους τιμών.

Μεταβολές της αρτηριακής πίεσης

Σε κλινικές δοκιμές για την ανθεκτική στη θεραπεία Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή, οι αυξήσεις στη συστολική και τη διαστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ και ΔΑΠ) σε συνάρτηση με το χρόνο ήταν περίπου 7 έως 9 mmHg στην ΣΑΠ και 4 έως 6 mmHg στην ΔΑΠ στα 40 λεπτά μετά τη δόση και 2 έως 5 mmHg στην ΣΑΠ και 1 έως 3 mmHg στην ΔΑΠ στη 1,5 ώρα μετά τη δόση σε ασθενείς που

λάμβαναν Spravato και από στόματος χορηγούμενα αντικαταθλιπτικά (βλ. παράγραφο 4.4). Η συχνότητα σημαντικών μη φυσιολογικών αυξήσεων της αρτηριακής πίεσης για την ΣΑΠ (αύξηση ≥ 40 mmHg) κυμαινόταν από 8% (<65 ετών) έως 17% (≥ 65 ετών) και για την ΔΑΠ (αύξηση ≥ 25 mmHg) κυμαινόταν από 13% (<65 ετών) έως 14% (≥ 65 ετών) σε ασθενείς που λάμβαναν εσκεταμίνη και από στόματος χορηγούμενο αντικαταθλιπτικό. Η επίπτωση αύξησης της ΣΑΠ (≥ 180 mmHg) ήταν 3% και της ΔΑΠ (≥ 110 mmHg) ήταν 4%.

Διαταραχή της γνωστικής λειτουργίας και της μνήμης

Έχει αναφερθεί διαταραχή της γνωστικής λειτουργίας και της μνήμης με τη μακροχρόνια χρήση κεταμίνης ή την κατάχρησή της. Αυτές οι επιδράσεις δεν αυξήθηκαν με την πάροδο του χρόνου και ήταν αναστρέψιμες μετά τη διακοπή της κεταμίνης. Σε μακροχρόνιες κλινικές δοκιμές, αξιολογήθηκε η επίδραση του ρινικού εκνεφώματος εσκεταμίνης στη γνωστική λειτουργία σε συνάρτηση με το χρόνο και η απόδοση παρέμεινε σταθερή.

Συμπτώματα των ουροφόρων οδών

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις διάμεσης κυστίτιδας με την καθημερινή και μακροχρόνια χρήση κεταμίνης σε υψηλές δόσεις. Σε κλινικές μελέτες με εσκεταμίνη, δεν υπήρξαν περιπτώσεις διάμεσης κυστίτιδας, ωστόσο παρατηρήθηκε υψηλότερο ποσοστό συμπτωμάτων από το κατώτερο ουροποιητικό σύστημα (πολλακιουρία, δυσουρία, επιτακτική ούρηση, νυκτουρία και κυστίτιδα) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εσκεταμίνη, σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα. Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Η πιθανότητα υπερδοσολογίας του Spravato από τον ασθενή ελαχιστοποιείται λόγω της σχεδίασης του προϊόντος και του γεγονότος ότι η χορήγηση λαμβάνει χώρα υπό την επίβλεψη επαγγελματία υγείας (βλ. παράγραφο 4.2).

Συμπτώματα

Η μέγιστη εφάπαξ δόση ρινικού εκνεφώματος εσκεταμίνης που δοκιμάστηκε σε υγιείς εθελοντές ήταν 112 mg, με την οποία δεν παρατηρήθηκαν ευρήματα τοξικότητας και/ή δυσμενών κλινικών εκβάσεων. Ωστόσο, σε σύγκριση με το συνιστώμενο δοσολογικό εύρος, η δόση ρινικού εκνεφώματος εσκεταμίνης των 112 mg συσχετίστηκε με υψηλότερο ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένης ζάλης, υπεριδρωσίας, υπνηλίας, υπαισθησίας, μη φυσιολογικής αίσθησης, ναυτίας και εμέτου.

Αναμένονται απειλητικά για τη ζωή συμπτώματα βάσει της εμπειρίας με την κεταμίνη όταν χορηγείται σε δόση κατά 25 φορές υψηλότερη από τη συνήθη αναισθητική δόση. Τα κλινικά συμπτώματα που περιγράφονται είναι σπασμοί, καρδιακές αρρυθμίες και αναπνευστική ανακοπή. Η χορήγηση συγκρίσιμης υπερθεραπευτικής δόσης εσκεταμίνης μέσω της ενδορρινικής οδού είναι απίθανο να είναι εφικτή.

Αντιμετώπιση

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με εσκεταμίνη. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα εμπολοκής πολλαπλών φαρμακευτικών προϊόντων. Η διαχείριση της υπερδοσολογίας του Spravato θα πρέπει να περιλαμβάνει αντιμετώπιση των κλινικών

συμπτωμάτων και σχετική παρακολούθηση. Η στενή επίβλεψη και παρακολούθηση θα πρέπει να συνεχίζονται έως ότου αναρρώσει ο ασθενής.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ψυχοαναληπτικά, Άλλα αντικαταθλιπτικά, κωδικός ATC: N06AX27.

Μηχανισμός δράσης

Η εσκεταμίνη είναι το S-εναντιομερές της ρακεμικής κεταμίνης. Είναι ένας μη εκλεκτικός, συναγωνιστικός ανταγωνιστής του *N*-μεθυλ-*D*-ασπαρτικού (NMDA) υποδοχέα, ενός ιοντοτροπικού υποδοχέα του γλουταμινικού. Μέσω του ανταγωνισμού για τον υποδοχέα NMDA, η εσκεταμίνη προκαλεί μία παροδική αύξηση στην έκλυση γλουταμινικού, οδηγώντας σε αυξήσεις της διέγερσης του υποδοχέα α -αμινο-3-υδροξυ-5-μεθυλ-4-ισοξαζολοπροπιονικού οξέος (AMPA) και ακολούθως σε αυξήσεις της νευροτροφικής σηματοδότησης που μπορεί να συμβάλλει στην αποκατάσταση της συναπτικής λειτουργίας στις περιοχές του εγκεφάλου που εμπλέκονται στη ρύθμιση της διάθεσης και τη συναισθηματική συμπεριφορά. Η αποκατάσταση της ντοπαμινεργικής νευροδιαβίβασης στις περιοχές του εγκεφάλου που εμπλέκονται στην ανταμοιβή και την κινητοποίηση και η μειωμένη διέγερση των περιοχών του εγκεφάλου που εμπλέκονται στην ανηδονία, ενδέχεται να συμβάλλουν στην ταχεία ανταπόκριση.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Πιθανότητα κατάχρησης

Σε μία μελέτη της πιθανότητας κατάχρησης που διεξήχθη σε χρήστες πολλαπλών ψυχαγωγικών ναρκωτικών ουσιών (n=41), εφάπαξ δόσεις του ρινικού εκνεφώματος εσκεταμίνης (84 mg και 112 mg) και του ενδοφλέβιου φαρμάκου θετικού ελέγχου κεταμίνη (0,5 mg/kg με έγχυση διάρκειας 40 λεπτών) παρείχαν σημαντικά μεγαλύτερες βαθμολογίες σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο όσον αφορά τις υποκειμενικές αξιολογήσεις της «προτίμησης στο φάρμακο» και σε άλλους δείκτες υποκειμενικών επιδράσεων των φαρμάκων.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του ρινικού εκνεφώματος Spravato διερευνήθηκαν σε πέντε κλινικές μελέτες Φάσης 3 σε ενήλικες ασθενείς (18 έως 86 ετών) με ανθεκτική στη θεραπεία κατάθλιψη (TRD), οι οποίοι πληρούσαν τα κριτήρια DSM-5 για τη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή και δεν είχαν ανταποκριθεί σε τουλάχιστον δύο θεραπείες με από στόματος χορηγούμενα αντικαταθλιπτικά (AD), με επαρκή δοσολογία και διάρκεια, κατά το τρέχον μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο. Στη μελέτη εντάχθηκαν 1.833 ενήλικοι ασθενείς, από τους οποίους 1.601 ασθενείς εκτέθηκαν στο Spravato.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του ρινικού εκνεφώματος Spravato διερευνήθηκαν σε δύο κλινικές μελέτες Φάσης 3 σε ενήλικες ασθενείς (ηλικίας 18 έως 64 ετών) με μέτρια έως σοβαρή ΜΚΔ (συνολική βαθμολογία MADRS >28) που είχαν καταφατικές απαντήσεις στις ερωτήσεις του ερωτηματολογίου της Σύντομης Διεθνούς Νευροψυχιατρικής Συνέντευξης (MINI) B3 («Σκέφτεστε [ακόμη και στιγμιαία] να βλάψετε ή να πληγώσετε ή να τραυματίσετε τον εαυτό σας; με τουλάχιστον μερική πρόθεση ή συνείδηση ότι μπορεί να πεθάνετε ως αποτέλεσμα, ή σκέφτεστε την αυτοκτονία [δηλ. να αυτοκτονήσετε];») και B10 («Έχετε την πρόθεση να δράσετε σε σκέψεις αυτοκτονίας τις τελευταίες 24 ώρες;»). Εντάχθηκαν 456 ενήλικες ασθενείς, εκ των οποίων οι 227 εκτέθηκαν στο Spravato.

Ανθεκτική στη θεραπεία κατάθλιψη – Μελέτες βραχείας διάρκειας

Το Spravato αξιολογήθηκε σε τρεις Φάσης 3, βραχείας διάρκειας (4 εβδομάδες), τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με δραστικό φάρμακο μελέτες σε ασθενείς με TRD. Οι μελέτες TRANSFORM-1 (TRD3001) και TRANSFORM-2 (TRD3002) διεξήχθησαν σε ενήλικες (18 έως < 65 ετών) και η μελέτη TRANSFORM-3 (TRD3005) διεξήχθη σε ενήλικες ηλικίας ≥ 65 ετών. Οι ασθενείς στις μελέτες TRD3001 και TRD3002 ξεκίνησαν θεραπεία με Spravato 56 mg και ένα νέο ημερήσιο από στόματος χορηγούμενο αντικαταθλιπτικό ή ένα νέο ημερήσιο από στόματος χορηγούμενο αντικαταθλιπτικό και ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου την ημέρα 1. Στη συνέχεια οι δόσεις του Spravato διατηρήθηκαν στα 56 mg ή τιτλοποιήθηκαν στα 84 mg και ή το αντίστοιχο ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου χορηγήθηκε δύο φορές την εβδομάδα κατά τη διάρκεια μιας διπλά τυφλής φάσης επαγωγής 4 εβδομάδων. Οι δόσεις των 56 mg ή 84 mg του Spravato ήταν σταθερές στη μελέτη TRD3001 και ευέλικτες στη μελέτη TRD3002. Στη μελέτη TRD3005, οι ασθενείς (≥ 65 ετών) ξεκίνησαν θεραπεία με Spravato 28 mg και ένα νέο ημερήσιο από στόματος χορηγούμενο αντικαταθλιπτικό ή ένα νέο ημερήσιο από στόματος χορηγούμενο αντικαταθλιπτικό και ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου (ημέρα 1). Οι δόσεις του Spravato τιτλοποιήθηκαν στα 56 mg ή 84 mg ή το αντίστοιχο ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου χορηγήθηκε δύο φορές την εβδομάδα κατά τη διάρκεια μιας διπλά τυφλής φάσης επαγωγής 4 εβδομάδων. Στις μελέτες ευέλικτης δόσης, TRD3002 και TRD3005, η αύξηση της δόσης του Spravato βασίστηκε στην κλινική κρίση και η δόση μπορούσε να μειωθεί ανάλογα με την ανοχή. Την ημέρα 1 ξεκίνησε ανοικτή θεραπεία με ένα νέο από στόματος αντικαταθλιπτικό (SNRI: δουλοξετίνη, βενλαφαξίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης, SSRI: εσιταλοπράμη, σετραλίνη) σε όλες τις μελέτες. Η επιλογή του νέου από στόματος χορηγούμενου αντικαταθλιπτικού έγινε από τον ερευνητή με βάση το προηγούμενο ιστορικό θεραπείας του ασθενούς. Σε όλες τις μελέτες βραχείας διάρκειας, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η μεταβολή στη συνολική βαθμολογία MADRS από την έναρξη έως την ημέρα 28.

Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου στην έναρξη για τους ασθενείς στις μελέτες TRD3002, TRD3001 και TRD3005 παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4: Δημογραφικά χαρακτηριστικά κατά την έναρξη στις μελέτες TRD3002, TRD3001 και TRD3005 (δεδομένα πλήρους ανάλυσης)			
	Μελέτη TRD3002 (N=223)	Μελέτη TRD3001 (N=342)	Μελέτη TRD3005 (N=137)
Ηλικία, έτη			
Διάμεση (εύρος)	47,0 (19, 64)	47,0 (18, 64)	69,0 (65, 86)
Φύλο, n (%)			
Άνδρες	85 (38,1%)	101 (29,5%)	52 (38,0%)
Γυναίκες	138 (61,9%)	241 (70,5%)	85 (62,0%)
Φυλή, n (%)			
Λευκοί	208 (93,3%)	262 (76,6%)	130 (94,9%)
Μαύροι ή Αφροαμερικανοί	11 (4,9%)	19 (5,6%)	--
Προηγούμενα από στόματος χορηγούμενα αντικαταθλιπτικά χωρίς ανταπόκριση (δηλ., αντικαταθλιπτικά που απέτυχαν)			
Αριθμός συγκεκριμένων αντικαταθλιπτικών, n (%)			
2	136 (61,0%)	167 (48,8%)	68 (49,6%)
3 ή περισσότερα	82 (36,8%)	167 (48,8%)	58 (42,3%)
Νέα θεραπεία με από στόματος χορηγούμενο αντικαταθλιπτικό που ξεκίνησε κατά την τυχαιοποίηση, n (%)			
SNRI	152 (68,2%)	196 (57,3%)	61 (44,5%)
SSRI	71 (31,8%)	146 (42,7%)	76 (55,5%)
Απόσυρση από τη μελέτη (για οποιονδήποτε λόγο), n/N (%)	30/227 (13,2%)	31/346 (9,0%)	16/138 (11,6%)

Στη μελέτη ευέλικτης δόσης TRD3002, την ημέρα 28, 67% των ασθενών που είχαν τυχαιοποιηθεί στο Spravato λάμβαναν δόση 84 mg. Στη μελέτη TRD3002, η θεραπεία με εσκεταμίνη και ένα νέο από στόματος χορηγούμενο αντικαταθλιπτικό επέδειξε κλινικά σημαντική και στατιστική ανωτερότητα σε σύγκριση με τη θεραπεία με ένα νέο από στόματος χορηγούμενο αντικαταθλιπτικό (SNRI: δουλοξετίνη, βενλαφαξίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης, SSRI: εσιταλοπράμη, σερτραλίνη) μαζί με ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου (Πίνακας 5) και παρατηρήθηκε μείωση των συμπτωμάτων ήδη στις 24 ώρες μετά τη δόση.

Στη μελέτη TRD3001, παρατηρήθηκε κλινικά σημαντικό αποτέλεσμα της θεραπείας όσον αφορά στη μεταβολή των συνολικών βαθμολογιών MADRS από την έναρξη έως το τέλος της φάσης επαγωγής των 4 εβδομάδων που ευνοούσε τη θεραπεία με Spravato και ένα νέο από στόματος χορηγούμενο αντικαταθλιπτικό, σε σύγκριση με τη θεραπεία με ένα νέο από στόματος χορηγούμενο αντικαταθλιπτικό (SNRI: δουλοξετίνη, βενλαφαξίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης, SSRI: εσιταλοπράμη, σερτραλίνη) μαζί με ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου (Πίνακας 5). Στη Μελέτη TRD3001, το θεραπευτικό αποτέλεσμα για την ομάδα του Spravato 84 mg μαζί με από στόματος χορηγούμενο αντικαταθλιπτικό, σε σύγκριση με το από στόματος χορηγούμενο αντικαταθλιπτικό μαζί με εικονικό φάρμακο, δεν ήταν στατιστικά σημαντικό.

Στη μελέτη TRD3005, την ημέρα 28, 64% των ασθενών που είχαν τυχαιοποιηθεί στο Spravato λάμβαναν δόση 84 mg, 25% λάμβαναν δόση 56 mg και 10% λάμβαναν δόση 28 mg. Στη μελέτη TRD3005, παρατηρήθηκε κλινικά σημαντικό αλλά όχι στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα της θεραπείας όσον αφορά τη μεταβολή των συνολικών βαθμολογιών MADRS από την έναρξη έως το τέλος της φάσης επαγωγής των 4 εβδομάδων που ευνοούσε τη θεραπεία με Spravato και ένα νέο από στόματος χορηγούμενο αντικαταθλιπτικό, σε σύγκριση με τη θεραπεία με ένα νέο από στόματος χορηγούμενο αντικαταθλιπτικό (SNRI: δουλοξετίνη, βενλαφαξίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης, SSRI: εσιταλοπράμη, σερτραλίνη) μαζί με ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου (Πίνακας 5). Οι αναλύσεις υποομάδας δείχνουν περιορισμένη αποτελεσματικότητα στον πληθυσμό ηλικίας άνω των 75 ετών.

Πίνακας 5: Πρωτεύοντα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για τη μεταβολή της συνολικής βαθμολογίας MADRS στις κλινικές δοκιμές διάρκειας 4 εβδομάδων (ANCOVA BOCF[®])					
Αρ. μελέτης	Ομάδα θεραπείας[§]	Αριθμός ασθενών	Μέση αρχική βαθμολογία (SD)	Μέση μεταβολή LS από την έναρξη έως το τέλος της εβδομάδας 4 (SE)	Διαφορά μέσων όρων LS (95% CI)[†]
TRD3001	Spravato 56 mg + από στόματος AD	115	37,4 (4,8)	-18,9 (1,3)	-4,3 (-7,8, -0,8) [#]
	Spravato 84 mg + από στόματος AD	114	37,8 (5,6)	-16,2 (1,3)	-1,2 (-4,7, 2,3) [#]
	Από στόματος AD + ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου	113	37,5 (6,2)	-14,7 (1,3)	

TRD3002	Spravato (56 mg ή 84 mg) + από στόματος AD	114	37,0 (5,7)	-17,7 (1,3)	-3,5 (-6,7, -0,3)‡
	Από στόματος AD + ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου	109	37,3 (5,7)	-14,3 (1,3)	
TRD3005 (≥ 65 ετών)	Spravato (28 mg, 56 mg ή 84 mg) + από στόματος AD	72	35,5 (5,9)	-10,1 (1,7)	-2,9 (-6,5, 0,6) [#]
	Από στόματος AD + ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου	65	34,8 (6,4)	-6,8 (1,7)	

SD = τυπική απόκλιση, SE = τυπικό σφάλμα, Μέσος όρος LS = μέσος όρος ελαχίστων τετραγώνων, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, AD = αντικαταθλιπτικό

* Ανάλυση ANCOVA χρησιμοποιώντας προώθηση της τιμής της αρχικής παρατήρησης, που σημαίνει ότι για έναν ασθενή που διακόπτει τη θεραπεία, το επίπεδο της κατάθλιψης θεωρείται ότι επιστρέφει στο αρχικό επίπεδο (δηλ., το επίπεδο της κατάθλιψης είναι το ίδιο με το επίπεδο πριν από την έναρξη της θεραπείας)

§ Ρινικά χορηγούμενη εσκεταμίνη ή εικονικό φάρμακο, από στόματος αντικαταθλιπτικό = ένα νέο αντικαταθλιπτικό (SNRI: δουλοξετίνη, βενλαφαζίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης, SSRI: εσιταλοπράμη, σετραλίνη)

† Διαφορά (Spravato + από στόματος χορηγούμενο αντικαταθλιπτικό μείον από στόματος χορηγούμενο αντικαταθλιπτικό + ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου) στη μεταβολή του μέσου όρου των ελαχίστων τετραγώνων από την έναρξη

‡ Η ομάδα θεραπείας που ήταν στατιστικά σημαντικά ανώτερη από την ομάδα θεραπείας με από στόματος χορηγούμενο αντικαταθλιπτικό + ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου

Διάμεση αμερόληπτη εκτίμηση (δηλ., σταθμισμένος συνδυασμός των μέσων όρων των LS της διαφοράς από τη θεραπεία με από στόματος χορηγούμενο αντικαταθλιπτικό + ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου) και 95% ευέλικτο διάστημα εμπιστοσύνης

Ποσοστά ανταπόκρισης και ύφεσης

Η ανταπόκριση ορίστηκε ως μείωση $\geq 50\%$ στη συνολική βαθμολογία MADRS από την έναρξη της φάσης επαγωγής. Με βάση τη μείωση της συνολικής βαθμολογίας MADRS από την έναρξη, το ποσοστό ασθενών στις μελέτες TRD3001, TRD3002 και TRD3005 οι οποίοι εμφάνισαν ανταπόκριση στη θεραπεία με Spravato μαζί με από στόματος χορηγούμενο αντικαταθλιπτικό ήταν μεγαλύτερο έναντι της θεραπείας με από στόματος χορηγούμενο αντικαταθλιπτικό και ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου καθ' όλη τη διάρκεια της διπλά τυφλής φάσης επαγωγής 4 εβδομάδων (Πίνακας 6).

Η ύφεση ορίστηκε ως συνολική βαθμολογία MADRS ≤ 12 . Και στις τρεις μελέτες, μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Spravato και από στόματος χορηγούμενο αντικαταθλιπτικό ήταν σε ύφεση στο τέλος της διπλά τυφλής φάσης επαγωγής 4 εβδομάδων σε σύγκριση με τη θεραπεία με από στόματος χορηγούμενο αντικαταθλιπτικό και ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου (Πίνακας 6).

Πίνακας 6: Ποσοστά ανταπόκρισης και ύφεσης στις κλινικές μελέτες διάρκειας 4 εβδομάδων με βάση τα δεδομένα BOCF*								
Αρ. μελέτης	Ομάδα θεραπείας [§]	Αριθμός ασθενών (%)						
		Ποσοστό ανταπόκρισης [†]						Ποσοστό ύφεσης [‡]
		24 ώρες	Εβδομάδα 1	Εβδομάδα 2	Εβδομάδα 3	Εβδομάδα 4	Εβδομάδα 4	
TRD3001	Spravato 56 mg + από στόματος AD	20 (17,4%)	21 (18,3%)	29 (25,2%)	52 (45,2%)	61 (53,0%)	40 (34,8%)	
	Spravato 84 mg + από στόματος AD	17 (14,9%) [#]	16 (14,0%)	25 (21,9%)	33 (28,9%)	52 (45,6%)	38 (33,3%)	
	Από στόματος	8	5	15	25	42	33	

	AD + ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου	(7,1%)	(4,4%)	(13,3%)	(22,1%)	(37,2%)	(29,2%)
TRD3002	Spravato (56 mg ή 84 mg) + από στόματος AD	18 (15,8%)	15 (13,2%)	29 (25,4%)	54 (47,4%)	70 (61,4%)	53 (46,5%)
	Από στόματος AD + ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου	11 (10,1%)	13 (11,9%)	23 (21,1%)	35 (32,1%)	52 (47,7%)	31 (28,4%)
TRD3005 (≥ 65 ετών)	Spravato 28 mg, 56 mg ή 84 mg + από στόματος AD	NA	4 (5,6%)	4 (5,6%)	9 (12,5%)	17 (23,6%)	11 (15,3%)
	Από στόματος AD + ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου	NA	3 (4,6%)	8 (12,3%)	8 (12,3%)	8 (12,3%)	4 (6,2%)

AD = αντικαταθλιπτικό, NA = μη διαθέσιμο

* Προώθηση της τιμής της αρχικής παρατήρησης, που σημαίνει ότι για έναν ασθενή που διακόπτει τη θεραπεία, το επίπεδο της κατάθλιψης θεωρείται ότι επιστρέφει στο αρχικό επίπεδο (δηλ., το επίπεδο της κατάθλιψης είναι το ίδιο με το επίπεδο πριν από την έναρξη της θεραπείας).

§ Ρινικά χορηγούμενο Spravato ή εικονικό φάρμακο, από στόματος χορηγούμενο AD = ένα νέο AD (SNRI: δουλοξετίνη, βενλαφαξίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης, SSRI: εσιταλοπράμη, σετραλίνη)

† Η ανταπόκριση ορίστηκε ως μείωση ≥ 50% στη συνολική βαθμολογία MADRS από την έναρξη

‡ Η ύφεση ορίστηκε ως συνολική βαθμολογία MADRS ≤ 12

Η πρώτη δόση ήταν Spravato 56 mg + από στόματος χορηγούμενο αντικαταθλιπτικό

Κατάθλιψη ανθεκτική στη θεραπεία – Μακροχρόνιες μελέτες

Μελέτη αποτροπής των υποτροπών

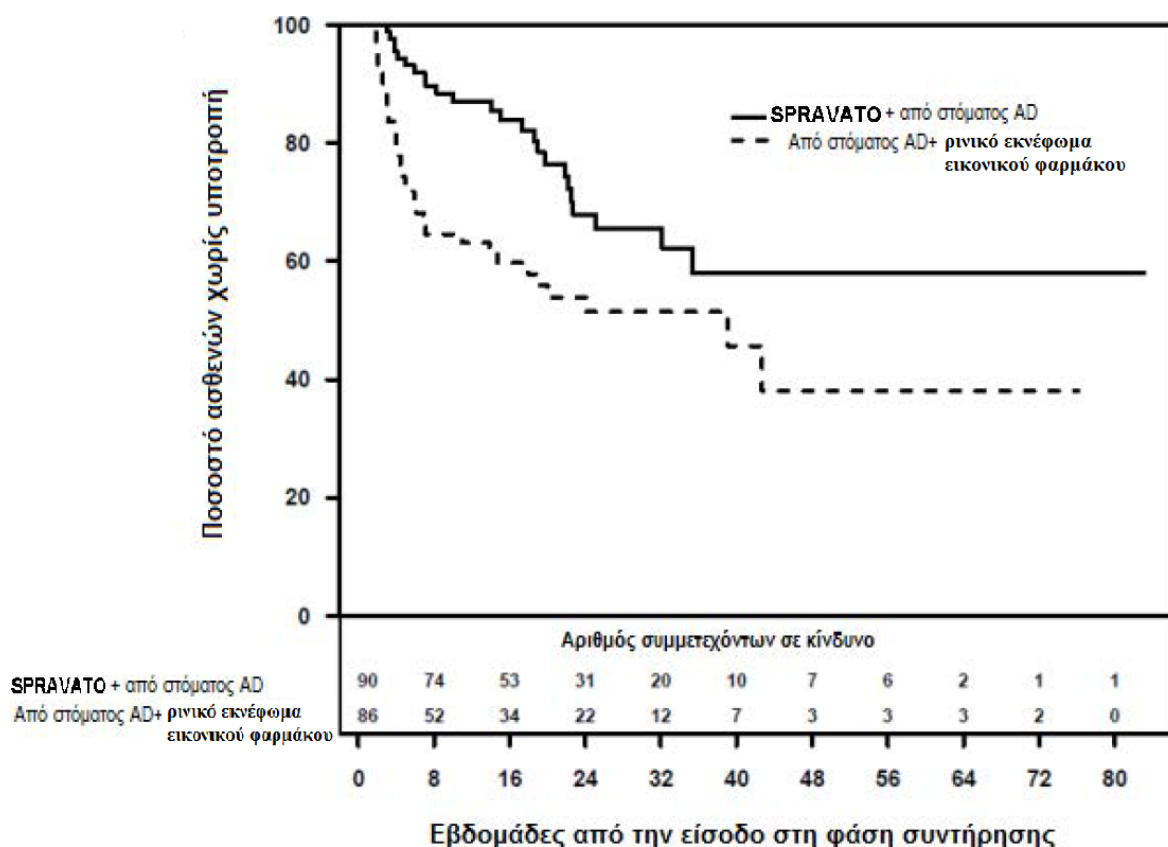
Η διατήρηση της αντικαταθλιπτικής αποτελεσματικότητας καταδείχθηκε σε μία μελέτη αποτροπής των υποτροπών. Η Μελέτη SUSTAIN-1 (TRD3003) ήταν μία μακροχρόνια, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, παράλληλων ομάδων, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, πολυκεντρική μελέτη αποτροπής των υποτροπών. Το πρωτεύον μέτρο έκβασης για την αξιολόγηση της αποτροπής των υποτροπών της κατάθλιψης ήταν ο χρόνος έως την υποτροπή. Στη μελέτη εντάχθηκαν συνολικά 705 ασθενείς, από τους οποίους 437 εντάχθηκαν απευθείας, 150 μετατέθηκαν από τη μελέτη TRD3001 και 118 μετατέθηκαν από τη μελέτη TRD3002. Στους ασθενείς που εντάχθηκαν απευθείας χορηγήθηκε θεραπεία με Spravato (56 mg ή 84 mg δύο φορές την εβδομάδα) και από στόματος χορηγούμενο αντικαταθλιπτικό σε μία ανοικτή φάση επαγωγής 4 εβδομάδων. Στο τέλος της ανοικτής φάσης επαγωγής, 52% των ασθενών ήταν σε ύφεση (συνολική βαθμολογία MADRS ≤ 12) και 66% των ασθενών είχαν ανταπόκριση (≥ 50% βελτίωση στη συνολική βαθμολογία MADRS). Οι ασθενείς που είχαν ανταπόκριση (455), συνέχισαν τη θεραπεία με Spravato και από στόματος χορηγούμενο αντικαταθλιπτικό σε μία φάση βελτιστοποίησης διάρκειας 12 εβδομάδων. Μετά τη φάση επαγωγής, οι ασθενείς έλαβαν Spravato μία φορά την εβδομάδα για 4 εβδομάδες και ξεκινώντας από την εβδομάδα 8, χρησιμοποιήθηκε ένας αλγόριθμος (με βάση την MADRS) για να καθοριστεί η συχνότητα χορήγησης δόσεων. Οι ασθενείς σε ύφεση (δηλ., με συνολική βαθμολογία MADRS ≤ 12) έλαβαν δόση κάθε δεύτερη εβδομάδα, ωστόσο εάν η συνολική βαθμολογία MADRS αυξανόταν σε τιμή >12, η συχνότητα αυξανόταν σε χορήγηση κάθε εβδομάδα για τις επόμενες 4 εβδομάδες, με στόχο να παραμείνει ο ασθενής στην κατώτατη συχνότητα χορήγησης δόσεων για τη διατήρηση της ανταπόκρισης/ύφεσης. Στο τέλος της περιόδου θεραπείας των 16 εβδομάδων, οι ασθενείς που ήταν σε σταθερή ύφεση (n=176) ή σταθερή ανταπόκριση (n=121) τυχαιοποιήθηκαν σε συνέχιση του Spravato ή σε διακοπή του Spravato και μετάβαση σε ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου. Η σταθερή ύφεση

ορίστηκε ως συνολική βαθμολογία MADRS ≤ 12 για τουλάχιστον 3 από τις τελευταίες 4 εβδομάδες της φάσης βελτιστοποίησης και η σταθερή ανταπόκριση ορίστηκε ως μείωση της συνολικής βαθμολογίας MADRS $\geq 50\%$ από την έναρξη κατά τις τελευταίες 2 εβδομάδες της φάσης βελτιστοποίησης, αλλά χωρίς σταθερή ύφεση.

Σταθερή ύφεση

Οι ασθενείς που βρίσκονταν σε σταθερή ύφεση και συνέχισαν τη θεραπεία με το Spravato μαζί με από στόματος χορηγούμενο αντικαταθλιπτικό είχαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο χρόνο έως την εμφάνιση υποτροπής των καταθλιπτικών συμπτωμάτων, σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με ένα νέο από στόματος αντικαταθλιπτικό (SNRI: δουλοξετίνη, βενλαφαζίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης, SSRI: εσιταλοπράμη, σετραλίνη) μαζί με ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου (Εικόνα 1). Η υποτροπή ορίστηκε ως συνολική βαθμολογία MADRS ≥ 22 για 2 συνεχόμενες εβδομάδες ή νοσηλεία λόγω επιδείνωσης της κατάθλιψης ή οποιοδήποτε άλλο κλινικά σημαντικό συμβάν που υποδηλώνει υποτροπή. Ο διάμεσος χρόνος έως την υποτροπή για την ομάδα θεραπείας με νέο από στόματος αντικαταθλιπτικό (SNRI: δουλοξετίνη, βενλαφαζίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης, SSRI: εσιταλοπράμη, σετραλίνη) μαζί με ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου ήταν 273 ημέρες, ενώ ο διάμεσος χρόνος δεν ήταν δυνατό να εκτιμηθεί για τη θεραπεία με Spravato μαζί με από στόματος χορηγούμενο αντικαταθλιπτικό, καθώς αυτή η ομάδα δεν έφθασε ποτέ σε ποσοστό υποτροπής 50%.

Εικόνα 1: Χρόνος έως την υποτροπή σε ασθενείς με σταθερή ύφεση στη μελέτη TRD3003 (δεδομένα πλήρους ανάλυσης)

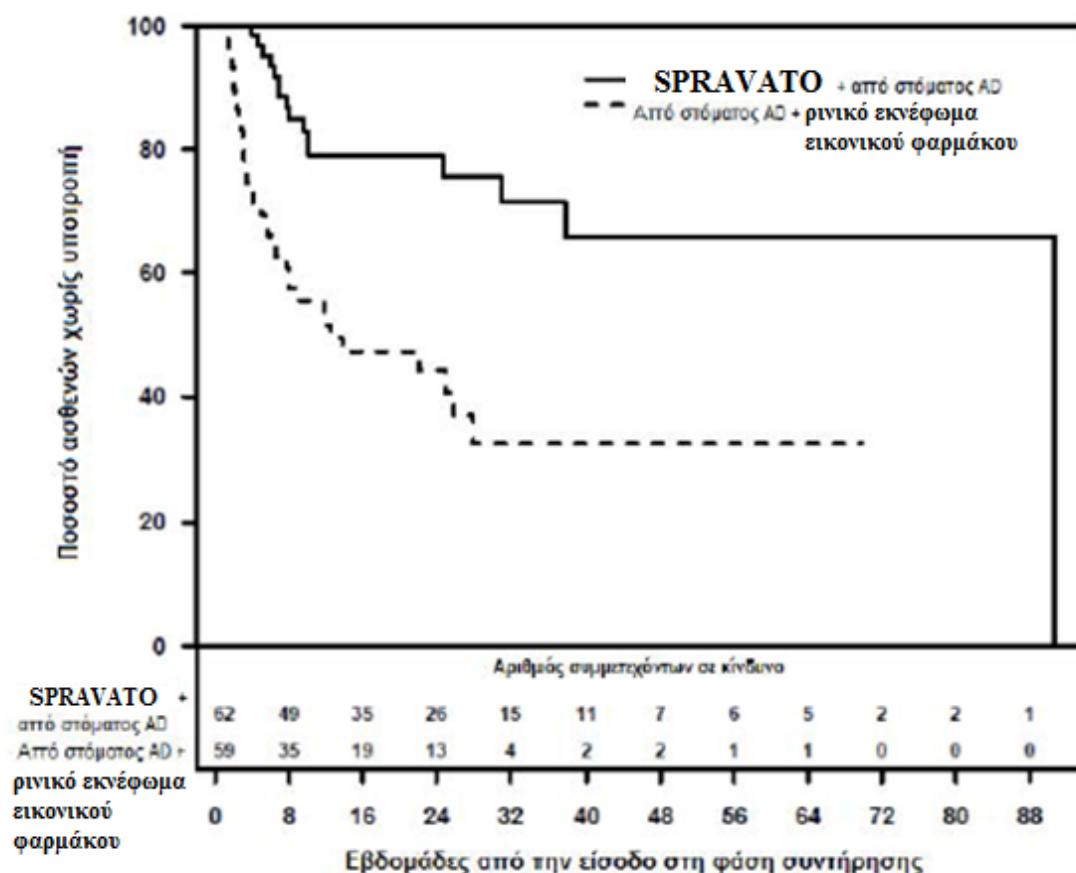


Για τους ασθενείς σε σταθερή ύφεση, τα ποσοστά υποτροπής βάσει εκτιμήσεων Kaplan-Meier κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής περιόδου παρακολούθησης διάρκειας 12 και 24 εβδομάδων ήταν 13% και 32% για το Spravato και 37% και 46% για το ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα.

Σταθερή ανταπόκριση

Τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα ήταν επίσης σταθερά για τους ασθενείς με σταθερή ανταπόκριση που συνέχισαν τη θεραπεία με Spravato και από στόματος χορηγούμενο αντικαταθλιπτικό. Οι ασθενείς είχαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο χρόνο έως την εμφάνιση υποτροπής των καταθλιπτικών συμπτωμάτων σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με ένα νέο από στόματος χορηγούμενο αντικαταθλιπτικό (SNRI: δουλοξετίνη, βενλαφαζίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης, SSRI: εσιταλοπράμη, σετραλίνη) μαζί με ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου (Εικόνα 2). Ο διάμεσος χρόνος έως την υποτροπή για την ομάδα θεραπείας με νέο από στόματος αντικαταθλιπτικό (SNRI: δουλοξετίνη, βενλαφαζίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης, SSRI: εσιταλοπράμη, σετραλίνη) μαζί με ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου ήταν μικρότερος (88 ημέρες) σε σύγκριση με την ομάδα θεραπείας με Spravato και από στόματος χορηγούμενο αντικαταθλιπτικό (635 ημέρες).

Εικόνα 2: Χρόνος έως την υποτροπή σε ασθενείς με σταθερή ανταπόκριση στη μελέτη TRD3003 (ομάδα πλήρους ανάλυσης)



Για τους ασθενείς με σταθερή ανταπόκριση, τα ποσοστά υποτροπής βάσει εκτιμήσεων Kaplan-Meier κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής περιόδου παρακολούθησης διάρκειας 12 και 24 εβδομάδων ήταν 21% και 21% για το Spravato και 47% και 56% για το ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα.

Η ένταξη στη μελέτη TRD3003 ολοκληρώθηκε σε διάστημα 2 ετών περίπου. Η φάση συντήρησης ήταν μεταβλητής διάρκειας και συνεχίστηκε έως την υποτροπή των καταθλιπτικών συμπτωμάτων ή τη διακοπή της θεραπείας για οποιονδήποτε λόγο στον μεμονωμένο ασθενή, ή έως την ολοκλήρωση της μελέτης λόγω συμπλήρωσης του απαιτούμενου αριθμού συμβάντων υποτροπής. Οι αριθμοί των εκθέσεων επηρεάστηκαν από τη διακοπή της μελέτης σε έναν προκαθορισμένο αριθμό υποτροπών με βάση την ενδιάμεση ανάλυση. Έπειτα από τις πρώτες 16 εβδομάδες θεραπείας με Spravato και από στόματος χορηγούμενο αντικαταθλιπτικό, η διάμεση διάρκεια της έκθεσης στο Spravato στη φάση συντήρησης ήταν 4,2 μήνες (εύρος: 1 ημέρα έως 21,2 μήνες) για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία

με Spravato (σταθερή ύφεση και σταθερή ανταπόκριση). Σε αυτή τη μελέτη, 31,6% των ασθενών έλαβαν Spravato για διάστημα μεγαλύτερο από 6 μήνες και 7,9% των ασθενών έλαβαν Spravato για διάστημα μεγαλύτερο από 1 έτος στη φάση συντήρησης.

Συχνότητα χορήγησης δόσεων

Στον Πίνακα 7 παρουσιάζεται η συχνότητα χορήγησης δόσεων που χρησιμοποιήθηκε κατά το μεγαλύτερο χρονικό διάστημα στη φάση συντήρησης. Από τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο Spravato, 60% έλαβαν δόση 84 mg και 40% έλαβαν δόση 56 mg.

Πίνακας 7: Συχνότητα χορήγησης δόσεων που χρησιμοποιήθηκε κατά το μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, φάση συντήρησης (Μελέτη TRD3003)				
	Σταθερή Ύφεση		Ασθενείς με Σταθερή Ανταπόκριση	
	Spravato + από στόματος αντικαταθλιπτικό (N=90)	Από στόματος αντικαταθλιπτικό + ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου (N=86)	Spravato + από στόματος αντικαταθλιπτικό (N=62)	Από στόματος αντικαταθλιπτικό + ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου (N=59)
Συχνότητα χορήγησης δόσεων που χρησιμοποιήθηκε κατά το μεγαλύτερο χρονικό διάστημα				
Κάθε εβδομάδα	21 (23,3%)	27 (31,4%)	34 (54,8%)	36 (61,0%)
Κάθε δεύτερη εβδομάδα	62 (68,9%)	48 (55,8%)	21 (33,9%)	19 (32,2%)
Κάθε εβδομάδα ή κάθε δεύτερη εβδομάδα	7 (7,8%)	11 (12,8%)	7 (11,3%)	4 (6,8%)

Ιαπωνικός πληθυσμός

Η αποτελεσματικότητα του Spravato αξιολογήθηκε επίσης σε μία βραχείας διάρκειας (4 εβδομάδων), τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη (TRD2005) σε 202 ενήλικες Ιάπωνες ασθενείς με TRD. Οι ασθενείς έλαβαν 4 εβδομάδες θεραπεία επαγωγής με σταθερή δόση Spravato 28 mg, 56 mg, 84 mg ή ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου επιπρόσθετα της συνεχιζόμενης τρέχουσας με από στόματος αντικαταθλιπτικό. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η μεταβολή στη συνολική βαθμολογία MADRS από την έναρξη έως την ημέρα 28. Τα βασικά δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου των ασθενών ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων Spravato μαζί με αντικαταθλιπτικό και ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου μαζί με αντικαταθλιπτικό.

Στη μελέτη TRD2005, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη μεταβολή των συνολικών βαθμολογιών MADRS στο τέλος της φάσης επαγωγής των 4 εβδομάδων, σε σχέση με την έναρξη, για οποιαδήποτε από τις δόσεις Spravato μαζί με από στόματος αντικαταθλιπτικό σε σύγκριση με το από στόματος αντικαταθλιπτικό μαζί με ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου (Πίνακας 8).

Πίνακας 8: Πρωτεύοντα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για τη μεταβολή της συνολικής βαθμολογίας MADRS στη Μελέτη TRD2005 διάρκειας 4 εβδομάδων (MMRM)

Ομάδα θεραπείας	Αριθμός ασθενών	Μέση αρχική βαθμολογία (SD)	Μέση μεταβολή LS από την έναρξη έως το τέλος της εβδομάδας 4 (SE)	Διαφορά μέσων όρων LS (90% CI) ^{†,#}
Spravato 28 mg + από στόματος AD	41	38,4 (6,1)	-15,6 (1,8)	-1,0 -5,77, 3,70
Spravato 56 mg + από στόματος AD	40	37,9 (5,4)	-14,0 (1,9)	0,6 -4,32, 5,47
Spravato 84 mg + από στόματος AD	41	35,9 (5,3)	-15,5 (1,8)	-0,9 -5,66, 3,83
Από στόματος AD + ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου	80	37,7 (5,7)	-14,6 (1,3)	

SD = τυπική απόκλιση, SE = τυπικό σφάλμα, Μέσος όρος LS = μέσος όρος ελαχίστων τετραγώνων, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, AD = αντικαταθλιπτικό

[†] Διαφορά (Spravato + από στόματος χορηγούμενο αντικαταθλιπτικό μείον από στόματος χορηγούμενο αντικαταθλιπτικό + ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου) στη μεταβολή του μέσου όρου των ελαχίστων τετραγώνων από την έναρξη.

[#] Το διάστημα εμπιστοσύνης βασίζεται στην προσαρμογή Dunnett.

Οξεία βραχυχρόνια θεραπεία ψυχιατρικού επειγόντος περιστατικού λόγω Μείζονος Καταθλιπτικής Διαταραχής

Το Spravato διερευνήθηκε σε δύο πανομοιότυπες, Φάσης 3, βραχυχρόνιες (4 εβδομάδων), τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, πολυκεντρικές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, τις Aspire I (SUI3001) και Aspire II (SUI3002), σε ενήλικες ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ΜΚΔ (συνολική βαθμολογία MADRS >28) που είχαν καταφατικές απαντήσεις στις ερωτήσεις του ερωτηματολογίου MINI B3 («Σκέφτεστε [ακόμη και στιγμιαία] να βλάψετε ή να πληγώσετε ή να τραυματίσετε τον εαυτό σας: με τουλάχιστον μερική πρόθεση ή συνείδηση ότι μπορεί να πεθάνετε ως αποτέλεσμα, ή σκέφτεστε την αυτοκτονία [δηλ. να αυτοκτονήσετε];») και B10 («Έχετε την πρόθεση να δράσετε σε σκέψεις αυτοκτονίας τις τελευταίες 24 ώρες;»). Σε αυτές τις μελέτες, οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με ρινικό εκνέφωμα Spravato 84 mg ή εικονικό φάρμακο δύο φορές την εβδομάδα για 4 εβδομάδες. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν ολοκληρωμένη καθιερωμένη φροντίδα (SOC), συμπεριλαμβανομένης της αρχικής εισαγωγής σε νοσοκομείο και νέα έναρξη ή βελτιστοποιημένη από στόματος χορηγούμενη αντικαταθλιπτική (AD) θεραπεία (μονοθεραπεία AD ή AD μαζί με ενισχυτική θεραπεία), όπως καθορίστηκε από τον ερευνητή. Κατά τη γνώμη του ιατρού, η οξεία ψυχιατρική νοσηλεία ήταν δικαιολογημένη κλινικά λόγω του άμεσου κινδύνου αυτοκτονίας του ατόμου. Μετά την πρώτη δόση, επετράπη μία εφάπαξ μείωση της δόσης σε Spravato 56 mg για τους ασθενείς που αδυνατούσαν να ανεχθούν τη δόση των 84 mg.

Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου των ασθενών κατά την έναρξη στις μελέτες SUI3001 και SUI3002 ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων του Spravato μαζί με SOC ή του ρινικού εκνέφωματος εικονικού φαρμάκου μαζί με SOC. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν τα 40 έτη (εύρος 18 έως 64 έτη), το 61% ήταν γυναίκες, το 73% Καυκάσιοι, το 6% Μαύροι και το 63% είχαν τουλάχιστον μία προηγούμενη απόπειρα αυτοκτονίας. Πριν από την ένταξη στη μελέτη, το 92% των ασθενών λάμβαναν αντικαταθλιπτική θεραπεία. Κατά τη διάρκεια της μελέτης, ως μέρος της καθιερωμένης φροντίδας, το 40% των ασθενών έλαβαν μονοθεραπεία με AD, το 54% των ασθενών έλαβαν AD μαζί με σχήμα ενίσχυσης και το 6% έλαβαν μονοθεραπεία με AD/AD μαζί με σχήμα ενίσχυσης.

Το κύριο μέτρο αποτελεσματικότητας ήταν η μείωση των συμπτωμάτων της ΜΚΔ με βάση τη μεταβολή της συνολικής βαθμολογίας MADRS από την έναρξη της μελέτης έως τις 24 ώρες μετά την πρώτη δόση (Ημέρα 2).

Στις μελέτες SUI3001 και SUI3002, ο συνδυασμός Spravato με SOC επέδειξε στατιστική ανωτερότητα ως προς το κύριο μέτρο αποτελεσματικότητας σε σύγκριση με το ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου μαζί με SOC (βλ. Πίνακας 9).

Πίνακας 9: Κύρια αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα για τη μεταβολή στη συνολική βαθμολογία MADRS από την έναρξη της μελέτης έως τις 24 ώρες μετά την πρώτη δόση (Μελέτες SUI3001 και SUI3002) (ANCOVA BOCF*)					
Αρ. Μελέτης	Ομάδα θεραπείας[‡]	Αριθμός ασθενών	Μέση αρχική βαθμολογία (SD)	Μέση μεταβολή LS από την έναρξη της μελέτης έως τις 24 ώρες μετά την πρώτη δόση (SE)	Διαφορά μέσων όρων LS (95% CI)[§]
Μελέτη 1 (SUI3001)	Spravato 84 mg + SOC	112	41,2 (5,87)	-15,7 (1,05)	-3,7 (-6,41, -0,92) [¶] P=0,006
	Ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου + SOC	112	41,0 (6,29)	-12,1 (1,03)	–
Μελέτη 2 (SUI3002)	Spravato 84 mg + SOC	114	39,5 (5,19)	-15,9 (1,02)	-3,9 (-6,65, -1,12) [¶] P=0,006
	Ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου + SOC	113	39,9 (5,76)	-12,0 (1,06)	–
Συγκεντρωτικές μελέτες 1 και 2	Spravato 84 mg+ SOC	226	40,3 (5,60)	-15,8 (0,73)	-3,8 (-5,69, -1,82)
	Ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου + SOC	225	40,4 (6,04)	-12,1 (0,73)	–

SD=τυπική απόκλιση, SE=τυπικό σφάλμα, Μέσος όρος LS =μέσος όρος ελαχίστων τετραγώνων, CI=διάστημα εμπιστοσύνης, SOC=καθημερινή φροντίδα

* Ανάλυση ANCOVA χρησιμοποιώντας προώθηση της τιμής της αρχικής παρατήρησης: Στη μελέτη SUI3001, 2 συμμετέχοντες (1 συμμετέχων σε κάθε ομάδα) δεν είχαν τη συνολική βαθμολογία MADRS της Ημέρας 2 (24 ώρες μετά την πρώτη δόση) και στη μελέτη SUI3002, 6 συμμετέχοντες (4 συμμετέχοντες που έλαβαν εσκεταμίνη και 2 συμμετέχοντες που έλαβαν εικονικό φάρμακο) δεν είχαν τη συνολική βαθμολογία MADRS της Ημέρας 2 (24 ώρες μετά την πρώτη δόση). Για αυτούς τους συμμετέχοντες, θεωρείται ότι το επίπεδο της κατάθλιψης επιστρέφει στο αρχικό επίπεδο (δηλ., το επίπεδο κατάθλιψης είναι το ίδιο με το επίπεδο κατά την έναρξη της θεραπείας) και στην ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν οι συνολικές αρχικές βαθμολογίες MADRS

[‡] Ρινική χορήγηση εσκεταμίνης ή εικονικού φαρμάκου

[§] Διαφορά (Spravato + SOC μείον ρινικό εκνέφωμα εικονικού φαρμάκου + SOC) στη μεταβολή των μέσων των ελαχίστων τετραγώνων από την έναρξη της μελέτης

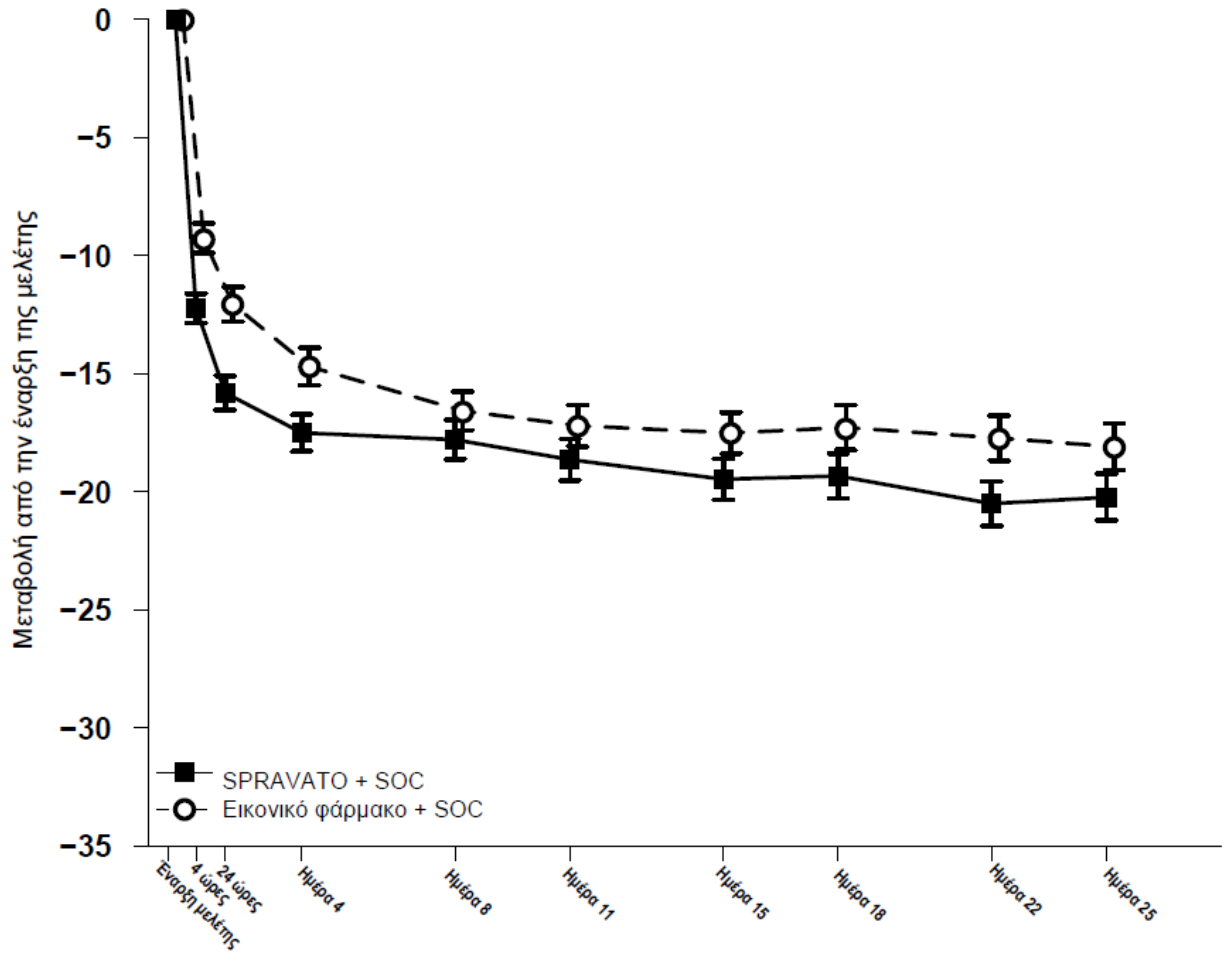
[¶] Ομάδες θεραπείας που ήταν στατιστικά σημαντικά ανώτερες του ρινικού εκνεφώματος εικονικού φαρμάκου + SOC

Οι διαφορές της θεραπείας (95% CI) στη μεταβολή στη συνολική βαθμολογία MADRS από την έναρξη της μελέτης έως την Ημέρα 2 (24 ώρες μετά την πρώτη δόση) μεταξύ του Spravato + SOC και του εικονικού φαρμάκου + SOC ήταν -4,70 (-7,16, -2,24) για τον υποπληθυσμό που ανέφερε προηγούμενη απόπειρα αυτοκτονίας (N=284) και -2,34 (-5,59, 0,91) για τον υποπληθυσμό που δεν ανέφερε προηγούμενη απόπειρα αυτοκτονίας (N=166).

Χρονική πορεία της ανταπόκρισης στη θεραπεία

Σε αμφότερες τις μελέτες SUI3001 και SUI3002, η διαφορά θεραπείας με το Spravato σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο παρατηρήθηκε ξεκινώντας από τις 4 ώρες. Μεταξύ των 4 ωρών και της Ημέρας 25, το τέλος της φάσης θεραπείας, αμφότερες οι ομάδες του Spravato και του εικονικού φαρμάκου συνέχισαν να βελτιώνονται. Σε γενικές γραμμές, η διαφορά μεταξύ των ομάδων διατηρήθηκε αλλά δεν φάνηκε να αυξάνεται συναρτήσει του χρόνου έως την Ημέρα 25. Στην Εικόνα 3 απεικονίζεται η χρονική πορεία του κύριου μέτρου αποτελεσματικότητας που ήταν η μεταβολή στη συνολική βαθμολογία MADRS χρησιμοποιώντας συγκεντρωτικά δεδομένα από τις μελέτες SUI3001 και SUI3002.

Εικόνα 3: Μεταβολή μέσου όρου των ελάχιστων τετραγώνων από την έναρξη της μελέτης στη συνολική βαθμολογία MADRS συναρτήσει του χρόνου στις μελέτες SUI3001 και SUI3002* (συγκεντρωτικά δεδομένα, σύνολο ανάλυση της ασφάλειας) – ANCOVA BOCF



* Σημείωση: Σε αυτές τις μελέτες, μετά την πρώτη δόση, επιτράπη μία εφάπαξ μείωση της δόσης του Spravato στα 56 mg για ασθενείς με αδυναμία ανοχής της δόσης των 84 mg. Περίπου στο 16% των ασθενών πραγματοποιήθηκε μείωση της δοσολογίας του Spravato από 84 mg σε 56 mg δύο φορές την εβδομάδα.

Ποσοστά ύφεσης

Στις μελέτες Φάσης 3, το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ύφεση (συνολική βαθμολογία MADRS ≤ 12 σε οποιαδήποτε δεδομένη χρονική στιγμή κατά τη διάρκεια της μελέτης) ήταν υψηλότερο στην ομάδα του Spravato + SOC σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου + SOC σε όλα τα χρονικά σημεία κατά τη φάση της διπλά τυφλής θεραπείας των 4 εβδομάδων (Πίνακας 10).

Πίνακας 10: Ασθενείς που πέτυχαν ύφεση της ΜΚΔ. Φάση διπλά τυφλή θεραπείας, ομάδα πλήρους ανάλυσης της αποτελεσματικότητας						
	SUI3001		SUI3002		Συγκεντρωτικές μελέτες (SUI3001 και SUI3002)	
	Εικονικό φάρμακο + SOC 112	Spravato + SOC 112	Εικονικό φάρμακο + SOC 113	Spravato + SOC 114	Εικονικό φάρμακο + SOC 225	Spravato + SOC 226
Ημέρα 1, 4 ώρες μετά την πρώτη δόση Ασθενείς με ύφεση της ΜΚΔ	9 (8,0%)	12 (10,7%)	4 (3,5%)	12 (10,5%)	13 (5,8%)	24 (10,6%)
Ημέρα 2, 24 ώρες μετά την πρώτη δόση Ασθενείς με ύφεση της ΜΚΔ	10 (8,9%)	21 (18,8%)	12 (10,6%)	25 (21,9%)	22 (9,8%)	46 (20,4%)
Ημέρα 25 (προ της δόσης) Ασθενείς με ύφεση της ΜΚΔ	38 (33,9%)	46 (41,1%)	31 (27,4%)	49 (43,0%)	69 (30,7%)	95 (42,0%)
Ημέρα 25 (4 ώρες μετά τη δόση) Ασθενείς με ύφεση της ΜΚΔ	42 (37,5%)	60 (53,6%)	42 (37,2%)	54 (47,4%)	84 (37,3%)	114 (50,4%)

SOC = καθιερωμένη φροντίδα

Σημείωση: Η ύφεση βασίζεται σε συνολική βαθμολογία MADRS ≤ 12 . Οι συμμετέχοντες που δεν πληρούσαν αυτό το κριτήριο ή διέκοψαν τη θεραπεία πριν από το χρονικό σημείο για οποιονδήποτε λόγο δεν θεωρούνται ότι βρίσκονται σε ύφεση.

Επιδράσεις στην Αυτοκτονικότητα

Συνολικά, οι ασθενείς και στις δύο ομάδες θεραπείας εμφάνισαν βελτίωση στη βαρύτητα της αυτοκτονικότητας, σύμφωνα με την αναθεωρημένη κλίμακα Κλινικής Σφαιρικής Εντύπωσης – Βαρύτητας της Αυτοκτονικότητας (CGI-SS-r) στο χρονικό σημείο των 24 ωρών, αν και δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας.

Η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα του Spravato για την πρόληψη της αυτοκτονίας δεν έχει τεκμηριωθεί.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με Spravato σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της δόσης εσκεταμίνης των 84 mg χορηγούμενης ως ρινικό εκνέφωμα είναι περίπου 48%.

Η εσκεταμίνη απορροφάται ταχέως από τον ρινικό βλεννογόνο μετά από ρινική χορήγηση και μπορεί να μετρηθεί στο πλάσμα εντός 7 λεπτών μετά από δόση 28 mg. Ο χρόνος έως την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα (t_{max}) είναι τυπικά 20 έως 40 λεπτά μετά το τελευταίο ρινικό ψεκάσμα της θεραπευτικής συνεδρίας (βλ. παράγραφο 4.2).

Δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις της μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα (C_{max}) και της περιοχής κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης πλάσματος-χρόνου (AUC_{∞}) του ρινικού εκνεφώματος εσκεταμίνης προκλήθηκαν με δόσεις των 28 mg, 56 mg και 84 mg.

Το προφίλ φαρμακοκινητικής της εσκεταμίνης είναι παρόμοιο μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης και επαναλαμβανόμενων δόσεων, χωρίς να παρατηρείται συσσώρευση στο πλάσμα όταν η εσκεταμίνη χορηγείται δύο φορές την εβδομάδα.

Κατανομή

Ο μέσος όγκος κατανομής της εσκεταμίνης σε σταθεροποιημένη κατάσταση μετά από ενδοφλέβια χορήγηση είναι 709 L.

Το ποσοστό της συνολικής συγκέντρωσης εσκεταμίνης που δεσμεύεται σε πρωτεΐνες στο ανθρώπινο πλάσμα είναι κατά μέσο όρο 43 έως 45%. Ο βαθμός στον οποίο η εσκεταμίνη δεσμεύεται σε πρωτεΐνες του πλάσματος δεν εξαρτάται από την ηπατική ή νεφρική λειτουργία.

Η εσκεταμίνη δεν είναι υπόστρωμα των μεταφορέων της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp, πρωτεΐνη αντίστασης σε πολλαπλά φάρμακα 1), της πρωτεΐνης αντίστασης στον καρκίνο του μαστού (BCRP) ή του μεταφορέα οργανικών ανιόντων (OATP) 1B1 ή του OATP1B3. Η εσκεταμίνη δεν αναστέλλει αυτούς τους μεταφορείς ή τους μεταφορείς εξώθησης πολλαπλών φαρμάκων και τοξινών 1 (MATE1) και MATE2-K ή τους μεταφορείς οργανικών κατιόντων 2 (OCT2), OAT1 ή OAT3.

Βιομετασχηματισμός

Η εσκεταμίνη μεταβολίζεται εκτενώς στο ήπαρ. Η κύρια οδός μεταβολισμού της εσκεταμίνης στα μικροσωμάτια του ανθρώπινου ήπατος είναι η N-απομεθυλίωση προς σχηματισμό νορεσκεταμίνης. Τα κύρια ένζυμα του κυτοχρώματος P450 (CYP) που ευθύνονται για τη N-απομεθυλίωση της εσκεταμίνης είναι τα CYP2B6 και CYP3A4. Άλλα ένζυμα του CYP, συμπεριλαμβανομένων των CYP2C19 και CYP2C9, συμβάλλουν σε πολύ μικρότερο βαθμό. Στη συνέχεια η νορεσκεταμίνη μεταβολίζεται μέσω οδών που εξαρτώνται από το CYP σε άλλους μεταβολίτες, μερικοί από τους οποίους υφίστανται γλυκουρονιδίωση.

Αποβολή

Η μέση κάθαρση της εσκεταμίνης χορηγούμενης δια της ενδοφλέβιας οδού ήταν περίπου 89 l/ώρα. Μετά την επίτευξη της C_{max} κατόπιν ρινικής χορήγησης, οι συγκεντρώσεις της εσκεταμίνης στο πλάσμα μειώθηκαν ταχέως κατά τις πρώτες ώρες και στη συνέχεια πιο σταδιακά. Η μέση τελική ημίσεια ζωή μετά τη χορήγηση ως ρινικό εκνέφωμα κυμαινόταν γενικά από 7 έως 12 ώρες.

Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση ραδιοσημασμένης εσκεταμίνης, περίπου 78% και 2% της χορηγηθείσας ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα ούρα και στα κόπρανα, αντίστοιχα. Μετά τη χορήγηση ραδιοσημασμένης εσκεταμίνης από στόματος, περίπου 86% και 2% της χορηγηθείσας ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα ούρα και στα κόπρανα, αντίστοιχα. Η ανακτηθείσα ραδιενέργεια αποτελείτο κυρίως από μεταβολίτες της εσκεταμίνης. Για την ενδοφλέβια και την από στόματος χορήγηση, < 1% της δόσης αποβλήθηκε στα ούρα ως αμετάβλητο φάρμακο.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η έκθεση στην εσκεταμίνη αυξάνεται με τη δόση από τα 28 mg έως τα 84 mg. Η αύξηση των τιμών C_{max} και AUC ήταν λιγότερο από ανάλογη της δόσης μεταξύ των 28 mg και 56 mg ή 84 mg, αλλά ήταν σχεδόν ανάλογη προς τη δόση μεταξύ των 56 mg και 84 mg.

Αλληλεπιδράσεις

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην εσκεταμίνη

Αναστολείς ηπατικών ενζύμων

Η προκαταρκτική θεραπεία υγιών ατόμων με από στόματος χορηγούμενη τικλοπιδίνη, έναν αναστολέα της δραστηριότητας του ηπατικού ενζύμου CYP2B6, (250 mg δύο φορές την ημέρα για 9 ημέρες πριν και κατά την ημέρα χορήγησης της εσκεταμίνης) δεν είχε καμία επίδραση στη C_{max} της εσκεταμίνης όταν χορηγήθηκε ως ρινικό εκνέφωμα. Η AUC_∞ της εσκεταμίνης αυξήθηκε περίπου κατά 29%. Η τελική ημίσεια ζωή της εσκεταμίνης δεν επηρεάστηκε από την προκαταρκτική θεραπεία με τικλοπιδίνη.

Η προκαταρκτική θεραπεία με από στόματος χορηγούμενη κλαριθρομυκίνη, έναν αναστολέα της δραστηριότητας του ηπατικού ενζύμου CYP3A4 (500 mg δύο φορές την ημέρα για 3 ημέρες πριν και κατά την ημέρα χορήγησης της εσκεταμίνης), αύξησε τις μέσες τιμές C_{max} και AUC_{∞} της ρινικά χορηγούμενης εσκεταμίνης κατά περίπου 11% και 4%, αντιστοίχως. Η τελική ημίσεια ζωής της εσκεταμίνης δεν επηρεάστηκε από την προκαταρκτική θεραπεία με κλαριθρομυκίνη.

Επαγωγείς ηπατικών ενζύμων

Η προκαταρκτική θεραπεία με από στόματος χορηγούμενη ριφαμπικίνη, έναν ισχυρό επαγωγέα της δραστηριότητας πολλών ηπατικών ενζύμων του CYP, όπως είναι τα CYP3A4 και CYP2B6, (600 mg ημερησίως για 5 ημέρες πριν από τη χορήγηση εσκεταμίνης) μείωσε τις μέσες τιμές C_{max} και AUC_{∞} της εσκεταμίνης όταν χορηγήθηκε ως ρινικό εκνέφωμα, κατά περίπου 17% και 28%, αντιστοίχως.

Άλλα ρινικά εκνεφώματα

Η προκαταρκτική θεραπεία ατόμων με ιστορικό αλλεργικής ρινίτιδας που είχαν προηγουμένως εκτεθεί σε γύρη από αγρωστώδη με οξυμεταζολίνη χορηγούμενη ως ρινικό εκνέφωμα (2 ψεκασμοί διαλύματος 0,05% που χορηγήθηκαν 1 ώρα πριν από τη ρινική χορήγηση εσκεταμίνης) είχε μικρή επίδραση στη φαρμακοκινητική της εσκεταμίνης.

Η προκαταρκτική θεραπεία υγιών ατόμων με ρινική χορήγηση φουροϊκής μομεταζόνης (200 mcg ημερησίως για 2 εβδομάδες, με χορήγηση της τελευταίας δόσης φουροϊκής μομεταζόνης 1 ώρα πριν από τη ρινική χορήγηση εσκεταμίνης) είχε μικρή επίδραση στη φαρμακοκινητική της εσκεταμίνης.

Επίδραση της εσκεταμίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η ρινική χορήγηση 84 mg εσκεταμίνης δύο φορές την εβδομάδα για 2 εβδομάδες μείωσε τη μέση AUC_{∞} στο πλάσμα της από στόματος χορηγούμενης μιδαζολάμης (εφάπαξ δόση 6 mg), ενός υποστρώματος του ηπατικού ενζύμου CYP3A4, κατά περίπου 16%.

Η ρινική χορήγηση 84 mg εσκεταμίνης δύο φορές την εβδομάδα για 2 εβδομάδες δεν επηρέασε τη μέση AUC στο πλάσμα της από στόματος χορηγούμενης βουπροπιόνης (εφάπαξ δόση 150 mg), ενός υποστρώματος του ηπατικού CYP2B6.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)

Συγκρίθηκε η φαρμακοκινητική της εσκεταμίνης όταν χορηγείται ως ρινικό εκνέφωμα ανάμεσα σε ηλικιωμένα, αλλά κατά τα άλλα υγιή άτομα, και νεότερους υγιείς ενήλικες. Οι μέσες τιμές C_{max} και AUC_{∞} της εσκεταμίνης που επιτεύχθηκαν με δόση 28 mg ήταν υψηλότερες κατά 21% και 18%, αντίστοιχα, στα ηλικιωμένα άτομα (εύρος ηλικίας 65 έως 81 έτη) έναντι των νεότερων ενήλικων ατόμων (εύρος ηλικίας 22 έως 50 έτη). Οι μέσες τιμές C_{max} και AUC_{∞} της εσκεταμίνης που επιτεύχθηκαν με δόση 84 mg ήταν υψηλότερες κατά 67% και 38% στα ηλικιωμένα άτομα (εύρος ηλικίας 75 έως 85 έτη) έναντι των νεότερων ενήλικων ατόμων (εύρος ηλικίας 24 έως 54 έτη). Η τελική ημίσεια ζωής της εσκεταμίνης ήταν παρόμοια στα ηλικιωμένα και στα νεότερα ενήλικα άτομα (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε σχέση με τα άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης [CL_{CR}], 88 έως 140 ml/min), η C_{max} της εσκεταμίνης ήταν κατά μέσο όρο 20 έως 26% υψηλότερη σε άτομα με ήπια (CL_{CR} , 58 έως 77 ml/min), μέτρια (CL_{CR} , 30 έως 47 ml/min) ή σοβαρή (CL_{CR} , 5 έως 28 ml/min, όχι υπό αιμοκάθαρση) νεφρική δυσλειτουργία μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης 28 mg ρινικού εκνεφώματος εσκεταμίνης. Η AUC_{∞} ήταν κατά 13 έως 36% υψηλότερη στα άτομα με ήπια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με τη χορήγηση εσκεταμίνης ως ρινικό εκνέφωμα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η C_{max} και η AUC_{∞} της εσκεταμίνης που επιτεύχθηκαν με δόσεις 28 mg ήταν παρόμοιες ανάμεσα σε άτομα με ηπατική δυσλειτουργία κατηγορίας A κατά Child-Pugh (ήπια) και υγιή άτομα. Η C_{max} και η AUC_{∞} της εσκεταμίνης ήταν υψηλότερες κατά 8% και 103%, αντίστοιχα, σε άτομα με ηπατική δυσλειτουργία κατηγορίας B κατά Child-Pugh (μέτρια) σε σχέση με υγιή άτομα.

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με την εσκεταμίνη χορηγούμενη ως ρινικό εκνέφωμα σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία κατηγορίας C κατά Child-Pugh (σοβαρή) (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Φυλή

Η φαρμακοκινητική του ρινικού εκνεφώματος εσκεταμίνης συγκρίθηκε ανάμεσα σε υγιείς Ασιάτες και Καυκάσιους. Οι μέσες τιμές C_{max} και AUC_{∞} της εσκεταμίνης στο πλάσμα που επιτεύχθηκαν με εφάπαξ δόση εσκεταμίνης 56 mg ήταν υψηλότερες περίπου κατά 14% και 33%, αντίστοιχα, σε Κινέζους σε σχέση με τους Καυκάσιους. Κατά μέσο όρο, η C_{max} της εσκεταμίνης ήταν κατά 10% χαμηλότερη και η AUC_{∞} ήταν κατά 17% υψηλότερη σε Κορεάτες σε σχέση με τους Καυκάσιους. Διεξήχθη μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού που περιελάμβανε Ιάπωνες ασθενείς με ανθεκτική στη θεραπεία κατάθλιψη, επιπρόσθετα με υγιείς Ιάπωνες. Με βάση αυτήν την ανάλυση, για μια χορηγούμενη δόση, οι C_{max} και AUC_{24h} της εσκεταμίνης στο πλάσμα σε Ιάπωνες ήταν περίπου 20% υψηλότερες σε σχέση με τους μη Ασιάτες. Η μέση τελική ημίσεια ζωής της εσκεταμίνης στο πλάσμα Ασιατών κυμαινόταν από 7,1 έως 8,9 ώρες, ενώ ήταν 6,8 ώρες σε Καυκάσιους.

Φύλο και σωματικό βάρος

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική του ρινικού εκνεφώματος εσκεταμίνης ως προς το φύλο και το συνολικό σωματικό βάρος (> 39 έως 170 kg) βάσει ανάλυσης PK πληθυσμού.

Αλλεργική ρινίτιδα

Η φαρμακοκινητική μίας εφάπαξ δόσης ρινικού εκνεφώματος εσκεταμίνης 56 mg ήταν παρόμοια σε άτομα με αλλεργική ρινίτιδα που είχαν εκτεθεί σε γύρη από αγρωστώδη έναντι υγιών ατόμων.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, νευροτοξικότητας, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης. Μελέτες σε ζώα με κεταμίνη κατέδειξαν ευρήματα αναπτυξιακής νευροτοξικότητας. Η πιθανότητα να έχει η εσκεταμίνη νευροτοξικές επιδράσεις στα αναπτυσσόμενα έμβρυα δεν μπορεί να αποκλειστεί (βλ. παράγραφο 4.6).

Γονοτοξικότητα

Η εσκεταμίνη δεν είχε μεταλλαξιογόνο δράση με ή χωρίς μεταβολική ενεργοποίηση στη δοκιμασία Ames. Γονοτοξικές επιδράσεις με εσκεταμίνη παρατηρήθηκαν σε μία *in vitro* μικροπυρηνική δοκιμασία ελέγχου επί παρουσίας μεταβολικής ενεργοποίησης. Ωστόσο, η ενδοφλεβίως χορηγούμενη εσκεταμίνη δεν είχε γονοτοξικές ιδιότητες σε μία *in vivo* μικροπυρηνική δοκιμασία μυελού των οστών σε αρουραίους και σε μία *in vivo* δοκιμασία Comet σε ηπατικά κύτταρα αρουραίου.

Τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα

Σε μια μελέτη τοξικότητας στην ανάπτυξη του εμβρύου-κνήματος με ρινική χορήγηση κεταμίνης σε αρουραίους, οι απόγονοι δεν επηρεάστηκαν δυσμενώς επί παρουσίας μητρικής τοξικότητας με δόσεις που οδήγησαν σε έκθεση έως και 6 φορές υψηλότερη από την έκθεση στον άνθρωπο, βάσει των τιμών της AUC. Σε μια μελέτη τοξικότητας στην ανάπτυξη του εμβρύου-κνήματος με ρινική χορήγηση κεταμίνης σε κουνέλια, παρατηρήθηκαν σκελετικές δυσμορφίες και το σωματικό βάρος του κνήματος μειώθηκε με δόσεις τοξικές για τη μητέρα. Η έκθεση στα κουνέλια ήταν της τάξης της έκθεσης στον άνθρωπο βάσει των τιμών της AUC.

Δημοσιευμένες μελέτες σε ζώα (που περιλάμβαναν πρωτεύοντα) με δόσεις που οδηγούν σε ελαφριά έως μέτρια αναισθησία δείχνουν ότι η χρήση αναισθητικών παραγόντων στη διάρκεια της περιόδου ταχείας ανάπτυξης του εγκεφάλου ή συναπτογένεσης οδηγεί σε απώλεια κυττάρων στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο, η οποία μπορεί να σχετιστεί με παρατεταμένες γνωστικές ανεπάρκειες. Η κλινική σημασία αυτών των μη κλινικών ευρημάτων δεν είναι γνωστή.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κιτρικό οξύ μονοϋδρικό
Αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας
Νατρίου υδροξείδιο (για ρύθμιση του pH)
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιαλίδιο από γυαλί τύπου I με πώμα από ελαστικό χλωροβουτύλιο. Το προγεμισμένο και σφραγισμένο φιαλίδιο είναι προσαρτημένο σε μια συσκευή ρινικού εκνεφώματος που ενεργοποιείται χειροκίνητα. Η συσκευή παρέχει δύο ψεκασμούς.

Σε κάθε συσκευασία, κάθε συσκευή ρινικού εκνεφώματος είναι συσκευασμένη ξεχωριστά σε σφραγισμένη κυψέλη.

Συσκευασίες 1, 2, 3 ή 6 συσκευών ρινικού εκνεφώματος και σε πολυσυσκευασία που περιέχει 24 (8 συσκευασίες των 3) συσκευές ρινικού εκνεφώματος.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1410/001 (1 περιέκτης εκνεφώματος)

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 18 Δεκεμβρίου 2019

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

04 Μαΐου 2021

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ

Με ειδική ιατρική συνταγή του Ν 3459/06 περί ναρκωτικών (Πίνακας Γ): Μόνο για Νοσοκομειακή χρήση.

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ/ΤΙΜΗ

Περιεκτικότητα	Συσκευασία	Νοσοκομειακή Τιμή	Λιανική Τιμή
ΡΙΝΙΚΟ ΕΚΝΕΦΩΜΑ, ΔΙΑΛΥΜΑ 28MG/περιέκτη (VIAL)	1 περιέκτης εκνεφώματος (VIAL)	193,76 €	255,85 €