

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen, yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM' a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8. Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SPRAVATO 28 mg burun spreyi, çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir burun spreji cihazı, 28 mg esketamine karşılık gelen esketamin hidroklorür (32,3 mg) içerir.

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Burun spreji çözelti.

Berrak, renksiz, sulu çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

SPRAVATO, tedaviye dirençli Majör Depresif Bozuklukta (uygun doz ve sürede kullanılan en az iki farklı antidepresan tedaviye yanıt vermeyen yetişkinlerde mevcut orta ila şiddetli depresif atakta), SSRI ya da SNRI ile beraber kullanımda endikedir.

Oral antidepresan tedavisi ile birlikte uygulanan SPRAVATO, klinik değerlendirmeye göre bir psikiyatrik acil durum oluşturan depresif semptomların hızlı bir şekilde azaltılması için akut kısa süreli tedavi olarak orta ila şiddetli Majör Depresif Bozukluk atağı geçiren yetişkinlerde endikedir.

Çalışılan popülasyonların açıklaması için Bölüm 5.1'e bakınız.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

SPRAVATO'yu reçete etme kararı, bir psikiyatri uzmanı tarafından verilmelidir.

SPRAVATO, bir sağlık çalışanının doğrudan gözetimi altında hastanın kendisi tarafından uygulanır.

Bir tedavi seansı, nazal SPRAVATO uygulaması ve her uygulama sonrası gözetim döneminden oluşmaktadır. SPRAVATO'nun uygulanması ve uygulama sonrası gözetimi, uygun klinik koşullarda gerçekleştirilmelidir.

Tedavi öncesi değerlendirme

SPRAVATO dozu uygulanmadan önce kan basıncı ölçülmelidir.

Başlangıçtaki kan basıncı yüksek ise, kısa süreli kan basıncı artışları riski ve SPRAVATO tedavisinin yararı değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.4). Kan basıncı veya kafa içi basıncındaki artışın ciddi risk teşkil ettiği durumlarda SPRAVATO uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Klinik açıdan stabil olmayan veya belirgin derece kardiyovasküler ya da solunum sistemi hastalıkları olan kişiler için ek önlemler gereklidir. Bu hastalarda SPRAVATO, uygun resüsitasyon ekipmanı ve kardiyopulmoner resüsitasyon (kalp masajı) eğitimi almış sağlık çalışanlarının bulunduğu bir ortamda uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Uygulama sonrası gözlem

SPRAVATO dozu uygulandıktan yaklaşık 40 dakika sonra ve sonrasında klinik açıdan gerekli oldukça kan basıncı yeniden ölçülmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Sedasyon, dissosiyasyon ve kan basıncı yüksekliği ihtimali sebebiyle hastalar, 2 saat boyunca ve klinik açıdan stabil ve sağlık merkezinden ayrılmaya hazır oluncaya kadar bir sağlık çalışanı tarafından izlem altında tutulmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Pozoloji

Tedaviye Dirençli Majör Depresif Bozukluk

SPRAVATO'nun tedaviye dirençli Majör Depresif Bozukluk için kullanımına ilişkin doz tavsiyeleri Tablo 1 ve Tablo 2'de (65 yaş ve üzeri yetişkinler) gösterilmektedir. Sürdürüm fazında, hastanın indüksiyon fazının sonunda aldığı doza devam edilmesi önerilmektedir. Doz düzenlemesi, bir önceki kullanılan dozun etkililiği ve tolere edilebilirliğine göre yapılmalıdır. Sürdürüm fazında, SPRAVATO dozu remisyonu/yanıtı devam ettirmek amacıyla hastaya özgü olarak en düşük frekansa indirilmelidir.

28 mg doz için 1 cihaz, 56 mg doz için 2 cihaz ve 84 mg için 3 cihaz olarak düşünülmelidir (bkz. kullanım kılavuzu).

Tablo 1: Tedaviye dirençli Majör Depresif Bozukluğu olan 65 yaş altı yetişkinlerde SPRAVATO için önerilen doz	
İndüksiyon fazı	Sürdürüm fazı
<p><u>1-4. haftalar:</u></p> <p><u>1. hafta:</u> Birinci doz: 56 mg İkinci doz: 56 mg veya 84 mg</p> <p><u>2. haftadan 4. haftaya:</u> Haftada iki kez 56 mg veya 84 mg</p>	<p><u>5-8. haftalar:</u> Haftada bir kez 56 mg veya 84 mg (Sürdürüm fazında, hastanın indüksiyon fazının sonunda aldığı doza devam edilmesi önerilmektedir).</p> <p><u>9. haftadan itibaren:</u> Hekim tarafından belirlendiği şekilde iki haftada bir ya da haftada bir 56 mg veya 84 mg. Remisyonu/yanıtı devam ettirmek için en düşük</p>

1-4. hafta indüksiyon fazında haftalık uygulanan iki doz arasında en az bir gün bırakılması önerilir.	doz ve en düşük doz sıklığı hastaya özgü belirlenir.
İlk 56 mg dozdan sonra, etkililik ve tolere edebilirliğe bağlı olarak ikinci doz 84 mg'a yükseltilebilir veya 56 mg'da kalabilir. Takiben indüksiyon aşamasının sonuna kadar, her klinik değerlendirmede etkililik ve tolere edilebilirliğe bağlı olarak sonraki dozlar 84 mg'a yükseltilebilir (önceki doz 56 mg ise), aynı kalabilir veya 56 mg'a (önceki doz 84 mg ise) düşürülebilir. Sürdürüm fazında tedaviye devam edilip edilmeyeceği kararı indüksiyon fazının sonunda tedavi yanıtı değerlendirilerek verilmelidir.	Tedaviye devam etme gerekliliği düzenli olarak yeniden incelenmelidir.

Tablo 2: Tedaviye dirençli Majör Depresif Bozukluğu olan 65 yaş ve üzeri yetişkinlerde SPRAVATO için önerilen doz

İndüksiyon fazı	Sürdürüm fazı
<p><u>1-4. haftalar:</u></p> <p><u>1. hafta:</u> Birinci doz: 28 mg İkinci doz: 28 mg veya 56 mg (tüm doz değişiklikleri 28 mg'lık artışlar halinde yapılmalıdır.)</p> <p><u>2. haftadan 4. haftaya:</u> Haftada iki kez 28 mg, 56 mg veya 84 mg (tüm doz değişiklikleri 28 mg'lık artışlar halinde yapılmalıdır.)</p> <p>1-4. hafta indüksiyon fazında haftalık uygulanan iki doz arasında en az bir gün bırakılması önerilir.</p>	<p><u>5-8. haftalar:</u> Haftada bir 28 mg, 56 mg veya 84 mg; tüm doz değişiklikleri 28 mg'lık artışlar halinde yapılmalıdır (Sürdürüm fazında, hastanın indüksiyon fazının sonunda aldığı doza devam edilmesi önerilmektedir).</p> <p><u>9. haftadan itibaren:</u> Hekim tarafından belirlendiği şekilde iki haftada bir ya da haftada bir 28 mg, 56 mg veya 84 mg; tüm doz değişiklikleri 28 mg'lık artışlar halinde yapılmalıdır. Remisyonu/yanıtı devam ettirmek için en düşük doz ve en düşük doz sıklığı hastaya özgü belirlenir.</p>
İlk 28 mg dozdan sonra, etkililik ve tolere edebilirliğe bağlı olarak ikinci doz 56 mg'a yükseltilebilir veya 28 mg'da kalabilir. Takiben indüksiyon aşamasının sonuna kadar, sonraki dozlar aynı kalabilir veya klinik yargıya göre etkililik ve tolere edilebilirliğe bağlı olarak 28 mg'lık artışlarla artırılabilir veya azaltılabilir.	Tedaviye devam etme gerekliliği düzenli olarak yeniden incelenmelidir.

Sürdürüm fazında tedaviye devam edilip edilmeyeceği kararı indüksiyon fazının sonunda tedavi yanıtı değerlendirilerek verilmelidir.	
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Depresyon belirtilerinde düzelme sağlandıktan sonra, tedaviye en az 6 ay süreyle devam edilmesi önerilir.

Majör Depresif Bozukluğa bağlı psikiyatrik acil durumun akut kısa süreli tedavisi

Yetişkin hastalar (<65 yaş) için önerilen SPRAVATO dozu 4 hafta boyunca haftada iki kez 84 mg'dır. Tolere edilebilirliğe göre 56 mg'a kadar doz azaltımı yapılmalıdır. SPRAVATO ile 4 haftalık tedaviden sonra, klinik karara göre oral antidepresan (AD) tedavisine devam edilmelidir.

Bu hastalarda SPRAVATO ile tedavi, kapsamlı klinik bakım planının bir parçası olmalıdır.

Uygulama öncesi yiyecek ve sıvı alımı ile ilgili tavsiyeler

SPRAVATO uygulamasından sonra bazı hastalar bulantı ve kusma yaşayabileceğinden, hastalara uygulama öncesi en az 2 saat boyunca bir şey yememeleri ve uygulama öncesi en az 30 dakika boyunca bir şey içmemeleri söylenmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Nazal kortikosteroid veya nazal dekonjestan

Dozlama gününde nazal kortikosteroid veya nazal dekonjestan uygulamasına ihtiyaç duyan hastalara, bu tıbbi ürünleri SPRAVATO uygulamasından önceki 1 saat içinde uygulamaları söylenmelidir.

Unutulan tedavi seansı/seansları

Tedavinin ilk 4 haftasında tedavi seans(lar)ını kaçıran hastalar mevcut doz programlarına devam etmelidir.

Tedaviye dirençli Majör Depresif Bozukluğu olan, idame fazı sırasında tedavi seans(lar)ını kaçıran ve depresyon semptomlarında kötüleşme olan hastalar için, klinik karara göre, önceki doz programına geri dönülmesi değerlendirilebilir (bkz. Tablo 1 ve 2).

Uygulama şekli:

SPRAVATO yalnızca nazal yoldan kullanıma yöneliktir. Burun sprej cihazı, iki sprej halinde (her burun deliği için bir) toplam 28 mg esketamin uygulayan bir cihazdır. Tıbbi ürün kaybını önlemek için, cihaz kullanım öncesi hazırlanmamalıdır. Bir sağlık çalışanının gözetimi altında, 1 cihaz (28 mg doz için) veya her cihazın kullanımını arasında 5 dakika olacak şekilde 2 cihaz (56 mg doz için) ya da 3 cihaz (84 mg doz için) kullanılarak hasta tarafından uygulamaya yöneliktir.

Uygulama sonrası hapşırma

Uygulamadan hemen sonra hapşırma meydana gelirse, yeni bir cihaz **kullanılmamalıdır**.

Ardışık 2 sprej için aynı burun deliğinin kullanılması

Uygulama aynı burun deliğinde gerçekleştirilirse, yeni bir cihaz kullanılmamalıdır.

SPRAVATO tedavisinin yavaş yavaş azaltılarak sonlandırılması gerekli değildir; klinik çalışmalara ait veriler temel alındığında, yoksunluk belirtileri riski düşüktür.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği

Hafif ila şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar için doz ayarı gerekli değildir. Diyaliz hastaları araştırılmamıştır.

Karaciğer yetmezliği

Hafif (Child Pugh sınıf A) veya orta şiddetli (Child Pugh sınıf B) karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarı gerekli değildir. Bununla birlikte, orta şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda 84 mg olan maksimum doz dikkatle kullanılmalıdır.

SPRAVATO, şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh sınıf C) olan hastalarda araştırılmamıştır. Bu popülasyonda kullanılması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon

SPRAVATO'nun, 17 yaş ve altındaki pediyatrik hastalarda güvenlilik ve etkililiği gösterilmemiştir. Bu konuda veri bulunmamaktadır. SPRAVATO'nun, 7 yaş altındaki çocuklarda ilgili kullanımı bulunmamaktadır.

Yaşlılar (65 yaş ve üzeri)

Tedaviye dirençli Majör Depresif Bozukluğu olan yaşlı hastalarda, ilk SPRAVATO dozu 28 mg'dır (1. gün, başlangıç dozu, bkz. Tablo 2). Sonraki doz artışları, etkililik ve tolere edilebilirliğe dayanarak 56 mg veya 84 mg'a kadar 28 mg'lık artışlar halinde yapılmalıdır.

SPRAVATO, Majör Depresif Bozukluğa bağlı psikiyatrik acil durumun akut kısa süreli tedavisi olarak yaşlı hastalarda çalışılmamıştır.

Tedaviye Dirençli Majör Depresif Bozukluğu olan Japon ve Çinli hastalar

Japon ve Çinli hastalarda SPRAVATO'nun etkinliği araştırılmış, ancak kanıtlanmamıştır (bkz. Bölüm 5.1).

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye, ketamine veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.
- Kan basıncı veya kafa içi basıncındaki bir artışın ciddi risk teşkil ettiği hastalar (bkz. Bölüm 4.8):
 - Anevrizmal vasküler hastalığı (intrakraniyal, torasik veya abdominal aorta ya da periferik arteriyel damarlar dahil) olan kişiler.
 - İntraserebral hemoraji öyküsü olan hastalar.
 - Miyokard enfarktüsü (MI) de dahil yakın tarihli (6 hafta içerisinde) kardiyovasküler olay.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Uyarılar:

Antidepresan ilaçların çocuklar ve 24 yaşına kadar olan gençlerdeki kullanımlarının, intihar düşünce ya da davranışlarını artırma olasılığı bulunmaktadır. Bu nedenle özellikle tedavinin başlangıcı ve ilk aylarda ilaç dozunun artırılma/azaltılma ya da kesilme dönemlerinde hastanın gösterebileceği huzursuzluk, aşırı hareketlilik gibi beklenmedik davranış değişiklikleri ya da intihar olasılığı gibi nedenlerle hastanın gerek ailesi gerekse tedavi edicilerce yakinen izlenmesi gereklidir.

İntihar/intihar düşünceleri veya klinik kötüleşme

SPRAVATO'nun intiharı önlemedeki veya intihar düşüncesi veya davranışını azaltmadaki etkililiği gösterilmemiştir (bkz. Bölüm 5.1). SPRAVATO kullanımı, klinik olarak gerekliyse, hastalarda ilk SPRAVATO dozundan sonra iyileşme görülse bile hastaneye yatış ihtiyacını ortadan kaldırmaz.

Özellikle tedavinin erken evrelerinde ve doz değişikliklerinin ardından, tedaviye ek olarak yüksek risk taşıyanlar başta olmak üzere hastalar yakın gözetim altında tutulmalıdır. Hastalar (ve hastaların bakım verenleri) klinik kötüleşme, intihar davranışı veya düşünceleri ve olağan dışı davranış değişikliklerini izlemeleri ve belirtilerin mevcut olması durumunda derhal tıbbi yardım almaları gerektiğine dair uyarılmalıdır.

Depresyon, intihar düşünceleri, kendine zarar verme ve intihar (intihar ilişkili olaylar) riskinde bir artış ile ilişkilidir. Bu risk, anlamlı remisyon meydana gelinceye dek devam eder, bu nedenle hastalar yakından izlenmelidir. İntihar riskinin iyileşmenin erken evrelerinde artış göstermesi, genelde karşılaşılan bir klinik deneyimdir.

İntihar ilişkili olaylar geçmişine sahip veya tedaviye başlanmadan önce anlamlı derecede intihar düşünceleri sergileyen hastaların daha büyük bir intihar düşüncesi veya intihar girişimi riski taşıdığı bilindiğinden, bu hastalar tedavi boyunca dikkatle izlenmelidir.

Nöropsikiyatrik ve motor bozukluklar

Klinik araştırmalarda, SPRAVATO'nun somnolans, sedasyon, dissosiyatif belirtiler, algı bozuklukları, baş dönmesi, vertigo ve anksiyeteye sebep olduğu rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bu etkiler dikkat, yargı, düşünme, tepki hızı ve motor becerileri bozabilir. Her bir tedavi seansında, hastalar klinik karara göre ne zaman stabil kabul edileceklerini değerlendirmek üzere bir sağlık çalışanının gözetimi altında takip edilmelidir (bkz. Bölüm 4.7).

Solunum depresyonu

Anestezi olarak kullanılan esketamin veya ketaminin yüksek dozlarda hızlı intravenöz enjeksiyonundan sonra solunum depresyonu meydana gelebilir. Esketamin burun sprey (SPRAVATO) ile klinik çalışmalarda solunum depresyonu olgusu gözlenmemiştir; nadiren derin sedasyon vakaları bildirilmiştir. SPRAVATO'nun MSS depresanlarıyla birlikte kullanılması sedasyon riskini artırabilir (bkz. Bölüm 4.5). Pazarlama sonrası kullanım sırasında, SPRAVATO'nun MSS depresanları ile kombinasyon halinde kullanımıyla veya obezite, anksiyete, kardiyovasküler ve solunum rahatsızlıkları gibi komorbiditeleri olan hastalarda nadiren solunum

depresyonu vakaları gözlenmiştir. Bu olaylar doğası gereği geçici olmuştur ve sözel/dokunsal stimülasyon veya ilave oksijen sonrasında düzelmiştir. Sedasyon ve solunum depresyonu için yakın izlem gereklidir.

Kan basıncı üzerindeki etki

SPRAVATO, sistolik ve/veya diyastolik kan basıncında, tıbbi ürünün uygulanmasından yaklaşık 40 dakika sonra pik noktaya ulaşan ve yaklaşık 1-2 saat süren geçici artışlara neden olabilir (bkz. Bölüm 4.8). Tedavi seansından sonra önemli ölçüde kan basıncı artışı meydana gelebilir. SPRAVATO, kan basıncı veya kafa içi basıncındaki bir artışın ciddi risk teşkil ettiği hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). SPRAVATO reçete edilmeden önce, kardiyovasküler ve serebrovasküler rahatsızlıkları olan hastalar SPRAVATO'nun potansiyel yararlarının ilgili risklerden ağır basıp basmadığının belirlenmesi için dikkatle değerlendirilmelidir.

Doz uygulaması öncesi kan basıncının yükseldiği belirlenen hastalarda (genel kural olarak: <65 yaş hastalar için >140/90 mmHg ve ≥65 yaş hastalar için >150/90 mmHg), SPRAVATO ile tedaviye başlanmadan önce kan basıncını azaltmak için yaşam tarzı ve/veya farmakolojik tedavilerin belirlenmesi uygun olacaktır. SPRAVATO uygulaması öncesi kan basıncının yükselmesi durumunda SPRAVATO tedavisini erteleme kararı, bireysel olarak hastalardaki yarar ve risk dengesi göz önünde tutularak verilmelidir.

Doz uygulamasından sonra kan basıncı izlenmelidir. Kan basıncı dozdan yaklaşık 40 dakika sonra ve sonrasında, değerler düşene kadar klinik olarak gerekli oldukça ölçülmelidir. Eğer kan basıncı uzun bir süre yüksek olmaya devam ederse, derhal kan basıncı yönetiminde deneyimli pratisyenlerden yardım alınmalıdır. Hipertansif kriz belirtileri sergileyen hastalar derhal acil bakıma sevk edilmelidir.

Kardiyovasküler veya solunum bakımından durumu klinik açıdan anlamlı veya değişken olan hastalar

Kardiyovasküler veya solunum bakımından durumu klinik açıdan anlamlı veya değişken olan hastalarda, ancak yarar riskten fazlaysa SPRAVATO ile tedaviye başlanmalıdır. Bu hastalarda SPRAVATO, uygun resüsitasyon ekipmanı ve kardiyopulmoner resüsitasyon (kalp masajı) eğitimi almış sağlık çalışanlarının bulunduğu bir ortamda uygulanmalıdır. Değerlendirilmesi gereken durumlar aşağıdakileri içerebilir, fakat bunlarla sınırlı değildir:

- KOAH dahil anlamlı pulmoner yetmezlik;
- Morbid obezite ile birlikte uyku apnesi (BKİ≥35);
- Hemodinamik instabiliteye yol açan kontrolsüz bradiaritmi ya da taşiaritmileri olan hastalar;
- MI öyküsüne sahip hastalar. Bu hastalar doz uygulamasından önce klinik açıdan stabil olmalı ve kardiyak belirti sergilememelidir.
- Hemodinamik açıdan anlamlı valvüler kalp hastalığı ya da kalp yetmezliği (NYHA Sınıf III-IV).

İlaç suistimali, bağımlılığı, yoksunluğu

İlaç suistimali veya bağımlılığı öyküsü olan kişiler, SPRAVATO'nun suistimali ve kötüye kullanımı için daha yüksek risk taşıyabilir. SPRAVATO'yu reçete etmeden önce, her bir hastanın suistimal ve kötüye kullanım riski değerlendirilmeli ve esketamin kullanan hastalar tedavi aldıkları

süre boyunca ilaç arama davranışı da dahil olmak üzere suistimal ve kötüye kullanım davranışları ya da durumlarının gelişimi yönünden izlenmelidir.

Uzun süreli ketamin kullanımı ile bağımlılık ve tolerans rapor edilmiştir. Ketamine bağımlı kişilerde, ketamin tedavisinin sonlandırılmasıyla kriz, anksiyete, titreme, terleme ve palpasyon ile karakterize yoksunluk belirtileri bildirilmiştir.

Arketamin ve esketaminin rasemik karışımı olan ketamin, suistimal edildiği rapor edilen bir tıbbi üründür. SPRAVATO'nun suistimal, kötüye kullanım ve başkasına verilme potansiyeli, bir sağlık çalışanının doğrudan gözetimi altında uygulanmasıyla minimuma indirilmektedir. SPRAVATO esketamin içerir ve suistimal ve başkasına verme durumlarına maruz kalabilir.

Diğer risk taşıyan popülasyonlar

SPRAVATO, aşağıda belirtilen hastalıklara sahip hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Bu hastalar, SPRAVATO reçete edilmeden önce dikkatle değerlendirilmeli ve ancak yararın riskten ağır basması durumunda tedaviye başlanmalıdır:

- Psikoz varlığı veya öyküsü
- Mani veya bipolar bozukluk varlığı ya da öyküsünün varlığı
- Yeterli şekilde tedavi edilmeyen hipertiroidizm
- Beyin yaralanması, hipertansif ensefalopati, ventriküler şantlar ile intratekal tedavi veya intrakraniyal basınç artışı ile ilişkili başka bir hastalık öyküsü.

Yaşlılar (65 yaş ve üzeri)

SPRAVATO ile tedavi gören yaşlı hastalar harekete geçtiklerinde düşme riskleri daha fazla olabileceğinden, bu hastalar dikkatle izlenmelidir.

Şiddetli karaciğer yetmezliği

Beklenen maruziyet artışı ve klinik deneyimsizlik nedeniyle, Child Pugh sınıf C (şiddetli) karaciğer yetmezliği olan hastalarda SPRAVATO önerilmemektedir.

Kronik ketamin kullanımı ile hepatotoksisite rapor edilmiş olduğundan, uzun dönemli SPRAVATO kullanımına bağlı bu tür bir etki potansiyeli dışlanamaz.

İdrar yolu belirtileri

SPRAVATO kullanımı ile idrar yolu ve mesane ile ilgili belirtiler rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Tedavi süresince idrar yolu ve mesane ile ilgili belirtilerin izlenmesi ve belirtiler kalıcı olmaya devam ederse uygun sağlık mesleği mensubuna danışılması önerilmektedir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

SPRAVATO'nun MSS depresanları (benzodiazepinler, opioidler, alkol gibi) ile eş zamanlı kullanımı sedasyonu artırabilir, bu nedenle yakından izlenmelidir.

SPRAVATO ile psikostimülanlar (amfetaminler, metilfenidat, modafinil, armodafinil gibi) veya kan basıncını artıracak diğer tıbbi ürünler (örn. ksantin türevleri, ergometrin, tiroit hormonları,

vazopressin ya da tranilkipromin, selegilin, fenelzin gibi MAO inhibitörleri) birlikte kullanılırken, kan basıncı yakından izlenmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlarda ilaç-ilaç etkileşimleri için herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonlarda ilaç-ilaç etkileşimleri için herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Gebelik sırasında ve doğum kontrolü kullanmayan çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlarda SPRAVATO'nun kullanılması önerilmemektedir.

Gebelik dönemi

SPRAVATO'nun gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvan çalışmaları, arketamin ve esketamin'in rasemik karışımı olan ketaminin, fetüs gelişiminde nörotoksisiteyi indüklediğini göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). Esketamin ile benzer bir risk göz ardı edilemez. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Kadın hastanın SPRAVATO ile tedavi sırasında gebe kalması durumunda, tedavi sonlandırılmalı ve hasta fetüse yönelik potansiyel risk ve klinik/terapötik seçenekler hakkında mümkün olan en kısa sürede bilgilendirilmelidir. SPRAVATO, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Esketaminin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvanlardaki veriler, esketaminin süte geçtiğini göstermiştir. Anne sütüyle beslenen bebeklere yönelik bir risk dışlanamaz. Emzirmenin çocuk için yararı ve tedavinin kadın için yararı dikkate alınarak, emzirmenin bırakılması ya da SPRAVATO tedavisinin sonlandırılması/tedaviden kaçınılması yönünde bir karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvan çalışmaları, fertilite ve üreme yeteneğinin esketamin tarafından olumsuz yönde etkilenmediğini göstermiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

SPRAVATO, araç ve makine kullanımı üzerinde büyük bir etkiye sahiptir. Klinik çalışmalarda, SPRAVATO'nun somnolans, sedasyon, dissosiyatif belirtiler, algı bozuklukları, baş dönmesi, vertigo ve anksiyeteye sebep olduğu rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). SPRAVATO uygulamasından önce, hastalara tedavinin ertesi günü dinlendirici bir uykudan sonrasına kadar

araç veya makine kullanımı gibi tam mental uyanıklık ve motor koordinasyonu gerektiren potansiyel olarak tehlikeli olabilecek aktivitelerden kaçınması söylenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

SPRAVATO ile tedavi edilen hastalarda en yaygın olarak gözlenen advers reaksiyonlar baş dönmesi (%31), dissosiyasyon (%27), bulantı (%27), baş ağrısı (%23), somnolans (% 18), disguzi (%18), vertigo (% 16), hipoestezi (%11), kusma (% 11) ve kan basıncı artışı (% 10) olmuştur.

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Esketamin ile rapor edilen advers reaksiyonlar, Tablo 3'te listelenmektedir. Belirlenmiş sistem organ sınıfları içerisinde, advers reaksiyonlar sıklık başlıkları altında aşağıdaki düzene göre tanımlanmıştır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın değil ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 3: Advers reaksiyonların listesi

Sistem Organ Sınıfı	Advers İlaç Reaksiyonu			
	Sıklık			
	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek
Psikiyatrik hastalıklar	dissosiyasyon	anksiyete, öforik duygudurum, konfüzyonel durum, derealizasyon, irritabilite, görsel halüsinasyon dahil halüsinasyon, ajitasyon, illüzyon, panik atak, zaman algısında değişiklik	psikomotor gerileme, duygusal rahatsızlık, disfori	
Sinir sistemi hastalıkları	baş dönmesi, baş ağrısı, somnolans, disguzi, hipoestezi	parestezi, sedasyon, titreme, mental bozukluk, letarji, dizartri, dikkat bozukluğu	nistagmus, psikomotor hiperaktivite	
Göz hastalıkları		bulanık görme		
Kulak ve iç kulak bozuklukları	vertigo	tinnitus, hiperakuzi		
Kardiyak hastalıklar		taşikardi		
Vasküler hastalıklar		hipertansiyon		

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar		burunda rahatsızlık, boğaz tahrişi, orofaringeal ağrı, kabuklanmayı da içeren burun kuruluğu, burun kaşınması		solunum depresyonu
Gastrointestinal hastalıklar	bulantı, kusma	oral hipoestezi, ağız kuruluğu	aşırı tükürük salgısı	
Deri ve deri altı dokusu hastalıkları		hiperhidroz	soğuk ter	
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları		pollakiüri, dizüri, idrara çıkma aciliyeti		
Genel hastalıklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		anormal hissetme, sarhoşluk hissi, asteni, ağlama, vücut ısısında değişiklik hissi	yürüme güçlüğü	
Araştırmalar	kan basıncı artışı			

Seçilen advers reaksiyonların tanımı

Dissosiyasyon

Esketaminin en yaygın psikolojik etkilerinden biri dissosiyasyon (%27) olmuştur. Diğer ilişkili terimler derealizasyon (%2,2), depersonalizasyon (%2,2), illüzyonlar (%1,3) ve zaman algısında bozukluğu (%1,2) içermiştir. Bu advers reaksiyonlar, geçici ve kendi kendine sınırlı olarak bildirilmiş ve dozlama gününde meydana gelmiştir. Dissosiyasyon, çalışmalar genelinde %4'ten düşük insidansla şiddetli olarak bildirilmiştir. Dissosiyasyon belirtileri, tipik olarak dozdan 1,5 saat sonra düzelmiş ve belirtilerin şiddeti tekrarlı tedavilerle zaman içinde azalma eğilimi göstermiştir.

Sedasyon/somnolans/solunum depresyonu

Klinik çalışmalarda, sedasyon (%9,3) ve somnolans (%18,2) advers reaksiyonları, ağırlıklı olarak hafif veya orta şiddetli olmuş, dozlama gününde meydana gelmiş ve aynı gün kendiliğinden düzelmiştir. Sedatif etkiler tipik olarak dozdan 1,5 saat sonra ortadan kaybolmuştur. Somnolans oranları, uzun süreli tedavi boyunca zaman içinde nispeten stabil olmuştur. Sedasyon durumunda, solunum sıkıntısı belirtileri gözlenmemiş ve hemodinamik parametreler (yaşamsal bulgular ve oksijen saturasyonu dahil) normal aralıklar dahilinde kalmıştır. Pazarlama sonrası kullanım sırasında, nadiren solunum depresyonu vakaları gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Kan basıncındaki değişiklikler

Tedaviye dirençli Majör Depresif Bozukluk için yapılan klinik çalışmalarda, SPRAVATO + oral antidepresanlar alan hastalarda zaman içinde sistolik ve diyastolik kan basıncında (SKB ve DKB) meydana gelen artışlar, dozdan 40 dakika sonra SKB'de yaklaşık 7 ila 9 mmHg ve DKB'de 4 ila 6 mmHg; dozdan 1,5 saat sonra ise SKB'de 2 ila 5 mmHg ve DKB'de 1 ila 3 mmHg olmuştur (bkz. Bölüm 4.4). Esketamin + oral antidepresan alan hastalarda, belirgin derecede anormal kan

basıncı yüksekliklerinin sıklığı SBP (≥ 40 mmHg artış) için %8 (<65 yaş) ila %17 (≥ 65 yaş) ve DBP (≥ 25 mmHg artış) için %13 (<65 yaş) ila %14 (≥ 65 yaş) arasında değişmiştir. SBP artışı (≥ 180 mmHg) insidansı %3 ve DBP artışı (≥ 110 mmHg) insidansı %4 olmuştur.

Bilişsel ve hafıza bozukluğu

Uzun süreli ketamin kullanımı veya ilaç suistimali ile bilişsel ve hafıza bozukluğu bildirilmiştir. Bu etkiler, zaman içinde artış göstermemiş ve ketamin tedavisinin sonlandırılmasıyla eskiye dönmüştür. Uzun dönemli klinik çalışmalarda, esketamin burun spreyin bilişsel fonksiyon üzerindeki etkisi zaman içinde değerlendirilmiş ve performans stabil kalmıştır.

İdrar yolu belirtileri

Yüksek dozlarda günlük ve uzun dönemli ketamin kullanımı ile interstisyel sistit vakaları bildirilmiştir. Esketamin klinik çalışmalarında interstisyel sistit olgularına rastlanmamış; fakat plasebo ile tedavi gören hastalara kıyasla esketamin ile tedavi gören hastalarda alt idrar yolu belirtileri (pollakiüri, dizüri, idrar aciliyeti, noktüri ve sistit) daha yüksek bir oranda gözlenmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr, e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

SPRAVATO'nun hasta tarafından aşırı dozda alınma potansiyeli, ürünün tasarımı ve uygulamanın bir sağlık çalışanının gözetimi altında gerçekleştirilmesiyle minimuma indirilmektedir (bkz. Bölüm 4.2).

Belirtiler

Sağlıklı gönüllülerde test edilen maksimum tek esketamin burun sprey dozu 112 mg olup toksisite bulgusu ve/veya advers klinik sonuçlarla ilişkili olmamıştır. Ancak, önerilen doz aralığına kıyasla 112 mg esketamin burun sprey dozu, baş dönmesi, hiperhidroz, somnolans, hipoestezi, anormal hissetme, bulantı ve kusma gibi advers reaksiyonların daha yüksek oranlarıyla ilişkili olmuştur.

Normal anestetik dozun 25 misli dozda verilen ketamin ile sahip olunan deneyimlere dayanılarak bu dozda yaşamı tehdit edici belirtiler beklenmektedir. Klinik belirtiler konvülsiyonlar, kardiyak aritmiler ve solunum arresti olarak tanımlanmıştır. Esketaminin benzer bir supratherapötik dozunun intranazal yoldan uygulanması olanaklı görünmemektedir.

Yönetim

Esketamin doz aşımı için spesifik bir antidot yoktur. Doz aşımı durumunda, çoklu tıbbi ürün katılım olasılığı düşünülmelidir. SPRAVATO doz aşımı, klinik belirtilerin tedavisi ve gerekli izlem ile kontrol altına alınmalıdır. Yakın gözetim ve izlem, hasta iyileşinceye kadar devam etmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sinir sistemi; Psikoanaleptikler; Antidepresanlar; Diğer antidepresanlar
ATC kodu: N06AX27

Etki mekanizması

Esketamin, rasemik ketaminin S-enantiomeridir.

Bir iyonotropik glutamat reseptörü olan *N*-metil-*D*-aspartat (NMDA) reseptörünün nonselektif, nonkompetitif bir antagonistidir. NMDA reseptör antagonizmi aracılığıyla esketaminin glutamat salımında geçici bir artışa neden olarak, α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolpropionik asit reseptörü (AMPA) stimülasyonunda artışlara ve daha sonra sinaptik fonksiyonun duygudurum ve duygusal davranışın düzenlenmesinde rol oynayan bu beyin bölgelerinde onarılmasına katkıda bulunabilecek nörotrofik sinyal iletiminde artışlara yol açtığını ileri sürmektedir. Ödül ve motivasyonla ilgili beyin bölgelerinde dopaminerjik nörotransmisyonun onarılması ve anhedoni ile ilgili beyin bölgelerinde stimülasyonun azaltılması hızlı yanıtı açabilir.

Farmakodinamik etkiler

Suistimal potansiyeli

Keyif amaçlı çoklu uyuşturucu kullanıcılarında (n=41) yürütülen bir suistimal potansiyeli çalışmasında, esketamin burun spreyin (84 mg ve 112 mg) ve pozitif kontrol ilacı intravenöz ketaminin (40 dakika boyunca infüzyon yoluyla verilen 0,5 mg/kg) tek dozları, öznel “ilacı sevme” değerlendirmeleri ve diğer öznel ilaç etkisi ölçümlerinde plaseboya kıyasla anlamlı derecede daha yüksek puanlara neden olmuştur.

Klinik etkililik ve güvenlilik

SPRAVATO burun spreyin etkililik ve güvenliliği, majör depresif bozukluk için DSM-5 kriterlerini karşılayan ve mevcut majör depresyon atağında yeterli dozaj ve sürede uygulanan en az iki oral antidepresan (AD) tedavisine yanıt vermeyen tedaviye dirençli depresyonlu (TDD) yetişkin hastalarda (18-86 yaş) yürütülen beş Faz 3 klinik çalışmada araştırılmıştır. 1.833 yetişkin hasta çalışmaya kaydedilmiş ve bunların 1.601'i SPRAVATO'ya maruz kalmıştır.

SPRAVATO burun spreyinin etkililiği ve güvenliği, Mini Uluslararası Nöropsikiyatrik Görüşme (MINI) sorularına olumlu yanıt veren orta ila şiddetli MDB'li (majör depresif bozukluk) (MADRS toplam puanı >28) yetişkin hastalarda (18 ila 64 yaş) yapılan iki Faz 3 klinik çalışmada araştırılmıştır: B3 (“[Bir anlığına bile olsa] kendinize zarar vermeyi, incitmeyi ya da yaralamayı düşünüyor musunuz: en azından bunun sonucunda ölebileceğinize dair bir niyet ya da farkındalıkla; ya da intiharı [yani, kendinizi öldürmeyi] düşünüyor musunuz?”) ve B10 (“Son 24 saat içinde kendinizi öldürme düşüncelerine göre hareket etmeye niyetli misiniz?”). 227'si SPRAVATO'ya maruz kalan 456 yetişkin hasta kaydedilmiştir.

Tedaviye dirençli depresyon – Kısa dönemli çalışmalar

SPRAVATO, TDD'li hastalarda yapılan üç kısa dönemli (4 haftalık) randomize, çift kör, aktif kontrollü Faz 3 çalışmada değerlendirilmiştir. TRANSFORM-1 (TRD3001) ve TRANSFORM-2

(TRD3002) çalışmaları yetişkinlerde (18 ila < 65 yaş) ve TRANSFORM-3 (TRD3005) çalışması 65 yaş ve üzeri hastalarda gerçekleştirilmiştir. TRD3001 ve TRD3002 çalışmalarındaki hastalarda 1. gün tedaviye SPRAVATO 56 mg + yeni başlanan günlük oral AD kombinasyonu ya da yeni başlanan günlük oral AD + plasebo burun sprej kombinasyonu ile başlanmıştır. Daha sonra SPRAVATO dozajları, 4 haftalık çift kör indüksiyon fazı boyunca haftada iki kez uygulanan 56 mg dozunda devam ettirilmiş ya da 84 mg'a ya da eşdeğer plasebo burun sprej titre edilmiştir. 56 mg veya 84 mg SPRAVATO dozları, TRD3001 çalışmasında sabit ve TRD3002 çalışmasında esneklik. TRD3005 çalışmasında, hastaların (65 yaş ve üzeri) tedavisine SPRAVATO 28 mg + yeni başlanan günlük oral AD kombinasyonu ya da yeni başlanan günlük oral AD + plasebo burun sprej kombinasyonu ile başlanmıştır (1. gün). SPRAVATO dozları, 4 haftalık çift kör indüksiyon fazı boyunca haftada iki kez uygulanan 56 mg ya da 84 mg'a veya eşdeğer plasebo burun sprej titre edilmiştir. TRD3002 ve TRD3005 esnek doz çalışmalarında, SPRAVATO dozunun artışı klinik karara göre yapılmış ve tolere edilebilirliğe göre azaltılabilmektedir. Yeni başlanan açık etiketli oral AD (SNRI: duloksetin, uzatılmış salımlı venlafaksin; SSRI: essitalopram, sertralin) tedavisine tüm çalışmalarda 1. gün başlanmıştır. Yeni başlanan oral AD seçimi, hastanın önceki tedavi geçmişiyle dayanılarak araştırmacı tarafından belirlenmiştir. Tüm kısa dönemli çalışmalarda, birincil etkililik sonlanım noktası MADRS toplam skorunda başlangıçtan 28. güne kadar meydana gelen değişimdir.

TRD3002, TRD3001 ve TRD3005 çalışmalarındaki hastaların başlangıçtaki demografik ve hastalık özellikleri Tablo 4'te sunulmaktadır.

Tablo 4: TRD3002, TRD3001 ve TRD3005 için başlangıçtaki demografik özellikler (tam analiz setleri)			
	TRD3002 Çalışması (N=223)	TRD3001 Çalışması (N=342)	TRD3005 Çalışması (N=137)
Yaş, yıl			
Medyan (Aralık)	47 (19; 64)	47 (18; 64)	69 (65; 86)
Cinsiyet, n (%)			
Erkek	85 (%38,1)	101 (%29,5)	52 (%38)
Kadın	138 (%61,9)	241 (%70,5)	85 (%62)
İrk, n (%)			
Beyaz	208 (%93,3)	262 (%76,6)	130 (%94,9)
Siyah veya Afrikalı Amerikalı	11 (%4,9)	19 (%5,6)	--
Yanıt elde edilmeyen daha önceki oral antidepresanlar (antidepresan tedavi başarısızlığı)			
Spesifik antidepresan sayısı, n (%)			
2	136 (%61)	167 (%48,8)	68 (%49,6)
3 veya daha fazla	82 (%36,8)	167 (%48,8)	58 (%42,3)
Randomizasyonda yeni başlanan oral antidepresan ilaç, n (%)			
SNRI	152 (%68,2)	196 (%57,3)	61 (%44,5)
SSRI	71 (%31,8)	146 (%42,7)	76 (%55,5)

Çalışmadan ayrılan (herhangi bir nedenle), n/N (%)	30/227 (%13,2)	31/346 (%9)	16/138 (%11,6)
----------------------------------------------------------	----------------	-------------	----------------

TRD3002 esnek doz çalışmasında, 28. günde, SPRAVATO'ya randomize hastaların %67'si 84 mg almıştır. TRD3002 çalışmasında esketamin + yeni başlanan oral AD kombinasyonu, yeni başlanan bir oral AD (SNRI: duloksetin, uzatılmış salımlı venlafaksin; SSRI: essitalopram, sertralin) + plasebo burun sprey kombinasyonuna kıyasla klinik olarak anlamlı ve istatistiksel üstünlük sergilemiş (Tablo 5) ve dozdan 24 saat sonra gibi erken bir sürede belirtilerde azalma gözlenmiştir.

TRD3001 çalışmasında, yeni başlanan bir oral AD (SNRI: duloksetin, uzatılmış salımlı venlafaksin; SSRI: essitalopram, sertralin) + plasebo burun sprey kombinasyonuna kıyasla SPRAVATO + yeni başlanan oral AD kombinasyonu lehine, 4 haftalık indüksiyon fazının sonunda MADRS toplam puanlarında başlangıca göre meydana gelen değişimde klinik olarak anlamlı tedavi etkisi gözlenmiştir (Tablo 5). TRD3001 çalışmasında, SPRAVATO 84 mg + oral AD grubu için tedavi etkisi oral AD + plasebo grubuna kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı olmamıştır.

TRD3005 çalışmasında, 28. günde, SPRAVATO'ya randomize hastaların %64'ü 84 mg, %25'i 56 mg ve %10'u 28 mg alıyordu. TRD3005 çalışmasında, yeni başlanan bir oral AD (SNRI: duloksetin, uzatılmış salımlı venlafaksin; SSRI: essitalopram, sertralin) + plasebo burun sprey kombinasyonuna kıyasla SPRAVATO + yeni başlanan oral AD için 4 haftalık indüksiyon fazının sonunda MADRS toplam puanlarında başlangıca göre meydana gelen değişimde klinik açıdan anlamlı, fakat istatistiksel olarak önemli olmayan bir tedavi etkisi gözlenmiştir (Tablo 5). Alt grup analizleri, 75 yaş üzeri popülasyonda sınırlı etkililiği ileri sürmektedir.

Tablo 5: 4 haftalık klinik araştırmalarda MADRS toplam puanında meydana gelen değişim için primer etkililik sonuçları (ANCOVA BOCF*)					
Çalışma no.	Tedavi grubu[§]	Hasta sayısı	Ortalama başlangıç puanı (SD)	Başlangıçtan 4. haftanın sonuna kadar meydana gelen LS ortalama değişimi (SE)	LS ortalama farkı (%95 GA)[†]
TRD3001	SPRAVATO 56 mg + oral AD	115	37,4 (4,8)	-18,9 (1,3)	-4,3 (-7,8, -0,8) [#]

	SPRAVATO 84 mg + oral AD	114	37,8 (5,6)	-16,2 (1,3)	-1,2 (-4,7, 2,3) [#]
	Oral AD + plasebo burun sprey	113	37,5 (6,2)	-14,7 (1,3)	
TRD3002	SPRAVATO (56 mg veya 84 mg) + oral AD	114	37,0 (5,7)	-17,7 (1,3)	-3,5 (-6,7, -0,3) [‡]
	Oral AD + plasebo burun sprey	109	37,3 (5,7)	-14,3 (1,4)	
TRD3005 (≥65 yaş)	SPRAVATO (28 mg, 56 mg veya 84 mg) + oral AD	72	35,5 (5,9)	-10,1 (1,7)	-2,9 (-6,5, -0,6) [#]
	Oral AD + plasebo burun sprey	65	34,8 (6,4)	-6,8 (1,7)	

SD = standart sapma; SE = standart hata; LS Ortalaması = en küçük kareler ortalaması; GA = güven aralığı; AD = antidepresan

* İleriye Taşınan Temel Gözlem kullanılarak ANCOVA analizi: tedaviyi bırakan bir hasta için, depresyon seviyesinin başlangıç seviyesine döndüğü varsayılır (yani depresyon seviyesi, tedaviye başlamadan önceki ile aynıdır).

[§]Nazal yoldan uygulanan esketamin veya plasebo; oral AD = yeni başlanan bir AD (SNRI: duloksetin, uzatılmış salımlı venlafaksin; SSRI: essitalopram, sertralin)

[†]En küçük kareler ortalama değişiminde başlangıca göre meydana gelen fark (SPRAVATO + oral AD eksi Oral AD + plasebo burun sprey)

[‡]Oral AD + plasebo burun spreyden istatistiksel olarak anlamlı derecede üstün olan tedavi grubu

[#]Medyan yansız tahmin (Oral AD + plasebo burun spreye olan farkın ağırlıklı LS ortalamalar kombinasyonu) ve %95 esnek güven aralığı

Yanıt ve remisyon oranları

Yanıt, MADRS toplam puanında indüksiyon fazının başlangıcına göre meydana gelen \geq %50 azalma olarak tanımlanmıştır. MADRS toplam puanında başlangıca göre meydana gelen azalmaya dayanarak, TRD3001, TRD3002 ve TRD3005 çalışmalarında SPRAVATO + oral AD tedavisine yanıt sergileyen hastaların oranı, 4 haftalık çift kör indüksiyon fazı boyunca oral AD + plasebo burun spreye göre daha yüksek olmuştur (Tablo 6).

Remisyon, MADRS toplam puanının \leq 12 olması olarak tanımlanmıştır. Üç çalışmanın tümünde, oral AD + plasebo burun spreyi kombinasyonuna kıyasla SPRAVATO + oral AD kombinasyonu ile tedavi edilen hastaların daha büyük bir bölümü 4 haftalık çift kör indüksiyon fazının sonunda remisyondaydı (Tablo 6).

Tablo 6: BOCF verilerine göre 4 haftalık klinik çalışmalarda yanıt ve remisyon oranları*							
Çalışma No.	Tedavi grubu [§]	Hasta sayısı (%)					
		Yanıt oranı [†]					Remisyon oranı [‡]
		24 saat	1. Hafta	2. Hafta	3. Hafta	4. Hafta	4. Hafta
TRD3001	SPRAVATO 56 mg + oral AD	20 (%17,4)	21 (%18,3)	29 (%25,2)	52 (%45,2)	61 (%53)	40 (%34,8)
	SPRAVATO 84 mg + oral AD	17 (%14,9) [#]	16 (%14)	25 (%21,9)	33 (%28,9)	52 (%45,6)	38 (%33,3)
	Oral AD + plasebo burun sprey	8 (%7,1)	5 (%4,4)	15 (%13,3)	25 (%22,1)	42 (%37,2)	33 (%29,2)
TRD3002	SPRAVATO 56 mg veya 84 mg + oral AD	18 (%15,8)	15 (%13,2)	29 (%25,4)	54 (%47,4)	70 (%61,4)	53 (%46,5)
	Oral AD + plasebo burun sprey	11 (%10,1)	13 (%11,9)	23 (%21,1)	35 (%32,1)	52 (%47,7)	31 (%28,4)
TRD3005 (≥ 65 yaş)	SPRAVATO 28 mg, 56 mg veya 84 mg + oral AD	NA	4 (%5,6)	4 (%5,6)	9 (%12,5)	17 (%23,6)	11 (%15,3)
	Oral AD + plasebo burun sprey	NA	3 (%4,6)	8 (%12,3)	8 (%12,3)	8 (%12,3)	4 (%6,2)

AD = antidepresan; NA = mevcut değil

* İleriye Taşınan Temel Gözlem: tedaviyi bırakan bir hasta için, depresyon seviyesinin başlangıç seviyesine döndüğü varsayılır (yani depresyon seviyesi, tedaviye başlamadan önceki ile aynıdır).

[§]Nazal yoldan uygulanan SPRAVATO veya plasebo; oral AD = yeni başlanan bir AD (SNRI: duloksetin, uzatılmış salımlı venlafaksin; SSRI: essitalopram, sertralin)

[†]Yanıt, MADRS toplam puanında başlangıca göre meydana gelen \geq %50 azalma olarak tanımlanmıştır.

[‡]Remisyon, MADRS toplam puanının \leq 12 olması olarak tanımlanmıştır.

[#]İlk doz SPRAVATO 56 mg + oral AD idi.

Tedaviye dirençli depresyon – Uzun dönemli çalışmalar

Relaps önleme çalışması

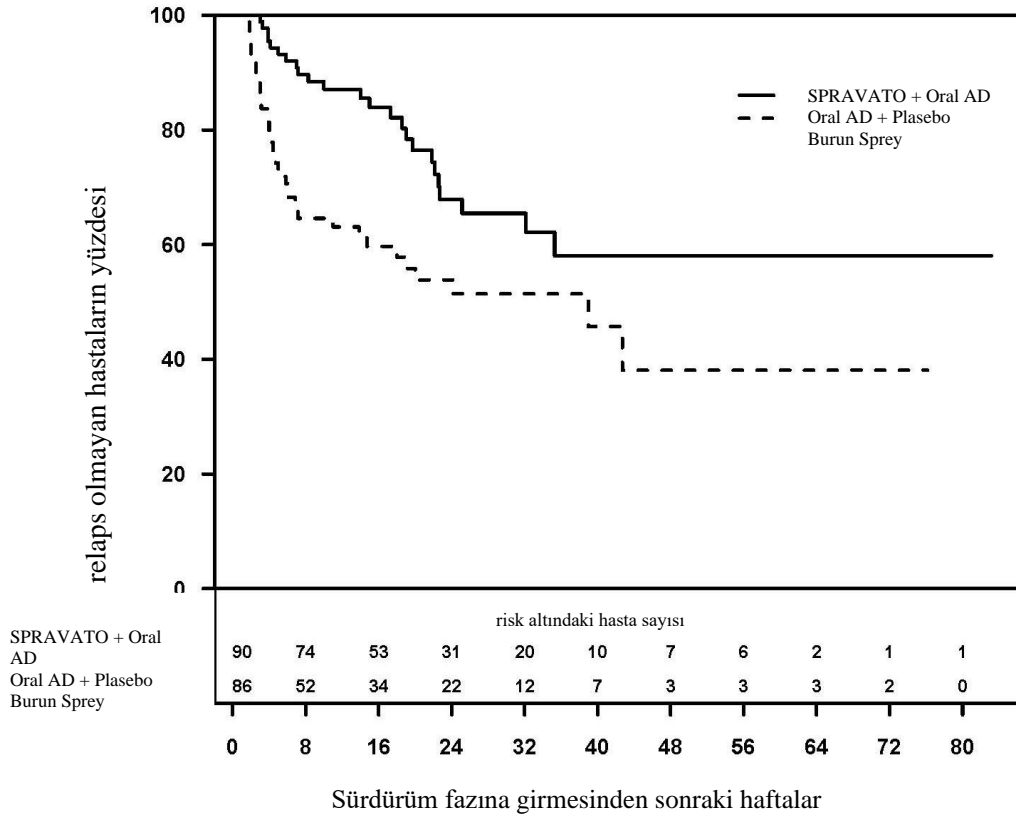
Bir relaps önleme çalışmasında, antidepresan etkililiğinin devam ettiği gösterilmiştir. SUSTAIN-1 (TRD3003) çalışması, uzun dönemli randomize, çift kör, paralel gruplu, aktif kontrollü, çok merkezli relaps önleme çalışmasıdır. Depresyon nüksünün önlenmesini değerlendiren primer sonuç ölçümü, nükse kadar geçen süre olarak ölçülmüştür. Toplam 705 hasta kaydedilmiştir; 437 hasta doğrudan kaydedilmiş, 150'si TRD3001'den ve 118'i TRD3002'den geçiş yapmıştır. Doğrudan kaydedilen hastalara, 4 haftalık açık etiketli indüksiyon fazında SPRAVATO (haftada iki kez 56 mg veya 84 mg) + oral AD kombinasyonu uygulanmıştır. Açık etiketli indüksiyon fazının sonunda, hastaların %52'si remisyona girmiş (MADRS toplam puanı \leq 12) ve %66'sı yanıt vermiştir (MADRS toplam puanında \geq %50 düzelme). Yanıt veren hastalar (455), 12 haftalık optimizasyon fazında, SPRAVATO + oral AD kombinasyonu ile tedavi almaya devam etmiştir.

İndüksiyon fazından sonra, hastalar 4 hafta boyunca haftalık olarak SPRAVATO almış ve 8. haftadan itibaren, doz sıklığını belirlemek için bir algoritma (MADRS'ye dayalı) kullanılmıştır; remisyondaki hastalara (MADRS toplam puanı ≤ 12 olan hastalar) iki haftada bir doz uygulanmış, ancak MADRS toplam puanı >12 'ye yükselmişse, hastanın yanıt/remisyonu devam ettirecek en düşük doz sıklığında tedaviye devam etmesini sağlamak amacıyla doz sıklığı gelecek 4 hafta için haftalık doz uygulamasına artırılmıştır. On altı haftalık tedavi döneminin sonunda stabil remisyon ($n=176$) veya stabil yanıt ($n=121$) sergileyen hastalar SPRAVATO'ya devam etmek ya da SPRAVATO'yu bırakıp plasebo burun spreye geçiş yapmak üzere randomize edilmiştir. Stabil remisyon, optimizasyon fazının son 4 haftasının en az 3'ünde MADRS toplam puanının ≤ 12 olması ve stabil yanıt, stabil remisyon olmaksızın optimizasyon fazının son 2 haftası için MADRS toplam puanında başlangıca göre meydana gelen $\geq 50\%$ azalma olarak tanımlanmıştır.

Stabil remisyon

SPRAVATO + oral AD kombinasyonu ile tedaviye devam eden stabil remisyonunda olan hastalarda depresyon belirtilerinin relapsına kadar geçen süre, yeni başlanan bir oral AD (SNRI: duloksetin, uzatılmış salımlı venlafaksin; SSRI: essitalopram, sertralin) + plasebo burun sprey grubundaki hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzun olmuştur (Şekil 1). Relaps, ardışık 2 hafta boyunca MADRS toplam puanının ≥ 22 olması ya da kötüleşen depresyon veya relapsa işaret eden diğer klinik olarak ilgili olaylar için hastaneye yatış olarak tanımlanmıştır. Yeni başlanan bir oral AD (SNRI: duloksetin, uzatılmış salımlı venlafaksin; SSRI: essitalopram, sertralin) + plasebo burun sprey grubu için relapsa kadar geçen medyan süre 273 gün iken, SPRAVATO + oral AD grubu %50 relaps oranına hiç ulaşmadığından, bu grup için medyan değer tahmin edilememiştir.

Şekil 1: TRD3003 çalışmasında stabil remisyonda olan hastalarda relapsa kadar geçen süre (tam analiz seti)

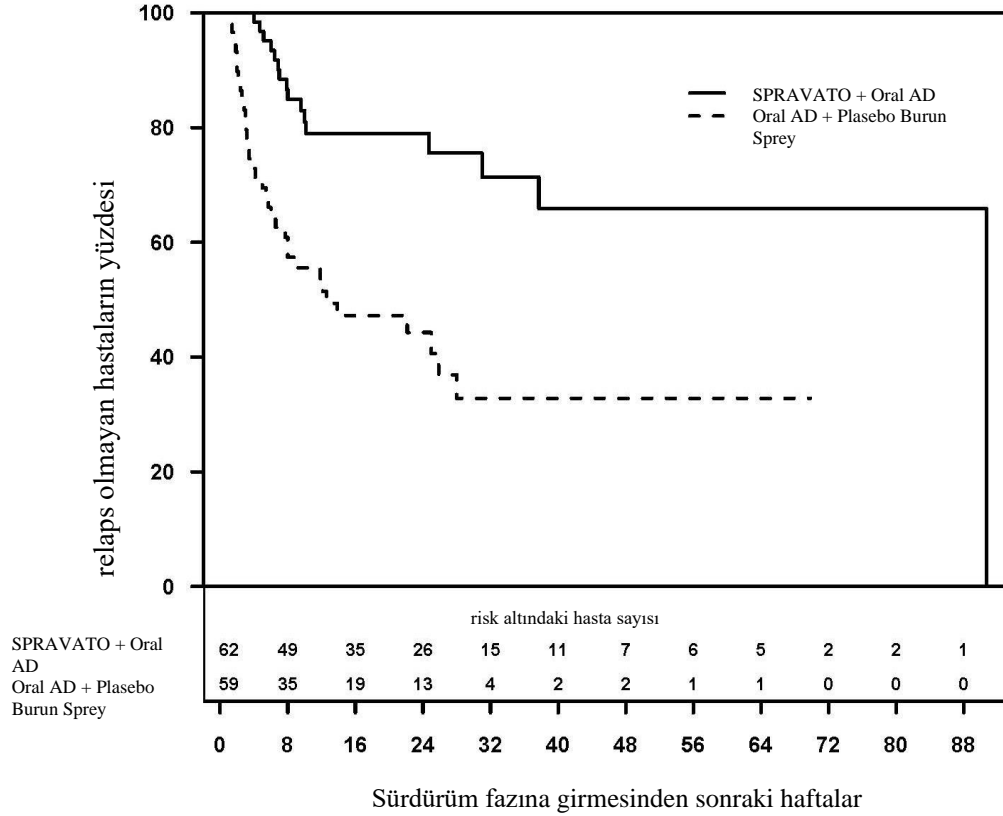


Stabil remisyonda olan hastalar için, 12 ve 24 haftalık çift kör takip döneminde Kaplan-Meier tahminlerine dayalı relaps oranı SPRAVATO için sırasıyla %13 ve %32; plasebo burun sprey için sırasıyla %37 ve %46 olmuştur.

Stabil yanıt

SPRAVATO + oral AD kombinasyonu ile tedaviye devam eden stabil yanıt durumunda olan hastalar için de etkililik sonuçları tutarlı olmuştur: hastaların depresyon belirtilerinin relapsına kadar geçen süre, yeni başlanan bir oral AD (SNRI: duloksetin, uzatılmış salımlı venlafaksin; SSRI: essitalopram, sertralin) + plasebo burun sprey grubundaki hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzun olmuştur (Şekil 2). Yeni başlanan bir oral AD (SNRI: duloksetin, uzatılmış salımlı venlafaksin; SSRI: essitalopram, sertralin) + plasebo burun sprey grubu için relapsa kadar geçen medyan süre (88 gün), SPRAVATO + oral AD grubuna (635 gün) kıyasla daha kısa olmuştur.

Şekil 2: TRD3003 çalışmasında stabil yanıt durumunda olan hastalarda relapsa kadar geçen süre (tam analiz seti)



Stabil yanıt durumunda olan hastalar için, 12 ve 24 haftalık çift kör takip döneminde Kaplan-Meier tahminlerine dayalı relaps oranı SPRAVATO için sırasıyla %21 ve %21; plasebo burun sprey için sırasıyla %47 ve %56 olmuştur.

TRD3003 çalışmasına kayıtlar yaklaşık 2 yıla yayılmıştır. Sürdürüm fazı değişken süreli olmuş ve bir hasta depresyon belirtilerinde relaps yaşayana veya başka sebeple tedaviyi bırakana ya da gerekli sayıda relaps olayı meydana geldiği için çalışma sonlandırılana dek devam etmiştir. Maruziyet sayıları, çalışmanın ara analize göre önceden belirlenmiş sayıda relaps olayı meydana geldiğinde durdurulmasından etkilenmiştir. SPRAVATO + oral AD ile tedavinin ilk 16 haftasından sonra, sürdürüm fazında SPRAVATO'ya medyan maruziyet süresi SPRAVATO ile tedavi edilen hastalarda (stabil remisyon ve stabil yanıt) 4,2 aydır (aralık: 1 gün ila 21,2 ay). Bu çalışmada, SPRAVATO sürdürüm fazında hastaların %31,6'sına 6 aydan fazla süreyle ve %7,9'una 1 yıldan fazla süreyle verilmiştir.

Dozlama sıklığı

Sürdürüm fazında çoğunlukla kullanılan dozlama sıklığı Tablo 7'de gösterilmektedir. SPRAVATO'ya randomize edilen hastaların %60'ına 84 mg ve %40'ına 56 mg doz verilmiştir.

Tablo 7: Çoğunlukla kullanılan dozlama sıklığı; sürdürüm fazı (TRD3003 Çalışması)				
	Stabil Remisyon		Stabil Yanıt Verenler	
	SPRAVATO + Oral AD (N=90)	Oral AD + Plasebo burun sprey (N=86)	SPRAVATO + Oral AD (N=62)	Oral AD + Plasebo burun sprey (N=59)
Çoğunlukla kullanılan dozlama sıklığı				
Haftada bir	21 (%23,3)	27 (%31,4)	34 (%54,8)	36 (%61)
İki haftada bir	62 (%68,9)	48 (%55,8)	21 (%33,9)	19 (%32,2)
Haftada bir veya iki haftada bir	7 (%7,8)	11 (%12,8)	7 (%11,3)	4 (%6,8)

Tedaviye dirençli depresyon – Japon hastalarda kısa süreli çalışma

SPRAVATO'nun etkililiği, TDD'li (tedaviye dirençli depresyon) 202 yetişkin Japon hastada yapılan kısa süreli (4 haftalık) randomize, çift kör, aktif kontrollü bir çalışmada (TRD2005) değerlendirilmiştir. Hastalar, mevcut oral AD'ye (antidepresan) ek olarak SPRAVATO sabit doz 28 mg, 56 mg, 84 mg veya plasebo burun spreyi ile 4 haftalık indüksiyon tedavisi almıştır. Birincil etkililik sonlanım noktası, MADRS toplam skorundaki başlangıçtan 28. güne kadar olan değişikliktir. Hastaların temel demografik ve hastalık özellikleri, SPRAVATO artı AD ve plasebo burun spreyi artı AD grupları arasında benzerdir.

TRD2005 çalışmasında, oral AD artı plasebo burun spreyi ile karşılaştırıldığında SPRAVATO artı oral AD dozlarının herhangi biri için 4 haftalık indüksiyon aşamasının sonunda başlangıca göre MADRS toplam puanlarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlemlenmemiştir (Tablo 8).

Tablo 8: Japon hastalarda 4 haftalık TRD2005 Çalışması (MMRM) için MADRS toplam puanındaki değişiklik için birincil etkililik sonuçları

Tedavi Grubu	Hasta Sayıları	Ortalama başlangıç puanı (SD)	Başlangıçtan 4. haftanın sonuna kadar meydana gelen LS ortalama değişimi (SE)	LS ortalama farkı (%90 GA) ^{†,#}
SPRAVATO 28 mg + oral AD	41	38,4 (6,1)	-15,6 (1,8)	-1 -5,77; 3,7
SPRAVATO 56 mg + oral AD	40	37,9 (5,4)	-14,0 (1,9)	0,6 -4,32; 5,47
SPRAVATO 84 mg + oral AD	41	35,9 (5,3)	-15,5 (1,8)	-0,9 -5,66; 3,83
Oral AD + plasebo burun sprey	80	37,7 (5,7)	-14,6 (1,3)	

SD = standart sapma; SE = standart hata; LS Ortalaması = en küçük kareler ortalaması; GA = güven aralığı; AD = antidepresan

[†]En küçük kareler ortalaması değişiminde başlangıca göre meydana gelen fark (SPRAVATO + oral AD eksi Oral AD + plasebo burun sprey)

[#]Dunnnett ayarlamasını temel alan güven aralığı.

Tedaviye dirençli depresyon - Çinli hastalarda kısa süreli çalışma

SPRAVATO'nun etkililiği, TDD'li 252 yetişkin hastada (224 Çinli hasta, 28 Çinli olmayan hasta) yapılan kısa süreli (4 hafta) randomize, çift kör, aktif kontrollü bir çalışmada da (TRD3006) değerlendirilmiştir.

Hastalar, yeni başlatılan bir oral AD'ye ek olarak, esnek dozlu SPRAVATO (56 mg veya 84 mg) veya plasebo burun spreyi ile 4 haftalık indüksiyon tedavisi almıştır. Primer etkinlik sonlanım noktası, MADRS toplam skorunda başlangıçtan 28. güne kadar olan değişikliktir. Hastaların temel demografik ve hastalık özellikleri, SPRAVATO artı AD grubu ile plasebo burun spreyi artı AD grupları arasında benzerdir.

TRD3006 çalışmasında, oral AD artı plasebo burun spreyi alan grup ile karşılaştırıldığında SPRAVATO artı oral AD alan grup için 4 haftalık indüksiyon aşamasının sonunda başlangıca göre MADRS toplam puanlarındaki değişiklikte istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Tablo 9).

Tablo 9: 4 haftalık TRD3006 Çalışması (MMRM) için MADRS toplam puanındaki değişiklik için birincil etkililik sonuçları

Tedavi Grubu	Hasta sayıları [#]	Ortalama başlangıç puanı (SD)	Başlangıçtan 4. haftanın sonuna kadar meydana gelen LS ortalama değişimi (SE)	LS ortalama farkı (%90 GA) [†]
Tüm hastalar				
SPRAVATO (56 mg veya 84 mg) + oral AD	124	36,5 (5,21)	-11,7 (1,09)	-2 -4,64; 0,55
Oral AD + plasebo burun spreyi	126	35,9 (4,5)	-9,7 (1,09)	
Çinli popülasyon				
SPRAVATO (56 mg veya 84 mg) + oral AD	110	36,2 (5,02)	-8,8 (0,95)	-0,7 -3,35; 1,94
Oral AD + plasebo burun spreyi	112	35,9 (4,49)	-8,1 (0,95)	

SD = standart sapma; SE = standart hata; LS Ortalaması = en küçük kareler ortalaması; GA = güven aralığı; AD = antidepresan

[#] İki hasta oral AD almamış ve etkinlik analizine dahil edilmemiştir.

[†] En küçük kareler ortalama değişiminde başlangıca göre meydana gelen fark (SPRAVATO + oral AD eksi Oral AD + plasebo burun spreyi).

Majör Depresif Bozukluğa bağlı psikiyatrik acil durumun akut kısa süreli tedavisi

SPRAVATO, Mini Uluslararası Nöropsikiyatrik Görüşme (MINI) sorularına olumlu yanıt veren orta ila şiddetli MDB'si olan yetişkin hastalarda (MADRS toplam puanı >28) iki özdeş Faz 3 kısa süreli (4 hafta) randomize, çift kör, çok merkezli, plasebo kontrollü çalışmada, Aspire I (SUI3001) ve Aspire II (SUI3002) araştırılmıştır: B3 (“[Bir anlığına bile olsa] kendinize zarar vermeyi, incitmeyi ya da yaralamayı düşünüyor musunuz: en azından bunun sonucunda ölebileceğinize dair bir niyet ya da farkındalıkla; ya da intiharı [yani, kendinizi öldürmeyi] düşünüyor musunuz?”) ve B10 (“Son 24 saat içinde kendinizi öldürme düşüncelerine göre hareket etmeye niyetli misiniz?”). Bu çalışmalarda, hastalar 4 hafta boyunca haftada iki kez SPRAVATO 84 mg veya plasebo burun spreyi ile tedavi görmüştür. Tüm hastalara, araştırmacı tarafından belirlendiği şekilde, ilk yatarak hastaneye yatış ve yeni başlatılan veya optimize edilmiş bir oral antidepresan (AD) tedavisi (AD monoterapisi veya AD artı güçlendirme) dahil olmak üzere kapsamlı standart bakım (SOC) tedavisi uygulanmıştır.

Hekimin görüşüne göre, hastanın ani intihar riski nedeniyle akut psikiyatrik hastaneye yatış klinik olarak gerekliydi. İlk dozdan sonra, 84 mg'lık dozu tolere edemeyen hastalarda SPRAVATO 56 mg'a tek seferlik bir doz azaltılmasına izin verilmiştir.

SUI3001 ve SUI3002'deki hastaların temel demografik ve hastalık özellikleri, SPRAVATO artı SOC veya plasebo burun spreyi artı SOC grupları arasında benzerdir. Ortanca hasta yaşı 40 (aralık 18 ila 64), %61'i kadın; %73 Kafkas ve %6 Siyah; ve hastaların %63'ü daha önce en az bir intihar

girişiminde bulunmuştur. Çalışmaya girmeden önce hastaların %92'si antidepresan tedavi almaktaydı. Çalışma sırasında, standart bakım tedavisinin bir parçası olarak hastaların %40'ı AD monoterapisi, hastaların %54'ü AD artı güçlendirme rejimi ve %6'sı hem AD monoterapisi/AD artı güçlendirme rejimi almıştır.

Birincil etkililik ölçüsü, ilk dozdan 24 saat sonra (2. gün) başlangıç MADRS toplam skorundan değişiklikle ölçüldüğü üzere MDB semptomlarının azalmasıydı.

SUI3001 ve SUI3002'de, SPRAVATO artı SOC, plasebo burun spreyi artı SOC'ye kıyasla birincil etkililik ölçüsünde istatistiksel üstünlük göstermiştir (bkz. Tablo 10).

Tablo 10: İlk Dozdan 24 Saat Sonra MADRS Toplam Skorunda Başlangıca Göre Değişim için Birincil Etkililik Sonuçları (Çalışmalar SUI3001 ve SUI3002 (ANCOVA BOCF*))					
Çalışma No.	Tedavi Grubu‡	Hasta Sayıları	Ortalama Başlangıç Puanı (SD)	Başlangıçtan İlk Dozdan 24 Saat Sonra Kadar Meydana Gelen LS ortalama değişimi (SE)	LS ortalama farkı (%95 GA)§
Çalışma 1 (SUI3001)	SPRAVATO 84 mg + SOC	112	41,2 (5,87)	-15,7 (1,05)	-3,7 (-6,41; -0,92)¶ P=0,006
	Plasebo burun sprey + SOC	112	41 (6,29)	-12,1 (1,03)	---
Çalışma 1 (SUI3002)	SPRAVATO 84 mg + SOC	114	39,5 (5,19)	-15,9 (1,02)	-3,9 (-6,65; -1,12)¶ P=0,006
	Plasebo burun sprey + SOC	113	39,9 (5,76)	-12 (1,06)	---

Havuzlanmış Çalışmalar 1 ve 2	SPRAVATO 84 mg + SOC	226	40,3 (5,6)	-15,8 (0,73)	-3,8 (-5,69; -1,82)
	Plasebo burun sprey + SOC	225	40,4 (6,04)	-12,1 (0,73)	---

SD = standart sapma; SE = standart hata; LS Ortalaması = en küçük kareler ortalaması; GA = güven aralığı; SOC=standart bakım

*İleriye Taşınan Temel Gözlem kullanılarak ANCOVA analizi: SUI3001'de 2 hasta (her grupta 1 hasta) 2. gün (ilk dozdan 24 saat sonra) MADRS toplam puanına sahip değildi ve SUI3002'de 6 hasta (Esketamine'de 4 hasta ve Plasebo'da 2 hasta) 2. gün (ilk dozdan 24 saat sonra) MADRS toplam puanına sahip değildi. Bu hastalar için, depresyon düzeyinin başlangıç düzeyine döndüğü (yani depresyon düzeyinin tedavinin başlangıcıyla aynı olduğu) varsayılır ve başlangıçtan itibaren MADRS toplam puanları analiz için ileriye taşınır.

‡Nazal yoldan uygulanan esketamin veya plasebo

§En küçük kareler ortalama değişiminde başlangıca göre meydana gelen fark (SPRAVATO + SOC eksi plasebo burun sprey + SOC)

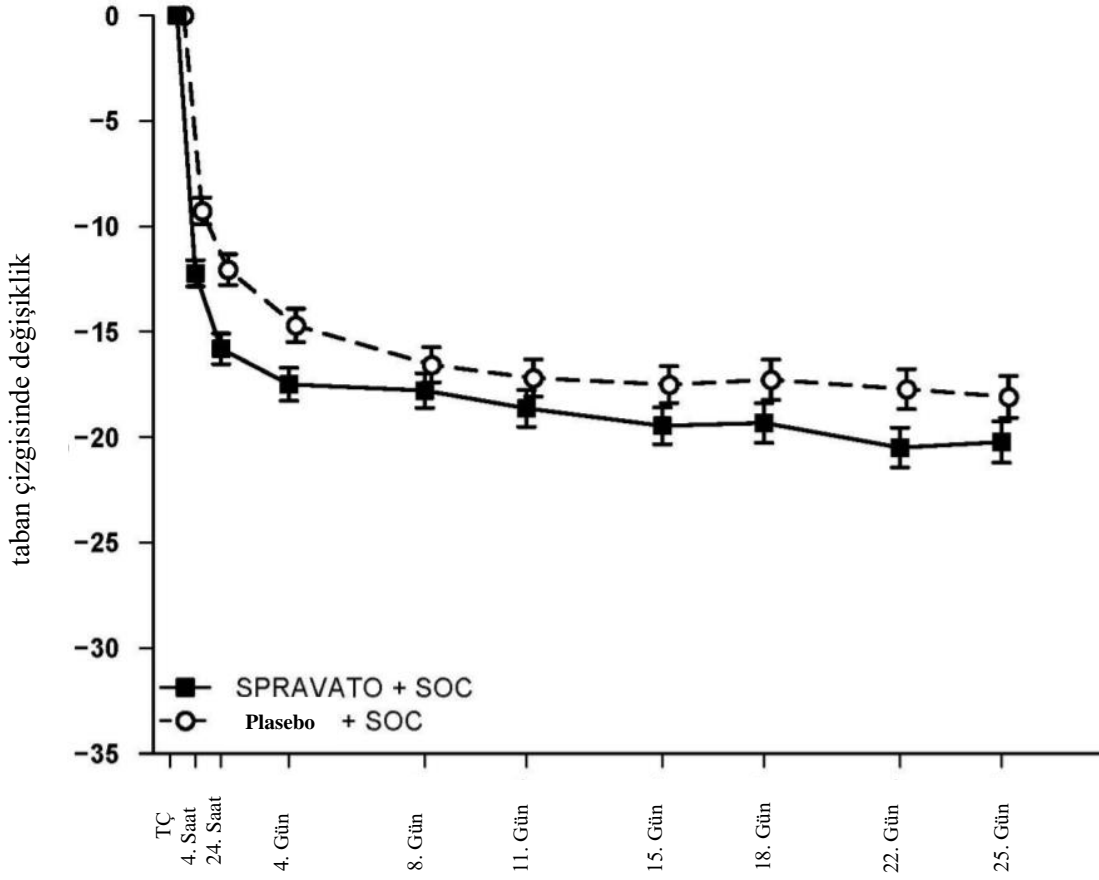
¶Plasebo burun spreyi + SOC'den istatistiksel olarak anlamlı derecede üstün olan tedavi grupları.

SPRAVATO + SOC ve plasebo + SOC arasındaki 2. günde (ilk dozdan 24 saat sonra) MADRS toplam skorunda başlangıca göre değişiklikteki tedavi farklılıkları (%95 GA), önceden intihar girişimi olduğu bildirilen alt popülasyon için (N=284) - 4,7 (-7,16; - 2,24) ve önceden intihar girişimi bildirmeyen alt popülasyon için (N=166) -2,34 (-5,59; 0,91) olmuştur.

Tedavi yanıtının zaman süreci

Hem SUI3001 hem de SUI3002'de SPRAVATO'nun plaseboya kıyasla tedavi farkı 4 saatten başlayarak gözlenmiştir. 4 saat ile tedavi aşamasının sonu olan 25. gün arasında, hem SPRAVATO hem de plasebo grupları iyileşmeye devam etmiştir; gruplar arasındaki fark genel olarak kalmıştır, ancak 25. gün boyunca zamanla artmadığı görülmüştür. Şekil 3, havuzlanmış çalışmalar SUI3001 ve SUI3002 kullanılarak MADRS toplam puanındaki değişimin birincil etkililik ölçüsünün zaman sürecini göstermektedir.

Şekil 3: En Küçük Kareler SUI3001 ve SUI3002*'de Zaman İçinde MADRS Toplam Puanında Taban Çizgisinden Ortalama Değişim (Havuzlanmış Veri, Güvenlik Analizi Seti) – ANCOVA BOCF



* Not: Bu çalışmalarda, ilk dozdan sonra, 84 mg dozu tolere edemeyen hastalar için bir defaya mahsus SPRAVATO 56 mg'a doz azaltılmasına izin verilmiştir. Hastaların yaklaşık %16'sında SPRAVATO dozu haftada iki kez 84 mg'dan 56 mg'a düşürülmüştür.

Remisyon oranları

Faz 3 çalışmalarda, 4 haftalık çift kör tedavi çalışmaları boyunca tüm zaman noktalarında, remisyonla ulaşan hastaların yüzdesi (çalışma sırasında herhangi bir zamanda MADRS toplam puanı ≤ 12), SPRAVATO + SOC grubunda plasebo + SOC grubuna göre daha yüksekti (Tablo 11).

Tablo 11: MDB Remisyonu Sağlayan Hastalar; Çift Kör Tedavi Aşaması; Tam Etkililik Analizi Seti						
	SUI3001		SUI3002		Havuzlanmış Çalışmalar (SUI3001 ve SUI3002)	
	Plasebo + SOC 112	Plasebo + SOC 112	Plasebo + SOC 113	Plasebo + SOC 114	Plasebo + SOC 225	Plasebo + SOC 226
1. gün, ilk dozdan 4 saat sonra MDB Remisyonu Olan Hastalar	9 (%8)	12 (%10,7)	4 (%3,5)	12 (%10,5)	13 (%5,8)	24 (%10,6)
2. gün, ilk dozdan 24 saat sonra MDB Remisyonu Olan Hastalar	10 (%8,9)	21 (%18,8)	12 (%10,6)	25 (%21,9)	22 (%9,8)	46 (%20,4)
25. gün (ön doz) MDB Remisyonu Olan Hastalar	38 (%33,9)	46 (%41,1)	31 (%27,4)	49 (%43)	69 (%30,7)	95 (%42)
25. gün (dozdan 4 saat sonra) MDB Remisyonu Olan Hastalar	42 (%37,5)	60 (%53,6)	42 (%37,2)	54 (%47,4)	84 (%37,3)	114 (%50,4)

SOC = standart bakım

Not: Remisyon, ≤ 12 MADRS toplam puanına dayanmaktadır. Bu kriteri karşılamayan veya herhangi bir nedenle zaman noktasından önce devam etmeyen hastalar remisyonunda kabul edilmez.

İntihar üzerindeki etkiler

Her iki tedavi grubundaki genel hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamasına rağmen, Klinik Küresel İzlenim - İntihar Şiddeti - revize edilmiş (CGI-SS-r) ölçeği ile 24 saatlik sonlanım noktasında ölçülen intihar eğilimlerinin şiddetinde iyileşme yaşanmıştır.

SPRAVATO'nun intiharı önlemedeki uzun vadeli etkililiği belirlenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, pediyatrik popülasyonun bir veya daha fazla alt grubunda majör depresif bozukluğun tedavisinde SPRAYATO ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma yükümlülüğünü ertelemiştir (pediyatrik kullanım hakkında bilgi için bkz. Bölüm 4.2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim

Burun sprey olarak uygulanan 84 mg esketaminin ortalama mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %48'dir.

Esketamin, nazal uygulamanın ardından burun mukozası tarafından hızlıca emilir ve 28 mg doz uygulamasını takiben 7 dakika içinde plazmada ölçülebilir. Maksimum plazma konsantrasyonuna kadar geçen süreye (t_{maks}), tipik olarak tedavi seansının son nazal sprey uygulamasından 20 ila 40 dakika sonra ulaşılır (bkz. Bölüm 4.2).

Esketamin burun spreyin maksimum plazma konsantrasyonunda (C_{maks}) ve plazma konsantrasyon-zaman eğrisi altındaki alan (EAA_{∞}) değerinde, 28 mg, 56 mg ve 84 mg dozlar ile doza bağlı artışlar meydana gelmiştir.

Esketaminin farmakokinetik profili, tek ve tekrarlı doz uygulamasından sonra benzer olmuş, esketamin haftada iki kez uygulandığında plazmada birikim gözlenmemiştir.

Dağılım

İntravenöz yoldan uygulanan esketaminin ortalama kararlı durum dağılım hacmi 709 L'dir.

İnsan plazma proteinlerine bağlanan toplam esketamin konsantrasyonu oranı ortalama %43 ila %45'tir. Esketaminin plazma proteinlerine bağlanma derecesi, hepatik veya renal fonksiyona bağlı değildir.

Esketamin, P-glikoprotein (P-gp; çoklu ilaç direnci ilişkili protein 1), meme kanseri direnç proteininin (BCRP) ya da organik anyon taşıyıcısı (OATP) 1B1 veya OATP1B3'ün substratı değildir. Esketamin, bu taşıyıcıları veya çoklu ilaç ve toksik bileşen ekstrüzyon 1 (MATE1) ve MATE2-K taşıyıcılarını ya da organik katyon taşıyıcısı 2 (OCT2), OAT1 veya OAT3'ü inhibe etmemektedir.

Biyotransformasyon

Esketamin büyük ölçüde karaciğerde metabolize olur. Esketaminin insan karaciğer mikrozomlarındaki primer metabolik yolağı, noresketaminin oluşturulduğu N-demetilasyondur. Esketaminin N-demetilasyonundan sorumlu başlıca sitokrom P450 (CYP) enzimleri CYP2B6 ve CYP3A4'tür. CYP2C19 ve CYP2C9 gibi diğer CYP enzimleri, çok daha az ölçüde katkı sağlamaktadır. Daha sonra noresketamin, CYP'ye bağlı yollar aracılığıyla diğer metabolitlere metabolize olur ve bunların bazıları glukuronidasyondan geçer.

Eliminasyon

İntravenöz yoldan uygulanan esketaminin ortalama klirensi saatte yaklaşık 89 L'dir. Nazal uygulama sonrası C_{maks} 'a ulaşıldıktan sonra, plazmadaki esketamin konsantrasyonlarında ilk birkaç saat hızlı ve sonrasında daha kademeli bir azalma meydana gelmiştir. Burun sprey olarak uygulama sonrası ortalama terminal yarılanma ömrü genel olarak 7 ile 12 saat arasında olmuştur.

Radyoaktif işaretli esketaminin intravenöz yoldan alınmasından sonra, uygulanan radyoaktivitenin yaklaşık %78'i idrarda ve %2'si feçeste görülmüştür. Radyoaktif işaretli esketaminin oral yoldan

alınmasından sonra, uygulanan radyoaktivitenin yaklaşık %86'sı idrarda ve %2'si feçeste görülmüştür. Geri kazanılan radyoaktivite, ağırlıklı olarak esketamin metabolitlerinden oluşmuştur. İntravenöz ve oral uygulama yolları için, dozun %1'inden daha azı idrarla değişmemiş ilaç olarak atılmıştır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum

Esketamin maruziyeti 28 mg'dan 84 mg'a kadar olan doz aralığında artmıştır. C_{maks} ve EAA değerlerindeki artış, 28 mg ile 56 mg veya 84 mg arasında doz oransallığından düşük olmuş, fakat 56 mg ve 84 mg arasında neredeyse dozla orantılı olmuştur.

Etkileşimler

Diğer tıbbi ürünlerin esketamin üzerindeki etkisi

Hepatik enzim inhibitörleri

Sağlıklı gönüllülerin, hepatik CYP2B6 aktivitesi inhibitörü olan oral tiklopidin ile ön tedavisi (esketamin uygulamasından önceki 9 gün boyunca ve esketamin uygulaması gününde günde iki kez 250 mg), nazal sprey olarak uygulanan esketaminin C_{maks} değeri üzerinde hiçbir etkiye yol açmamıştır. Esketaminin EAA $_{\infty}$ değeri, yaklaşık %29 oranında artmıştır. Esketaminin terminal yarılanma ömrü, tiklopidin ön tedavisinden etkilenmemiştir.

Hepatik CYP3A4 aktivitesi inhibitörü olan oral klaritromisin ile ön tedavi (esketamin uygulamasından önceki 3 gün boyunca ve esketamin uygulaması gününde günde iki kez 500 mg), nazal yoldan uygulanan esketaminin ortalama C_{maks} değerini yaklaşık %11 ve EAA $_{\infty}$ değerini yaklaşık %4 oranında artırmıştır. Esketaminin terminal yarılanma ömrü, klaritromisin ön tedavisinden etkilenmemiştir.

Hepatik enzim indükleyicileri

CYP3A4 ve CYP2B6 gibi birden çok hepatik CYP enziminin güçlü bir indükleyicisi olan oral rifampisin ile ön tedavi (esketamin uygulamasından önceki 5 gün boyunca günde 600 mg), burun sprey olarak uygulanan esketaminin ortalama C_{maks} değerini yaklaşık %17 ve EAA $_{\infty}$ değerini yaklaşık %28 oranında azaltmıştır.

Diğer burun sprey ürünleri

Alerjik rinit öyküsüne sahip ve daha önce çim polenine maruz kalan hastaların burun sprey olarak uygulanan oksimetazolin ile ön tedavisi (nazal esketamin uygulamasından 1 saat önce uygulanan 2 sprey %0,05 çözelti), esketaminin farmakokinetiği üzerinde minör düzeyde etkili olmuştur.

Sağlıklı gönüllülerin nazal mometazon furoat uygulaması ile ön tedavisi (son mometazon furoat dozunun nazal esketamin uygulamasından 1 saat önce uygulandığı, 2 hafta boyunca günde 200 mcg), esketaminin farmakokinetiği üzerinde minör düzeyde etkili olmuştur.

Esketaminin diğer ilaçlar üzerindeki etkisi

İki hafta boyunca haftada iki kez nazal yoldan uygulanan 84 mg esketamin, hepatik CYP3A4 substratı olan oral midazolamın (tek 6 mg doz) ortalama plazma EAA $_{\infty}$ değerini yaklaşık %16 oranında azaltmıştır.

İki hafta boyunca haftada iki kez nazal yoldan uygulanan 84 mg esketamin, hepatik CYP2B6 substratı olan oral bupropionun (tek 150 mg doz) ortalama plazma EAA değerini etkilememiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Özel popülasyonlar

Yaşlılar (65 yaş ve üzeri)

Burun sprey olarak uygulanan esketaminin farmakokinetiği, yaşlı fakat bunun dışında sağlıklı olan kişilerle daha genç sağlıklı yetişkinler arasında karşılaştırılmıştır. 28 mg doz ile elde edilen ortalama esketamin C_{maks} ve EAA_{∞} değerleri, yaşlı kişilerde (65 ila 81 yaş) daha genç yetişkinlere (22 ila 50 yaş) kıyasla sırasıyla %21 ve %18 daha yüksek olmuştur. 84 mg doz ile elde edilen ortalama esketamin C_{maks} ve EAA_{∞} değerleri, yaşlı kişilerde (75 ila 85 yaş) daha genç yetişkinlere (24 ila 54 yaş) kıyasla sırasıyla %67 ve %38 daha yüksek olmuştur. Esketaminin terminal yarılanma ömrü, yaşlı ve daha genç yetişkin kişilerde benzer olmuştur (bkz. Bölüm 4.2).

Böbrek yetmezliği

28 mg esketamin burun sprey dozu uygulandıktan sonra esketaminin C_{maks} değeri, hafif (CL_{CR} , 58 ila 77 mL/dk), orta şiddetli (CL_{CR} , 30 ila 47 mL/dk) veya şiddetli (CL_{CR} , 5 ila 28 mL/dk, diyalizde değil) böbrek yetmezliği olan hastalarda normal böbrek fonksiyonu (kreatinin klirensi [CL_{CR}], 88 ila 140 mL/dk) olan hastalara göre ortalama %20 ila %26 daha yüksek olmuştur. EAA_{∞} değeri, hafif ila şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda %13 ila %36 daha yüksek bulunmuştur.

Diyaliz hastalarına burun sprey olarak uygulanan esketamin ile klinik deneyim mevcut değildir.

Karaciğer yetmezliği

28 mg esketamin dozları ile elde edilen C_{maks} ve EAA_{∞} değerleri, Child-Pugh sınıf A (hafif) karaciğer yetmezliği olan kişilerle sağlıklı kişiler arasında benzer olmuştur. Esketaminin C_{maks} ve EAA_{∞} değerleri, sağlıklı kişilere göre Child-Pugh sınıf B (orta şiddetli) karaciğer yetmezliği olan kişilerde sırasıyla %8 ve %103 oranında daha yüksek olmuştur.

Child-Pugh sınıf C (şiddetli) karaciğer yetmezliği olan hastalarda, burun sprey olarak uygulanan esketamin ile klinik deneyim mevcut değildir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

İrk

Esketamin burun spreyin farmakokinetiği, sağlıklı Asyalı ve beyaz ırktan kişiler arasında karşılaştırılmıştır. Tek bir 56 mg'lık esketamin dozu ile elde edilen ortalama plazma esketamin C_{maks} ve EAA_{∞} değerleri, Çinlilerde beyazlara göre sırasıyla %14 ve %33 daha yüksek olmuştur. Ortalama olarak, beyazlara kıyasla Korelilerde esketamin C_{maks} değeri %10 daha düşük ve EAA_{∞} değeri %17 daha yüksek bulunmuştur. Sağlıklı Japon hastalara ek olarak tedaviye dirençli depresyonu olan Japon hastaları içeren bir popülasyon farmakokinetik analizi yapılmıştır. Bu analize göre, belirli bir doz için, Japon hastalarda plazma esketamin C_{maks} ve AUC_{24s} , Asyalı olmayan hastalara göre yaklaşık %20 daha yüksektir. Esketaminin plazmada ortalama terminal yarılanma ömrü, Asyalı kişilerde 7,1 ila 8,9 saat ve beyazlarda 6,8 saat olmuştur.

Cinsiyet ve vücut ağırlığı

Popülasyon PK analizine dayanarak, esketamin burun spreyin farmakokinetiğinde cinsiyet ve toplam vücut ağırlığı (>39 ila 170 kg) için anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir.

Alerjik rinit

Burun sprey olarak uygulanan 56 mg'lık tek bir esketamin dozunun farmakokinetiği, sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında çim polenine maruz kalan alerjik rinitli kişilerde benzer olmuştur.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Geleneksel tekrarlı doz toksisitesi, genotoksisite, nörotoksisite, üreme toksisitesi ve karsinojenik potansiyel çalışmalarından elde edilen klinik dışı veriler insanlar için özel bir tehlikeyi göstermemiştir. Ketamin ile yapılan hayvan çalışmaları, gelişimsel nörotoksisite bulgusu göstermiştir. Esketaminin gelişmekte olan fetüs üzerindeki nörotoksik etki potansiyeli göz ardı edilemez (bkz. Bölüm 4.6).

Genotoksisite

Esketamin, Ames testinde metabolik aktivasyon ile veya metabolik aktivasyonsuz mutajenik etki sergilememiştir.

Esketaminin genotoksik etkileri, tarama *in vitro* mikronükleus testinde metabolik aktivasyon varlığında görülmüştür. Bununla birlikte, sıçanlarda yapılan *in vivo* kemik iliği mikronükleus testinde ve sıçan karaciğer hücrelerinde yapılan *in vivo* Comet testinde, intravenöz yoldan uygulanan esketamin genotoksik özellikler göstermemiştir.

Üreme toksisitesi

Ketaminin nazal yoldan sıçanlara uygulandığı embriyo-fetal gelişimsel toksisite çalışmasında, yavrular, EAA değerlerine göre insanlardaki maruziyetin 6 misline kadar maruziyete yol açan dozlarda maternale toksisite varlığında advers olarak etkilenmemiştir. Ketaminin nazal yoldan tavşanlara uygulandığı embriyo-fetal gelişimsel toksisite çalışmasında, maternal olarak toksik dozlarda iskelet malformasyonları gözlenmiş ve fetal vücut ağırlığı azalmıştır. EAA değerlerine göre tavşanlardaki maruziyet insanlardaki maruziyet bölgesindeydi.

Hafif ila orta dereceli anesteziye yol açan dozlarda yürütülen yayımlanmış hayvan çalışmaları (primatlar dâhil), hızlı beyin gelişimi ya da sinaps gelişim sürecinde anestetik ajan kullanımının gelişmekte olan beyinde, uzun süreli biliş eksiklikleri ile ilişkili olabilecek hücre kaybına neden olduğunu göstermiştir. Bu klinik dışı bulguların klinik anlamlılığı bilinmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sitrik asit monohidrat
Disodyum edetat
Sodyum hidroksit (pH ayarı için)
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Klorobutil kauçuk tıpalı Tip-I cam flakon. Doldurulan ve tıpalanan flakon, manuel olarak aktive edilen burun sprej cihazı içine monte edilir. Cihaz, iki sprej uygular.

Her bir paket içinde, her bir cihaz yalıtılarak kapatılmış blistere ayrı olarak ambalajlanmıştır.

1, 2 veya 3 burun sprej cihazı içeren ambalaj boyutları.

Tüm ambalaj boyutları pazarlanmayabilir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

Aşağıdaki bilgiler yalnızca sağlık çalışanlarına yöneliktir:

Kullanım Kılavuzu

SPRAVATO (esketamin) Burun Sprey Cihazı



Her cihazda 28 mg

Her bir burun sprej cihazı, iki sprej halinde toplam 28 mg esketamin uygular.

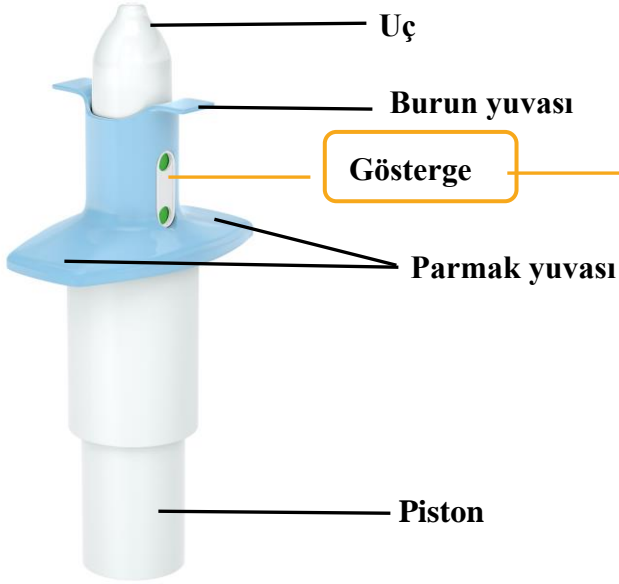
Önemli

Bu cihaz, **bir sağlık mesleği mensubunun gözetimi altında** hasta tarafından uygulanmak için tasarlanmıştır. Hastayı eğitip denetlemeden önce, bu Kullanım Kılavuzunun tamamını okuyunuz.

☎ Yardıma mı ihtiyacınız var?

İlave yardım almak veya geri bildiriminizi paylaşmak istiyorsanız, Ruhsat Sahibinin iletişim bilgileri için Kullanma Talimatına bakınız.

Burun Sprey Cihazı



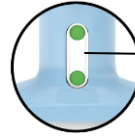
Her burun sprej cihazı, iki sprej halinde toplam 28 mg esketamin uygular.

Gösterge

Bir cihaz 2 sprej içerir.

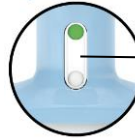
(Her bir burun deliği için 1 sprej)

2 yeşil nokta (0 mg uygulandı)



Cihaz dolu

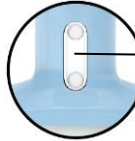
1 yeşil nokta



Bir sprej uygulandı

Yeşil nokta yok

İki sprej (28 mg) uygulandı



Cihaz boş

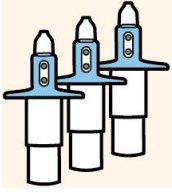
1. Adım

Hazırlanın

Yalnızca ilk cihazdan önce:



Hastaya **yalnızca ilk cihazdan önce** burnunu silmesini söyleyin.



Gerekli cihaz sayısını doğrulayın.

28 mg = 1 cihaz

56 mg = 2 cihaz

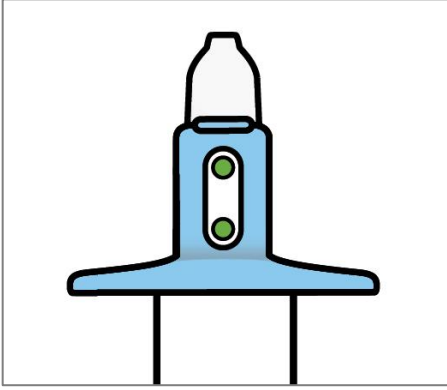
84 mg = 3 cihaz

2. Adım

Cihazı hazırlayın



Son kullanma tarihini ('SKT') kontrol edin. Son kullanma tarihi geçmişse, yeni bir cihaz alın. Blister ambalajı soyun ve cihazı çıkartın.



Sağlık mesleği mensubu:

Cihazı çalıştırmaya hazırlamayın. Bu, ilaç kaybına neden olacaktır.

Göstergenin **2 yeşil nokta** gösterdiğini doğrulayın. Göstermiyorsa, cihazı atın ve yenisini alın.

Cihazı hastaya verin.

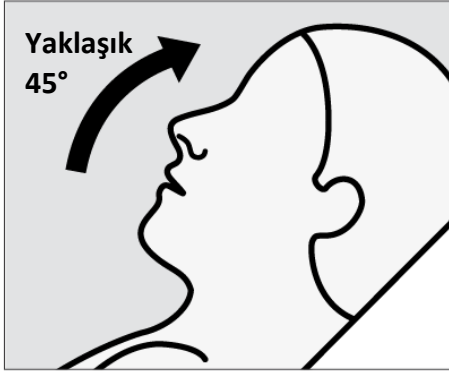
3. Adım

Hastayı hazırlayın



Ürünü uygulayacak hastaya:

- Cihazı, gösterildiği gibi başparmağı pistonu nazikçe destekleyecek şekilde tutmasını ve
- Pistona **bastırmamasını** söyleyin.

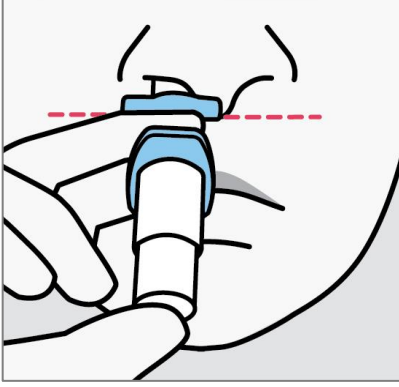


Ürünü uygulayacak hastaya:

- Uygulama sırasında ilacı burnunun içinde tutmak için başını yaklaşık **45 derece** arkaya yatırmasını söyleyin.

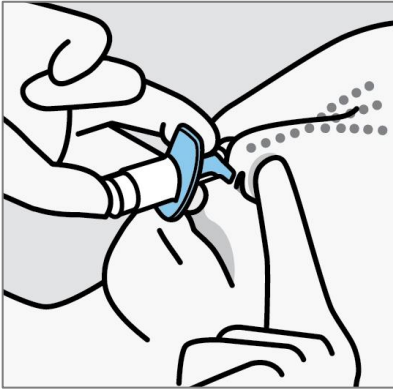
4. Adım

Hasta her bir burun deliğine bir sprej sıkar



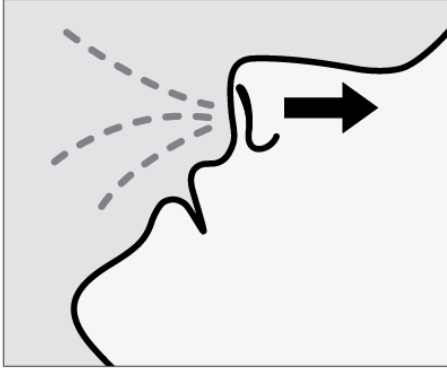
Ürünü uygulayacak hastaya:

- Cihazın ucunu **ilk burun deliğine** yerleştirmesini ve
- Burun yuvasının **burun delikleri arasındaki deriye** temas etmesi gerektiğini söyleyin.



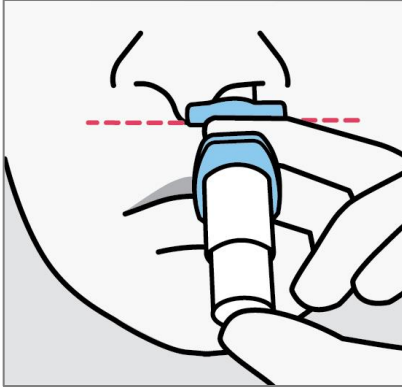
Ürünü uygulayacak hastaya:

- Diğer burun deliğini kapatmasını ve
- Pistonu, durduğu noktaya kadar tamamen iterken **burnundan nefes almasını** söyleyin.



Ürünü uygulayacak hastaya:

- Spreyi uyguladıktan sonra ilacı burnunun içinde tutmak için **burnunu hafifçe çekmesini** söyleyin.

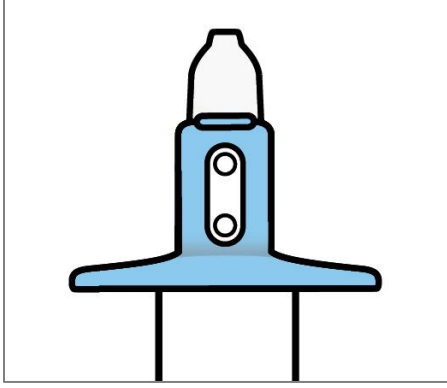


Ürünü uygulayacak hastaya:

- Ucu **ikinci burun deliğine** yerleştirmek için el değiştirmesini ve
- İkinci spreyi uygulamak için 4. Adımı tekrarlamasını söyleyin.

5. Adım

Uygulamanın doğrulanması ve dinlenme



- Cihazı hastadan alın.
- Göstergenin **hiç yeşil nokta** göstermediğini doğrulayın. Yeşil nokta görürseniz, hastadan ikinci burun deliğine tekrar sprej sıkmasını isteyin.
- Cihazın boş olduğunu doğrulamak için gösteregyi tekrar kontrol edin.



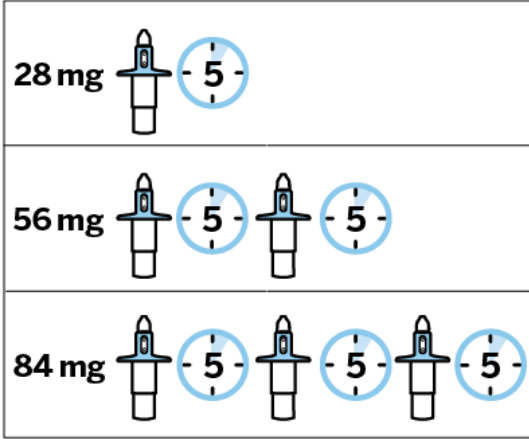
Ürünü uygulayacak hastaya:

- Her cihaz uygulamasından sonra **5 dakika** rahat bir pozisyonda (tercihen yarı yatkı) dinlenmesini
- Sıvı dışarı akarsa, burnunu hafifçe kurulamasını söyleyin.



Burnunuzu sümkürmeyin.

Sonraki cihaz (gerekirse)



Birden fazla cihaz gerekli olursa, **2-5. Adımları tekrarlayın.**

ÖNEMLİ: Hastanın, ilacın emilmesi için **her cihaz uygulamasından sonra 5 dakika beklediğinden emin olun.**

İmha

Kullanılan cihazı/cihazları yerel gerekliliklere uygun olarak bertaraf edin.

Revizyon tarihi:

7. RUHSAT SAHİBİ

Johnson and Johnson Sıhhi Mal. San. ve Tic. Ltd. Şti.
Kavacık/Beykoz/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2022/103

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 07.03.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ