

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Spravato 28 mg nefúði, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert nefúðatæki inniheldur esketaminhýdróklóríð sem samsvarar 28 mg esketamin.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Nefúði, lausn.

Tær, litlaus vatnslausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Spravato ásamt sértækum serótónín-endurupptökuhemli (SSRI) eða serótónín-noradrenalín-endurupptökuhemli (SNRI) er ætlað fullorðnum til meðferðar á alvarlegu þunglyndi (major depressive disorder) sem svarar illa meðferð og hefur ekki svarað a.m.k. tveimur mismunandi meðferðum með þunglyndislyfjum í yfirstandandi meðalsvæsinni eða svæsinni þunglyndislotu.

Spravato gefið samhliða þunglyndislyfi til inntöku er ætlað fullorðnum í meðalsvæsinni eða svæsinni lotu alvarlegs þunglyndis, sem skammtíma bráðameðferð til að draga hratt úr þunglyndiseinkennum sem samkvæmt klínisku mati teljast geðrænt neyðartilvik.

Sjá lýsingu á rannsökuðu þýði í kafla 5.1.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Ákvörðun um ávísun lyfsins á að vera í höndum geðlæknis.

Sjúklingurinn á að gefa sér það sjálfur undir beinni handleiðslu heilbrigðisstarfsmanns.

Hver meðferðarlota samanstendur af gjöf í nef og eftirliti eftir lyfjagjöf. Lyfjagjöf og eftirlit eftir lyfjagjöf á að fara fram á viðeigandi heilbrigðisstofnun/læknastofu.

Mat fyrir meðferð

Mæla á blóðþrýstinginn áður en Spravato er gefið.

Ef upphafsgildi blóðþrýstings er hækkað á að íhuga hættuna af skammtímahækkun á blóðþrýstingi og ávinning meðferðarinnar (sjá kafla 4.4). Ekki á að gefa lyfið ef hækkun á blóðþrýstingi eða innankúpuþrýstingi getur haft verulega hættu í för með sér (sjá kafla 4.3).

Gæta skal sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með klínískt mikilvæga eða óstöðuga hjarta- og æðasjúkdóma eða öndunarfærasjúkdóma. Gefa skal þessum sjúklingum lyfið í umhverfi þar sem viðeigandi búnaður til endurlífgunar er til taks og heilbrigðisstarfsmenn með reynslu í hjarta- og lungnaendurlífgun eru til staðar (sjá kafla 4.4).

Eftirlit eftir lyfjagjöf

Mæla á blóðþrýsting aftur u.þ.b. 40 mínútum eftir gjöf Spravato og síðan eftir því sem við á klínískt (sjá kafla 4.4).

Vegna þess að slæving, hugrof og hækkaður blóðþrýstingur geta komið fram, verður heilbrigðisstarfsmaður að fylgjast með sjúklingnum þangað til hann er stöðugur samkvæmt klínísku mati og tilbúinn að fara úr vöktuðu heilbrigðisumhverfi (sjá kafla 4.4).

Skammtar

Alvarlegt þunglyndi sem svarar illa meðferð

Ráðlagðir skammtar við alvarlegu þunglyndi sem svarar illa meðferð eru sýndir í töflu 1 og töflu 2 (fullorðnir ≥ 65 ára). Ráðlagt er að viðhalda skammtinum sem sjúklingurinn fær í lok innleiðslufasans í viðhaldsfasanum. Skammta á að aðlaga í samræmi við verkun og þol fyrri skammts. Í viðhaldsfasanum á skömmtun að vera einstaklingsmiðuð þannig að sjúkdómshléi/svörun sé viðhaldið með sem fæstum skömmtum.

Tafla 1: Ráðlögð skömmtun Spravato hjá fullorðnum < 65 ára með alvarlegt þunglyndi sem svarar illa meðferð

Innleiðslufasi	Viðhaldsfasi
Vika 1-4: Upphafsskammtur, dagur 1: 56 mg Skammtar í kjölfarið: 56 mg eða 84 mg tvisvar í viku	Vika 5-8: 56 mg eða 84 mg einu sinni í viku Frá viku 9: 56 mg eða 84 mg á 2 vikna fresti eða einu sinni í viku
Meta þarf gögn um ávinning meðferðarinnar í lok innleiðslufasans til þess að ákvarða þörf á áframhaldandi meðferð.	Þörf á áframhaldandi meðferð þarf að endurmeta reglulega.

Tafla 2: Ráðlögð skömmtun Spravato hjá fullorðnum ≥ 65 ára með alvarlegt þunglyndi sem svarar illa meðferð

Innleiðslufasi	Viðhaldsfasi
Vika 1-4: Upphafsskammtur, dagur 1: 28 mg Skammtar í kjölfarið: 28 mg, 56 mg eða 84 mg tvisvar í viku, allar breytingar á skömmtum eiga að vera aukning um 28 mg	Vika 5-8: 28 mg, 56 mg eða 84 mg einu sinni í viku, allar breytingar á skömmtum eiga að vera aukning um 28 mg Frá viku 9: 28 mg, 56 mg eða 84 mg á 2 vikna fresti eða einu sinni í viku, allar breytingar á skömmtum eiga að vera aukning um 28 mg
Meta þarf gögn um ávinning meðferðarinnar í lok innleiðslufasans til þess að ákvarða þörf á áframhaldandi meðferð.	Þörf á áframhaldandi meðferð þarf að endurmeta reglulega.

Eftir að þunglyndiseinkenni lagast er meðferð ráðlögð í a.m.k. 6 mánuði.

Skammtíma bráðameðferð í geðrænu neyðartilviki vegna alvarlegs þunglyndis

Ráðlagður skammtur handa fullorðnum (< 65 ára) er 84 mg tvisvar í viku í 4 vikur. Minnka skal skammtinn í 56 mg samkvæmt þoli. Eftir 4 vikna meðferð með Spravato skal halda áfram meðferð með þunglyndislyfi til inntöku, samkvæmt klínísku mati.

Hjá þessum sjúklingum á meðferð með Spravato að vera hluti af alhliða umönnunaráætlun.

Ráðleggingar um neyslu fæðu og vökva fyrir lyfjagjöf

Þar sem einhverjir sjúklingar geta fundið fyrir ógleði og kastað upp eftir gjöf lyfsins á að ráðleggja sjúklingum að borða ekki í a.m.k. 2 klst. fyrir lyfjagjöf og ekki drekka vökva a.m.k. 30 mínútum fyrir lyfjagjöf (sjá kafla 4.8).

Barksterar í nef eða lyf við nefstíflu í nef

Ráðleggja á sjúklingum sem þurfa að nota barkstera í nef eða lyf við nefstíflu í nef samdægurs lyfjagjöfinni að nota þessi lyf ekki innan 1 klst. fyrir gjöf.

Ef meðferðarlota fellur niður

Ef meðferðarlota fellur niður á fyrstu 4 vikum meðferðar skal sjúklingur halda áfram samkvæmt gildandi skammtaáætlun.

Hjá sjúklingum með alvarlegt þunglyndi sem svarar illa meðferð, þar sem meðferðarlota fellur niður í viðhaldsfasa og einkenni þunglyndis versna, skal íhuga að taka aftur upp fyrri skammtaáætlun, samkvæmt klínísku mati (sjá töflur 1 og 2).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir (65 ára og eldri)

Hjá öldruðum sjúklingum er upphafsskammtur Spravato við alvarlegu þunglyndi sem svarar illa meðferð 28 mg esketamin (dagur 1, upphafsskammtur, sjá töflu 2 hér að ofan). Í kjölfarið á að auka skammta um 28 mg í einu upp í 56 mg eða 84 mg í samræmi við verkun og þol.

Spravato hefur ekki verið rannsakað hjá öldruðum sjúklingum sem skammtíma bráðameðferð í geðrænu neyðartilviki vegna alvarlegs þunglyndis.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á skammtaáðlögun hjá sjúklingum með vægt (Child-Pugh flokkur A) eða meðalskerta Child-Pugh flokkur B) lifrarstarfsemi. Hins vegar á að gæta varúðar við notkun 84 mg hámarks-skammts hjá sjúklingum með meðalskerta lifrarstarfsemi.

Spravato hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C). Notkun lyfsins er ekki ráðlögð hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 4.4 og 5.2)

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaáðlögun hjá sjúklingum með vægt eða verulega skerta nýrnastarfsemi. Sjúklingar í skilun voru ekki rannsakaðir.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Spravato hjá börnum á aldrinum 17 ára og yngri. Notkun Spravato á ekki við hjá börnum sem eru yngri en 7 ára.

Lyfjagjöf

Lyfið er eingöngu ætlað til notkunar í nef. Nefúðatækið er einnota tæki sem gefur í heildina 28 mg esketamin í 2 úðum (einn úði í hvora nös). Til þess að koma í veg fyrir að lyf fari til spillis, má ekki virkja tækið fyrir notkun. Nefúðatækið er ætlað til notkunar af sjúklingnum sjálfum undir handleiðslu heilbrigðisstarfsmanns með því að nota 1 tæki (fyrir 28 mg skammt), 2 tæki (fyrir 56 mg skammt) eða 3 tæki (fyrir 84 mg skammt) með 5 mínútna hvíld á milli notkunar hvers tækis.

Hnerri að lokinni lyfjagjöf

Ef hnerað er strax að lokinni lyfjagjöf, á ekki að nota uppbótartæki.

Tveir úðar í röð í sömu nös

Ef lyfið er gefið í sömu nös, á ekki að nota uppbótartæki.

Þegar meðferð er hætt þarf ekki að draga úr notkun smátt og smátt. Samkvæmt upplýsingum úr klínískum rannsóknum er hætta á fráhvarfseinkennum lítil.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efnum, ketamini eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Sjúklingar sem geta verið í mikilli hættu ef hækkan verður á blóðþrýstingi eða innankúpuþrýstingi (sjá kafla 4.8):
 - Sjúklingar með æðasjúkdóm með slagæðagúlpi (þ.m.t. innan höfuðkúpu, í brjóstholi eða ósæð í kvið eða útlægum slagæðum).
 - Sjúklingar með sögu um blæðingu í heila.
 - Nýleg saga (innan 6 vikna) um hjarta- og æðatilvik, þar með talið hjartadrep.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sjálfsvíg/sjálfsvígshugsanir eða klínísk versnun

Ekki hefur verið sýnt fram á verkun esketamins til að koma í veg fyrir sjálfsvíg eða draga úr sjálfsvígshugleiðingum eða -hegðun (sjá kafla 5.1). Notkun esketamins útilokar ekki þörf á sjúkrahúsinnlögn ef hún er klínískt réttmæt, jafnvel þótt sjúklingar finni fyrir ávinningi eftir upphafsskammt af esketamini.

Samhliða meðferðinni á að hafa náð eftirlit með sjúklingum, sérstaklega þeim sem eru í mikilli áhættu, og þá sérstaklega snemma í meðferðinni og í kjölfar skammtabreytinga. Vekja skal athygli sjúklinga (og umönnunaraðila sjúklinga) á þörf þess að fylgjast með klínískri versnun, sjálfsvígshægðun eða -hugsunum og óvenjulegum hegðunarbreytingum og að leita skuli læknaaðstoðar tafarlaust ef þessi einkenni koma fram.

Þunglyndi tengist aukinni hættu á sjálfsvígshugsunum, sjálfsskaða og sjálfsvígum (sjálfsvígstengdum tilvikum). Þessi hætta varir þangað til markverður bati á sér stað og þess vegna þarf að hafa náð eftirlit með sjúklingum. Það er almenn klínísk reynsla að hætta á sjálfsvígum getur aukist á upphafsstigum bata.

Þekkt er að sjúklingar með sögu um sjálfsvígstengd tilvik eða þeir sem hafa verið í sjálfsvígshugleiðingum í töluverðum mæli áður en meðferð hófst eru í meiri hættu á sjálfsvígshugsunum eða tilraunum til sjálfsvígis og því skal fylgjast náð með þeim meðan á meðferðinni stendur.

Taugageðræn skerðing og skert hreyfigeta

Í klínísku rannsóknunum var greint frá því að esketamin getur valdið svefnhöfða, slævingu, einkennum hugrofs, skynjunartruflunum, sundli, svima og kvíða (sjá kafla 4.8). Þessi áhrif geta skert athygli, dómgreind, hugsun, viðbragðsflýti og hreyfigetu. Í hverri meðferðarloftu þarf að hafa eftirlit með sjúklingnum undir handleiðslu heilbrigðisstarfsmanns til þess að meta hvenær sjúklingurinn er talinn stöðugur samkvæmt klínísku mati (sjá kafla 4.7).

Öndunarbæling

Öndunarbæling getur komið fram við stóra skammta eftir hraða inndælingu esketamins eða ketamins í bláæð þegar þau eru notuð við svæfingu. Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilvikum djúprar slævingar. Notkun esketamins samhliða lyfjum/efnum sem hafa bælandi áhrif á miðtaugakerfið getur aukið hættu á slævingu (sjá kafla 4.5). Við notkun eftir markaðssetningu hafa komið fram mjög sjaldgæf tilvik öndunarbælingar. Í meirihluta þessara tilvika var tilkynnt um notkun samhliða lyfjum/efnum sem hafa bælandi áhrif á miðtaugakerfið og/eða hjá sjúklingum með aðra sjúkdóma eins og offitu, kvíða, hjarta- og æðasjúkdóma og öndunarfærasjúkdóma. Þessi tilvik voru skammvinn og gengu til baka eftir að búð var að örva sjúklinginn með því að tala við hann eða snerta hann eða með súrefnisgjöf. Þörf er á nánú eftirliti með tilliti til slævingar og öndunarbælingar.

Áhrif á blóðþrýsting

Esketamin getur valdið skammvinnri hækkun á slagbils- og/eða þanbilsþrýstingi sem nær hámarki u.þ.b. 40 mínútum eftir gjöf lyfsins og varir í u.þ.b. 1-2 klst. (sjá kafla 4.8). Talsverð hækkun á blóðþrýstingi gæti komið fram eftir hvaða meðferðarlotu sem er. Ekki má nota esketamin hjá sjúklingum sem geta verið í mikilli hættu ef hækkun verður á blóðþrýstingi eða innankúpuþrýstingi (sjá kafla 4.3). Áður en esketamini er ávísað, þarf að meta vandlega sjúklinga með aðra hjarta- og æðasjúkdóma og heilæðasjúkdóma til að ákvarða hvort mögulegur ávinningur af esketamini vegi þyngra en áhættan.

Hjá sjúklingum sem hafa verið metnir og taldir með hækkaðan blóðþrýsting fyrir lyfjagjöf (almennar leiðbeiningar: > 140/90 mmHg hjá sjúklingum < 65 ára og > 150/90 mmHg hjá sjúklingum ≥ 65 ára) er viðeigandi að breyta lífsstíl og/eða lyfjameðferð til þess að lækka blóðþrýstinginn áður en meðferð með esketamini er hafin. Ef blóðþrýstingurinn er hækkaður áður en esketamin er gefið, þarf að taka ákvörðunina um að fresta esketamin meðferð með tilliti til jafnvægis á milli ávinnings og áhættu fyrir hvern og einn sjúkling.

Fylgjast skal með blóðþrýstingi eftir hverja lyfjagjöf. Mæla á blóðþrýstinginn u.þ.b. 40 mínútum eftir lyfjagjöf og síðan eins og við á klínískt þangað til gildin lækka. Ef blóðþrýstingurinn viðhelst hár í lengri tíma, gæti þurft að leita skjótrar aðstoðar hjá læknum með reynslu af blóðþrýstingsstjórn. Sjúklingar sem fá einkenni bráðs háþrýstings þurfa tafarlaust að fá bráðaaðstoð.

Sjúklingar með klínískt mikilvæga eða óstöðuga hjarta- og æðasjúkdóma eða öndunarfærasjúkdóma

Aðeins skal hefja meðferð með esketamini hjá sjúklingum með klínískt mikilvæga eða óstöðuga hjarta- og æðasjúkdóma eða öndunarfærasjúkdóma ef ávinningurinn vegur þyngra en áhættan. Gefa á þessum sjúklingum esketamin í umhverfi þar sem viðeigandi búnaður til endurlífgunar er til taks og heilbrigðisstarfsmenn með reynslu í hjarta- og lungnaendurlífgun eru til staðar. Dæmi um sjúkdóma sem þarf að íhuga eru m.a., en takmarkast ekki við:

- Veruleg skerðing á lungnastarfsemi, m.a. langvinn lungnateppa.
- Kæfisvefn í tengslum við alvarlega offitu ($BMI \geq 35$).
- Sjúklingar með vanmeðhöndlaðan hæg- eða hraðslátt sem leiðir til óstöðugs blóðflæðis.
- Sjúklingar með sögu um hjartadrep. Þessir sjúklingar eiga að vera stöðugir samkvæmt klínísku mati og lausir við hjartaeinkenni fyrir lyfjagjöf.
- Hjartalokusjúkdómur sem hefur marktæk áhrif á blóðflæði, eða hjartabilun (NYHA flokkur III-IV).

Misnotkun lyfja, fíkn, fráhvarf

Einstaklingar með sögu um misnotkun lyfja eða lyfjaávana geta verið í meiri hættu á að misnota og ofnota esketamin. Áður en esketamini er ávísað á að meta sjúklinga einstaklingsbundið með tilliti til hættu á misnotkun eða ofnotkun og fylgjast með sjúklingum sem fá esketamin með tilliti til þess möguleika að sjúklingur þrói með sér misnotkun eða ofnotkun, þ.m.t. ásækni í lyf, meðan á meðferðinni stendur.

Greint hefur verið frá ávana og þoli við langvarandi notkun ketamins. Einstaklingar sem hafa verið háðir ketamini hafa greint frá fráhvarfseinkennum eins og mjög sterkri löngun, kvíða, skjálfta, svitamyndun og hjartsláttarónotum þegar notkun ketamins var hætt.

Ketamin, sem er handhverf blanda arketamins og esketamins, er lyf sem greint hefur verið frá að sé misnotað. Möguleiki á misnotkun, ofnotkun og ólöglegri notkun esketamins er lágmarkaður vegna þess að gjöf lyfsins fer fram undir beinni handleiðslu heilbrigðisstarfsmanns. Spravato inniheldur esketamin og getur því verið misnotað og notað á ólöglegan hátt.

Aðrir áhættuhópar

Spravato á að nota með varúð hjá sjúklingum með eftirfarandi sjúkdóma. Þessa sjúklinga þarf að meta vandlega áður en þeim er ávísað Spravato og eingöngu skal hefja meðferð ef ávinningurinn vegur þyngra en áhættan:

- Geðrof eða saga um geðrof.
- Ofþæti eða geðhvörf eða saga um slíkt.
- Skjaldkirtilsofþvirkni sem er vanmeðhöndluð.
- Saga um heilaskaða, háþrýstingsheilakvilla, meðferð með samveitu heilahólfs í gegnum mænuvökva (intrathecal therapy with ventricular shunt) eða annað sjúkdómsástand sem tengist hækkun á innankúpuþrýstingi.

Aldraðir (65 ára og eldri)

Aldraðir sjúklingar sem fá meðferð með Spravato eru í meiri hættu á að detta þegar þeir fara að hreyfa sig og þess vegna á að fylgjast vel með þessum sjúklingum.

Verulega skert lifrarstarfsemi

Þar sem gert er ráð fyrir aukinni útsetningu og vegna skorts á klínískri reynslu er notkun Spravato ekki ráðlögð hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokk C).

Greint hefur verið frá eiturverkun á lifur við langtímanotkun ketamins og því er ekki hægt að útiloka þessi áhrif við langtímanotkun Spravato. Engar vísbendingar um eiturverkun á lifur komu fram í klínískri langtímarannsókn hjá sjúklingum sem fengu meðferð með heildarútsetningu að meðaltali í 42,9 mánuði (í allt að 79 mánuði).

Einkenni á þvagfæri

Greint hefur verið frá þvagfæra- og þvagblöðrueinkennum við notkun Spravato (sjá kafla 4.8). Ráðlagt er að fylgjast með þvagfæra- og þvagblöðrueinkennum á meðan meðferð stendur og vísa til viðeigandi heilbrigðisstarfsmanns þegar einkenni eru viðvarandi.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samhliða notkun Spravato og efna sem hafa bælandi áhrif á miðtaugakerfið (t.d. benzodiazepín, ópíóíðar, áfengi) getur aukið slævingu og því þarf að hafa náið eftirlit.

Fylgjast á náið með blóðþrýstingi við samhliða notkun Spravato og geðörvandi lyfja (t.d. amfetamín, methylphenidat, modafinil, armodafinil) eða annarra lyfja sem geta aukið blóðþrýsting (t.d. xanthinafléiður, ergometrin, skjaldkirtilshormón, vasopressín eða MAO hemlar t.d. tranylcypromín, selegilín, phenelzín).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur sem geta orðið þungaðar

Spravato er hvorki ráðlagt til notkunar á meðgöngu né handa konum sem geta orðið þungaðar og nota ekki getnaðarvarnir.

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun esketamins á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt að ketamín, handhverf blanda arketamins og esketamins, veldur eiturverkunum á taugar hjá fóstri (sjá kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka svipaða hættu með esketamíni.

Ef kona verður þunguð meðan á meðferð með Spravato stendur á að stöðva meðferðina og fræða sjúklinginn um mögulega hættu fyrir fóstrið og önnur meðferðarúrræði eins fljótt og unnt er.

Brjóstagið

Ekki er þekkt hvort esketamin skiljist út í brjóstamjólk. Upplýsingar hjá dýrum sýna að esketamin skilst út í mjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir barn sem er á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagið eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Spravato.

Frjósemi

Dýrarannsóknir sýndu að esketamin hafði ekki skaðleg áhrif á frjósemi og æxlun.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Spravato hefur mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Í klínískum rannsóknum var greint frá því að Spravato valdi svefnhöfða, slævingu, einkennum hugrofs, skynjunarröskunum, sundli, svima og kvíða (sjá kafla 4.8). Áður en Spravato er gefið á að ráða sjúklingnum frá því að taka þátt í athöfnum sem geta hugsanlega skapað hættu og krefjast óskertrar árvekni og samhæfingar hreyfinga, t.d. akstur eða stjórn véla, fyrr en næsta dag eftir góðan svefn (sjá kafla 4.4).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi lyfsins

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Spravato voru sundl (31%), hugrof (27%), ógleði (27%), höfuðverkur (23%), svefnhöfði (18%), bragðskynstruflun (18%), svimi (16%), skert húðskyn (11%), uppköst (11%) og hækkaður blóðþrýstingur (10%).

Tafla með aukaverkunum

Aukaverkanir sem greint hefur verið frá fyrir esketamin eru taldar upp í töflu 3. Innan hvers líffæraflokks eru aukaverkanirnar taldar upp eftir tíðni samkvæmt eftirfarandi: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 3: Listi yfir aukaverkanir

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkun			
	Tíðni			
	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Geðræn vandamál	hugrof	kvíði, sælúvíma, ruglástand, raunveruleikaröskun, pirringur, ofskynjanir þ.m.t. ofsjónir, uppnám, skynvilla, felmturskast, breytt tímaskyn	skynhreyfihömlun, tilfinningaleg þjáning, vanlíðan	
Taugakerfi	sundl, höfuðverkur, svefnhöfði, bragðskynstruflun, skert húðskyn	náladofi, slæving, skjálfti, andleg skerðing, syfja, þvoglumæli, einbeitingarskortur	augntin, skynhreyfiofverkn i	flog
Augu		þokusýn		

Eyru og völundarhús	svimi	eyrnasuð, ofurnæm heyrn		
Hjarta		hraðtaktur	hægsláttur	
Æðar		háþrýstingur	lágþrýstingur	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		ópægindi í nefi, erting í hálsi, verkur í munnkoki, þurrkur í nefi þ.m.t. hrúðurmyndun, kláði í nefi		öndunarbæling
Meltingarfæri	ógleði, uppköst	skert húðskyn í munn, munnþurrkur	ofseyting munnvatns	
Húð og undirhúð		ofsvitnun	kaldur sviti	
Nýru og þvagfæri		óeðlilega tíð þvaglát, þvaglátstregða, brýn þvaglátsþörf		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		tilfinning um að vera óeðlilegur, ölvunartilfinning, þróttleysi, grátur, tilfinning um breyttan líkamshita	truflun á göngulagi	
Rannsóknaniðurstöður	hækkaður blóðþrýstingur			

Langtíma öryggi

Langtíma öryggi var metið í 3. stigs, fjölsetra, opinni framhaldsrannsókn (TRD3008) hjá 1.148 fullorðnum sjúklingum með alvarlegt þunglyndi sem svarar illa meðferð sem samsvarar útsetningu í 3.777 sjúklingaár. Sjúklingar fengu meðferð með esketamini með heildarútsetningu að meðaltali í 42,9 mánuði (í allt að 79 mánuði) þar sem 63% sjúklinga fengu meðferð í a.m.k. 3 ár og 28% sjúklinga í a.m.k. 5 ár. Öryggi esketamins var í samræmi við það öryggi sem hefur komið fram í klínískum lykilrannsóknum. Ekkert nýtt varðandi öryggi kom fram.

Lýsing á völdum aukaverkunar

Hugrof

Hugrof (27%) voru ein algengustu sálfræðilegu áhrif esketamins. Önnur skyld hugtök voru m.a. raunveruleikaröskun (2,2%), afsjálfgun (depersonalisation) (2,2%), skynvilla (1,3%) og tímabjögun (1,2%). Greint var frá því að þessar aukaverkanir væru skammvinnar og löguðust af sjálfu sér og kæmu fram daginn sem skammturinn væri gefinn. Greint var frá hugrofi sem myndi flokkast sem verulegt með tíðni sem var lægri en 4% í öllum rannsóknum. Einkenni hugrofs gengu yfirleitt til baka 1,5 klst. eftir lyfjagjöf og alvarleiki þeirra minnkaði yfirleitt með tímanum við endurtekna meðferð.

Slæving/svefnhöfgi/öndunarbæling

Í klínískum rannsóknum voru aukaverkanirnar slæving (9,3%) og svefnhöfgi (18,2%) aðallega vægar eða í meðallagi miklar, komu fram daginn sem skammturinn var gefinn og gengu sjálfkrafa til baka samdægurs. Slævandi áhrifin gengu yfirleitt til baka innan 1,5 klst. eftir skammt. Tíðni svefnhöfga var tiltölulega stöðug með tímanum við langtímameðferð. Í tilvikum slævingar komu ekki fram einkenni andnaðar og blóðaflfræðileg gildi (þar með talin lífsmörk og súrefnismettun) voru innan eðlilegra marka. Við notkun eftir markaðssetningu hafa komið fram mjög sjaldgæf tilvik öndunarbælingar (sjá kafla 4.4).

Breytingar á blóðþrýstingi

Í klínískum rannsóknum á alvarlegu þunglyndi sem svarar illa meðferð jókst slagbilsþrýstingur með tíma um u.þ.b. 7 til 9 mmHg og þanbilsþrýstingur um 4 til 6 mmHg 40 mínútum eftir lyfjagjöf og slagbilsþrýstingur 2 til 5 mmHg og þanbilsþrýstingur 1 til 3 mmHg 1,5 klst. eftir lyfjagjöf hjá

sjúklingum sem fengu Spravato ásamt þunglyndislyfi til inntöku (sjá kafla 4.4). Tíðni greinilegrar óeðlilegrar hækkunar slagbilsþrýstings (≥ 40 mmHg hækkun) var á bilinu 8% (< 65 ára) til 17% (≥ 65 ára) og þanbilsþrýstings (≥ 25 mmHg hækkun) á bilinu 13% (< 65 ára) til 14% (≥ 65 ára) hjá sjúklingum sem fengu esketamin ásamt þunglyndislyfi til inntöku. Tíðni hækkaðs slagbilsþrýstings (≥ 180 mmHg) var 3% og þanbilsþrýstings (≥ 110 mmHg) var 4%.

Vitræn skerðing og minnisskerðing

Greint hefur verið frá vitrænni skerðingu og minnisskerðingu við langtímanotkun ketamins eða misnotkun. Þessi áhrif jukust ekki með tíma og gengu til baka þegar notkun ketamins var hætt. Í klínískum langtímarannsóknum, þ.m.t. klínísk rannsókn hjá sjúklingum sem fengu meðferð með heildarútsetningu að meðaltali í 42,9 mánuði (í allt að 79 mánuði), voru áhrif esketamins nefúða á vitræna starfsemi metin með tímanum og hélst hún stöðug.

Einkenni á þvagfæri

Greint hefur verið frá millivefsblöðrubólgu við daglega og langtímanotkun ketamins í stórum skömmtum. Í klínískum rannsóknum á esketamini voru engin tilvik millivefsblöðrubólgu, þó kom fram aukin tíðni einkenna frá neðri þvagfærum (óeðlilega tíð þvaglát, þvaglátstregða, bráð þvaglát, næturþvaglát og blöðrubólga) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með esketamini samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu. Engin tilvik millivefsblöðrubólgu komu fram í klínískri langtímarannsókn hjá sjúklingum sem fengu meðferð með heildarútsetningu að meðaltali í 42,9 mánuði (í allt að 79 mánuði).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtn

Lágmarkslíkur eru á ofskömmtn Spravato af völdum sjúklings vegna hönnunar lyfsins og vegna þess að lyfjagjöfin er undir handleiðslu heilbrigðisstarfsmanns (sjá kafla 4.2).

Einkenni

Stærsti staki skammtur esketamin nefúða sem hefur verið prófaður á heilbrigðum sjálfboðaliðum var 112 mg og sýndi hann engar vísbendingar um eiturvekanir og/eða skaðlegar klínískar niðurstöður. Í samanburði við ráðlagða skammta var 112 mg esketamin nefúðaskammtur hins vegar tengdur hærri tíðni aukaverkana þar á meðal sundli, ofsvitnun, svefnhöfga, skertu húðskyni, tilfinningu um að vera óeðlileg/-ur, ógleði og uppköstum.

Búast má við lífshættulegum einkennum samkvæmt reynslu af ketamini þegar það er gefið í 25 földum skammti sem þarf til svæfingar. Klínískum einkennum er lýst sem flogum, hjartsláttartruflunum og öndunarstoppi. Ólíklegt er að hægt sé að gefa sambærilegan of stóran skammt esketamins með lyfjagjöf í nef.

Meðferð

Ekki er til sérstakt mótefni fyrir esketamin ofskömmtn. Ef ofskömmtn á sér stað skal íhuga möguleikann á að mörg önnur lyf geti líka átt þar aðkomu. Meðferð Spravato ofskömmtnar á að fela í sér meðferð á klínískum einkennum og viðeigandi eftirlit. Náinni umsjá og eftirliti skal haldið áfram þar til sjúklingurinn nær sér.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Geðlyf, önnur þunglyndislyf, ATC-flokkur: N06AX27.

Verkunarháttur

Esketamin er S-handhverfa rasemískur ketamins. Það er ósértækur blokki, sem á ekki í samkeppni, á N-metyl-D-aspartat (NMDA) viðtakann sem er hraður glútamát viðtaki. Með því að blokka NMDA viðtakann eykur esketamin tímabundið losun á glútamati sem eykur örvun α -amino-3-hydroxy-5-metyl-4-isoxazolepropionsýru viðtakans (AMPA) og leiðir síðan til aukningar taugasækinna boða sem geta stuðlað að endurheimt á starfsemi taugamóta á þeim svæðum heilans sem koma að stjórn hugarástands og tilfinningalegs atferlis. Endurheimt á dópamínvirkum taugaboðflutningi í heilasvæðum sem koma að umbun og hvatningu og minnkuð örvun á heilasvæðum sem koma að vansæld getur átt þátt í þessari hröðu svörun.

Lyfhrif

Möguleg misnotkun

Í rannsókn á mögulegri misnotkun sem var gerð hjá einstaklingum sem nota mörg lyf sem vímuegjafa (recreational polydrug users) (n=41), kallaði stakur skammtur af esketamin nefúða (84 mg og 112 mg) og jákvæðu samanburðarlyfi sem var ketamin í æð (0,5 mg/kg innrennsli á 40 mínútum) fram töluvert hærra skor en lyfleysa við huglæga einkunnargjöf á „ánægju með lyf“ og við annað huglægt mat á áhrifum lyfs.

Verkun og öryggi

Verkun og öryggi esketamin nefúða var rannsakað í fimm 3. stigs klínískum rannsóknum (TRD3001, TRD3002, TRD3003, TRD3004 og TRD3005) á fullorðnum sjúklingum (18 til 86 ára) með þunglyndi sem svarar illa meðferð og uppfylltu DSM-5 viðmið fyrir alvarlegt þunglyndi og höfðu ekki svarað a.m.k. 2 síðustu meðferðum með þunglyndislyfjum til inntöku, við fullnægjandi skammta og meðferðarlengd, í yfirstandandi alvarlegri þunglyndislotu. 1.833 fullorðnir sjúklingar tóku þátt og af þeim fékk 1.601 sjúklingur esketamin. Að auki var 202 sjúklingum slembiraðað (122 sjúklingar fengu esketamin) í 2. stigs rannsókninni TRD2005 í Japan, 252 sjúklingum var slembiraðað (126 sjúklingar fengu esketamin) í 3. stigs rannsókninni TRD3006 sem fór að mestu fram í Kína og 676 sjúklingum var slembiraðað (334 sjúklingar fengu esketamin) í 3. stigs rannsókninni TRD3013.

Verkun og öryggi esketamin nefúða var rannsakað í tveimur 3. stigs klínískum rannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum (18 til 64 ára) með meðalsvæsið eða svæsið alvarlegt þunglyndi (MADRS heildarskor > 28) sem svöruðu játandi í MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview) spurningu B3 („Hugsar [jafnvel aðeins í augnablik] um að skaða eða meiða eða slasa sjálfa(n) þig: með a.m.k. einhverjum ásetningi eða skilningi á að það geti leitt til dauða; eða hugsar um sjálfsvíg [þ.e. að stytta þér aldur]?“) og B10 („Hefur ætlað að fylgja eftir hugsunum um að stytta þér aldur á síðastliðnum 24 klukkustundum?“). 456 fullorðnir sjúklingar tóku þátt í rannsókninni, þar af 227 sjúklingar sem voru útsettir fyrir Spravato.

Þunglyndi sem svarar illa meðferð – Skammtímarannsóknir

Esketamin var metið í þremur 3. stigs skammtíma (4 vikur), slembiröðuðum, tvíblindum samanburðarrannsóknum með virkum samanburði hjá sjúklingum með þunglyndi sem svarar illa meðferð. Rannsóknirnar TRANSFORM-1 (TRD3001) og TRANSFORM-2 (TRD3002) voru gerðar hjá fullorðnum (18 til < 65 ára) og rannsóknin TRANSFORM-3 (TRD3005) var gerð hjá fullorðnum ≥ 65 ára. Sjúklingar í TRD3001 og TRD3002 byrjuðu á meðferð með esketamini 56 mg ásamt þunglyndislyfi til inntöku sem nýlega var byrjað að nota daglega eða þunglyndislyfi til inntöku sem nýlega var byrjað að nota daglega ásamt lyfleysunefúða á degi 1. Esketamin skömmtunum var síðan viðhaldið í 56 mg eða títraðir upp í 84 mg eða samsvarandi lyfleysunefúði gefinn tvisvar í viku í

4 vikna tvíblinda innleiðslufasanum. Esketamin skammtar, 56 mg eða 84 mg voru fastir í TRD3001 rannsókninni en sveigjanlegir í TRD3002 rannsókninni. Í rannsókn TRD3005 hófu sjúklingar (≥ 65 ára) meðferð með esketamini, 28 mg, ásamt þunglyndislyfi til inntöku sem nýlega var byrjað að nota daglega eða þunglyndislyfi til inntöku sem nýlega var byrjað að nota daglega ásamt lyfleysunefúða (dagur 1). Esketamin skammtar voru títraðir upp í 56 mg eða 84 mg eða samsvarandi lyfleysunefúði gefinn tvisvar í viku á 4 vikna tvíblinda innleiðslufasanum. Í rannsóknunum með sveigjanlega skammta, TRD3002 og TRD3005, var aukning esketamin skammta byggð á klínísku mati og hægt var að minnka skammta samkvæmt þoli. Notkun þunglyndislyfja til inntöku sem nýlega var byrjað að nota (SNRI: duloxetin, venlafaxin með lengdan losunarhraða, SSRI: escitalopram, sertralin) var opin og hófst á degi 1 í öllum rannsóknunum. Valið á þunglyndislyfi til inntöku sem nýlega var byrjað að nota var ákveðið af rannsakanda út frá fyrri meðferðarsögu sjúklings. Í öllum skammtímarannsóknunum var aðalverkunarendapunkturinn breyting á MADRS heildarskori frá upphafsgildi að degi 28.

Lýðfræðilegir eiginleikar og sjúkdómseinkenni við upphaf hjá sjúklingum í TRD3002, TRD3001 og TRD3005 koma fram í töflu 4.

Tafla 4: Lýðfræðilegir eiginleikar og sjúkdómseinkenni við upphaf fyrir TRD3002, TRD3001 og TRD3005 (heildarþýði)

	Rannsókn TRD3002 (N=223)	Rannsókn TRD3001 (N=342)	Rannsókn TRD3005 (N=137)
Aldur, ár			
Miðgildi (bil)	47,0 (19; 64)	47,0 (18; 64)	69,0 (65; 86)
Kyn, n (%)			
Karlur	85 (38,1%)	101 (29,5%)	52 (38,0%)
Konur	138 (61,9%)	241 (70,5%)	85 (62,0%)
Kynþáttur, n (%)			
Hvítir	208 (93,3%)	262 (76,6%)	130 (94,9%)
Svartir eða afrískættaðir Ameríkanar	11 (4,9%)	19 (5,6%)	--
Fyrri þunglyndislyf til inntöku með engri svörun (þ.e. þunglyndislyf sem brugðust)			
Fjöldi einstakra þunglyndislyfja, n (%)			
2	136 (61,0%)	167 (48,8%)	68 (49,6%)
3 eða fleiri	82 (36,8%)	167 (48,8%)	58 (42,3%)
Þunglyndislyf til inntöku sem nýlega er byrjað að nota, meðferð hafin við slembiröðun, n (%)			
SNRI	152 (68,2%)	196 (57,3%)	61 (44,5%)
SSRI	71 (31,8%)	146 (42,7%)	76 (55,5%)
Hættu í rannsókninni (af hvaða ástæðu sem er), n/N (%)	30/227 (13,2%)	31/346 (9,0%)	16/138 (11,6%)

Á 28 degi í rannsókninni með sveigjanlegum skammti TRD3002 fengu 67% sjúklinga sem var slembiræðið til þess að fá esketamin, 84 mg. Í TRD3002 rannsókninni sýndi esketamin ásamt þunglyndislyfi til inntöku sem nýlega var byrjað að nota, klínískt markverða og tölfræðilega yfirburði samanborið við þunglyndislyf til inntöku sem nýlega var byrjað að nota (SNRI: duloxetin, venlafaxin með lengdan losunarhraða, SSRI: escitalopram, sertralin) ásamt lyfleysunefúða (tafla 5) og einkenni minnkuðu strax 24 klst. eftir skammt.

Í rannsókn TRD3001 komu fram meðferðaráhrif með klínísku þýðingu á breytingu á MADRS heildarskori frá upphafsgildi í lok 4 vikna innleiðslufasans sem voru esketamin ásamt þunglyndislyfi til inntöku sem nýlega var byrjað að nota í hag í samanburði við þunglyndislyf til inntöku sem nýlega var byrjað að nota (SNRI: duloxetin, venlafaxin með lengdan losunarhraða, SSRI: escitalopram, sertralin) ásamt lyfleysunefúða (tafla 5). Í rannsókn TRD3001 voru meðferðaráhrif hóps sem fékk esketamin 84 mg ásamt þunglyndislyfi til inntöku samanborið við hóp sem fékk þunglyndislyf til inntöku ásamt lyfleysu ekki tölfræðilega marktæk.

Á 28 degi í TRD3005 rannsókninni var skömmtunin hjá sjúklingum sem hafði verið slembiraðað til þess að fá esketamin þannig að 64% sjúklinganna fengu 84 mg, 25% fengu 56 mg og 10% fengu 28 mg. Í rannsókn TRD3005 komu fram meðferðaráhrif með klíniska þýðingu en ekki tölfræðilega marktæk á breytingu á MADRS heildarskori frá upphafsgildi í lok 4 vikna innleiðslufasans sem voru esketamin ásamt þunglyndislyfi til inntöku sem nýlega var byrjað að nota í hag í samanburði við þunglyndislyf til inntöku sem nýlega var byrjað að nota (SNRI: duloxetine, venlafaxin með lengdan losunarhraða, SSRI: escitalopram, sertralin) ásamt lyfleysunefúða (tafla 5). Greiningar á undirhópum benda til takmarkaðrar verkunar hjá þeim sem eru eldri en 75 ára.

Tafla 5: Aðalverkunarniðurstöður fyrir breytingu á MADRS heildarskori fyrir 4 vikna klínískar rannsóknir (ANCOVA BOCF*)

Rann-sókn nr.	Meðferðarhópur [§]	Fjöldi sjúklinga	Meðalskor við upphaf (SD)	Breyting á meðaltali minnstu fervika frá upphafi til loka 4 viku (SE)	Munur á meðaltali minnstu fervika (95% CI) [†]
TRD3001	Spravato 56 mg + þunglyndislyf til inntöku	115	37,4 (4,8)	-18,9 (1,3)	-4,3 (-7,8; -0,8) [#]
	Spravato 84 mg + þunglyndislyf til inntöku	114	37,8 (5,6)	-16,2 (1,3)	-1,2 (-4,7; 2,3) [#]
	Þunglyndislyf til inntöku + lyfleysunefúði	113	37,5 (6,2)	-14,7 (1,3)	
TRD3002	Spravato (56 mg eða 84 mg) + þunglyndislyf til inntöku	114	37,0 (5,7)	-17,7 (1,3)	-3,5 (-6,7; -0,3) [‡]
	Þunglyndislyf til inntöku + lyfleysunefúði	109	37,3 (5,7)	-14,3 (1,3)	
TRD3005 (≥ 65 ára)	Spravato (28 mg, 56 mg eða 84 mg) + þunglyndislyf til inntöku	72	35,5 (5,9)	-10,1 (1,7)	-2,9 (-6,5; 0,6) [#]
	Þunglyndislyf til inntöku + lyfleysunefúði	65	34,8 (6,4)	-6,8 (1,7)	

SD = staðalfrávik, SE = staðalskekka, CI = öryggisbil

* ANCOVA greining sem studdist við upphafsgildi sem voru flutt fram (Baseline Observation Carried Forward), sem þýðir að fyrir sjúkling sem hættir á meðferð er gert ráð fyrir að stig þunglyndis gangi til baka að upphafsgildi (þ.e. stig þunglyndis er það sama og fyrir upphaf meðferðar)

§ Spravato eða lyfleysa gefin í nef, þunglyndislyf til inntöku = þunglyndislyf til inntöku sem nýlega er byrjað að nota (SNRI: duloxetine, venlafaxin með lengdan losunarhraða, SSRI: escitalopram, sertralin)

† Munurinn (Spravato + þunglyndislyf til inntöku mínus þunglyndislyf til inntöku + lyfleysunefúði) á breytingu á meðaltali minnstu fervika frá upphafsgildi

‡ Meðferðarhópur sem hafði tölfræðilega marktæka yfirburði yfir þá sem fengu þunglyndislyf til inntöku + lyfleysunefúða

Miðgildi óhlutdrægs mats (þ.e. vegin samsetning meðaltals minnstu fervika á muninum frá þunglyndislyfi til inntöku + lyfleysunefúði), og 95% sveigjanlegt öryggisbil

Tíðni svörunar og sjúkdómshlés

Svörun var skilgreind sem ≥ 50% lækun á MADRS heildarskori frá upphafsgildi í innleiðslufasanum. Samkvæmt lækuninni á MADRS heildarskori frá upphafsgildi, var hlutfall sjúklinga í rannsóknum TRD3001, TRD3002 og TRD3005 sem sýndu svörun við meðferð með esketamini ásamt þunglyndislyfi til inntöku hærra en hjá þeim sem fengu þunglyndislyf til inntöku ásamt lyfleysunefúða í 4 vikna tvíblinda innleiðslufasanum (tafla 6).

Sjúkdómshlé var skilgreint sem MADRS heildarskor ≤ 12. Í öllum þremur rannsóknunum var hærra hlutfall sjúklinga sem fengu meðferð með esketamini ásamt þunglyndislyfi til inntöku í sjúkdómshléi við lok 4 vikna tvíblinda innleiðslufasans en hjá þeim sem fengu þunglyndislyf til inntöku ásamt lyfleysunefúða (tafla 6).

Tafla 6: Tíðni svörunar og sjúkdómshlés í 4 vikna klínískum rannsóknum samkvæmt BOCF* gögnum

Rannsókn nr.	Meðferðar-hópur [§]	Fjöldi sjúklinga (%)					
		Tíðni svörunar [†]					Tíðni sjúkdómshlés [‡]
		24 klst.	Vika 1	Vika 2	Vika 3	Vika 4	Vika 4
TRD3001	Spravato 56 mg + þunglyndislyf til inntöku	20 (17,4%)	21 (18,3%)	29 (25,2%)	52 (45,2%)	61 (53,0%)	40 (34,8%)
	Spravato 84 mg + þunglyndislyf til inntöku	17 (14,9%) [#]	16 (14,0%)	25 (21,9%)	33 (28,9%)	52 (45,6%)	38 (33,3%)
	Þunglyndislyf til inntöku + lyfleysunefúði	8 (7,1%)	5 (4,4%)	15 (13,3%)	25 (22,1%)	42 (37,2%)	33 (29,2%)
TRD3002	Spravato (56 mg eða 84 mg) + þunglyndislyf til inntöku	18 (15,8%)	15 (13,2%)	29 (25,4%)	54 (47,4%)	70 (61,4%)	53 (46,5%)
	Þunglyndislyf til inntöku + lyfleysunefúði	11 (10,1%)	13 (11,9%)	23 (21,1%)	35 (32,1%)	52 (47,7%)	31 (28,4%)
TRD3005 (≥ 65 ára)	Spravato (28 mg, 56 mg eða 84 mg) + þunglyndislyf til inntöku	NA	4 (5,6%)	4 (5,6%)	9 (12,5%)	17 (23,6%)	11 (15,3%)
	Þunglyndislyf til inntöku + lyfleysunefúði	NA	3 (4,6%)	8 (12,3%)	8 (12,3%)	8 (12,3%)	4 (6,2%)

NA = upplýsingar ekki tiltækar

* Upphafsgildi flutt fram (Baseline Observation Carried Forward), sem þýðir að fyrir sjúkling sem hættir á meðferð er gert ráð fyrir að stig þunglyndis gangi til baka að upphafsgildi (þ.e. stig þunglyndis er það sama og fyrir upphaf meðferðar)

§ Spravato eða lyfleysa gefin í nef, þunglyndislyf til inntöku = þunglyndislyf til inntöku sem nýlega er byrjað að nota (SNRI: duloxetine, venlafaxin með lengdan losunarhraða, SSRI: escitalopram, sertralin)

† Svörun var skilgreind sem ≥ 50% minnkun á MADRS heildarskori frá upphafsgildi

‡ Sjúkdómshlé var skilgreint sem MADRS heildarskor ≤ 12

Fyrsti skammturinn var Spravato 56 mg + þunglyndislyf til inntöku

Þunglyndi sem svarar illa meðferð – Langtímarannsóknir

Rannsókn á forvörn gegn bakslagi

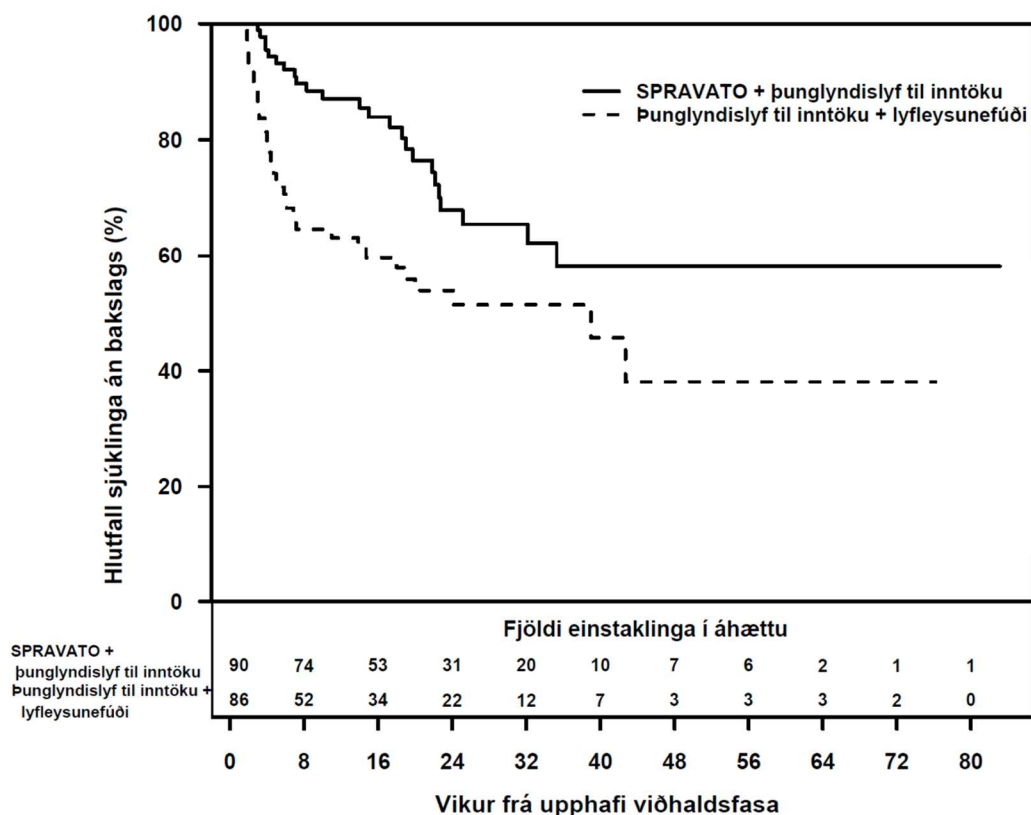
Sýnt var fram á að verkun gegn þunglyndi var viðhaldið í rannsókn á forvörn gegn bakslagi. Rannsóknin SUSTAIN-1 (TRD3003) var fjölsetra, langtíma, slembiröðuð, tvíblind samhliða hóprannsókn með virkum samanburði á forvörn gegn bakslagi. Aðalútkomumælingin til þess að meta forvörn gegn bakslagi þunglyndis var mæld sem tími að bakslagi. Í heildina voru það 705 sjúklingar sem tóku þátt, 437 sjúklingar voru skráðir með beinum hætti, 150 komu úr TRD3001 og 118 komu úr TRD3002. Sjúklingarnir sem voru skráðir beint fengu esketamin (56 mg eða 84 mg tvisvar í viku) ásamt þunglyndislyfi til inntöku í 4 vikna opnum innleiðslufasa. Við lok opna innleiðslufasans voru 52% sjúklinga í sjúkdómshléi (MADRS heildarskor ≤ 12) og 66% sjúklinga svöruðu meðferðinni (≥ 50% framfarir með tilliti til MADRS heildarskors). Sjúklingar sem svöruðu meðferðinni (455) fengu áfram meðferð með esketamini ásamt þunglyndislyfi til inntöku í 12 vikna fínstillingarfasa. Að loknum innleiðslufasa fengu sjúklingar esketamin vikulega í 4 vikur og frá viku 8 var notaður

algóritmi (byggður á MADRS) til þess að ákveða tíðni skömmtunar, sjúklingar í sjúkdómshléi (þ.e. MADRS heildarskor ≤ 12) fengu skammt aðra hverja viku en ef MADRS heildarskorið hækkaði í > 12 var tíðnin aukin í vikulega skömmtun næstu 4 vikurnar, með það að markmiði að hafa sjúklinginn á lægstu skömmtunartíðninni sem getur viðhaldið svörun/sjúkdómshléi. Í lok 16 vikna meðferðartímabils var sjúklingum í stöðugu sjúkdómshléi ($n=176$) eða með stöðuga svörun ($n=121$) slembiraðað til þess að halda áfram á esketamini eða hætta á esketamini og skipta yfir í lyfleysunefúða. Stöðugt sjúkdómshlé var skilgreint sem MADRS heildarskor ≤ 12 í a.m.k. 3 af síðustu 4 vikum fínstillingarfasans og stöðug svörun var skilgreind sem $\geq 50\%$ minnkun á MADRS heildarskori frá upphafsgildi a.m.k. síðustu 2 vikur fínstillingarfasans en þó ekki í stöðugu sjúkdómshléi.

Stöðugt sjúkdómshlé

Hjá sjúklingum í stöðugu sjúkdómshléi sem héldu áfram á meðferð með esketamini ásamt þunglyndislyfi til inntöku var tölfræðilega marktækt lengri tími að bakslagi þunglyndiseinkenna en hjá sjúklingum sem voru á þunglyndislyfi til inntöku sem nýlega var byrjað að nota (SNRI: duloxetin, venlafaxin með lengdan losunarhraða, SSRI: escitalopram, sertralin) ásamt lyfleysunefúða (mynd 1). Bakslag var skilgreint sem MADRS heildarskor ≥ 22 í 2 samfelldar vikur eða sjúkrahúsinnlögn vegna versnunar þunglyndis eða einhver klínískt viðeigandi tilvik sem benda til bakslags. Miðgildistími að bakslagi fyrir hópinn sem var á þunglyndislyfi til inntöku sem nýlega var byrjað að nota (SNRI: duloxetin, venlafaxin með lengdan losunarhraða, SSRI: escitalopram, sertralin) ásamt lyfleysunefúða var 273 dagar, en ekki var hægt að áætla miðgildið fyrir hópinn sem fékk esketamin ásamt þunglyndislyfi til inntöku þar sem hópurinn náði ekki 50% bakslagstíðni.

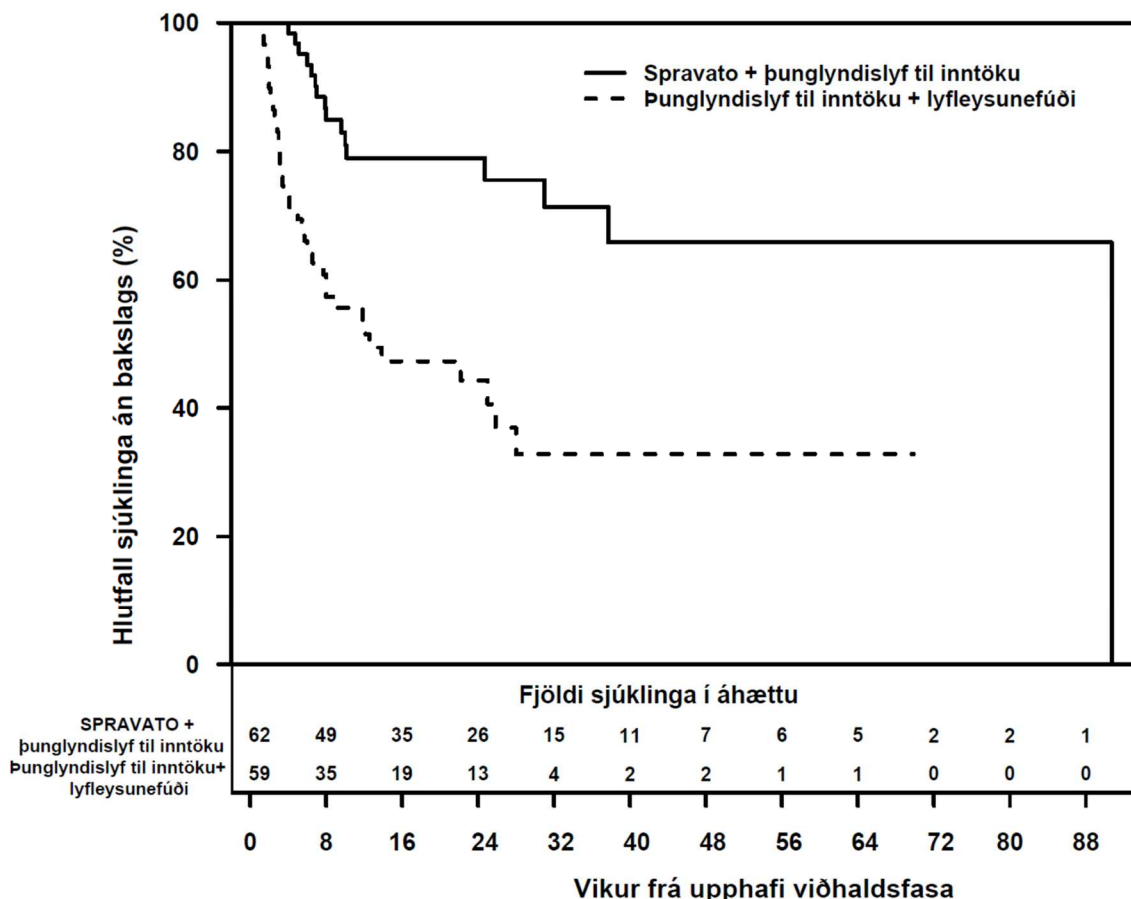
Mynd 1: Tími að bakslagi hjá sjúklingum í stöðugu sjúkdómshléi í rannsókn TRD3003 (heildarþýði)



Hjá sjúklingum í stöðugu sjúkdómshléi var tíðni bakslags sem byggð var á Kaplan-Meier mati á 12 og 24 vikna tvíblinda eftirfylgnitímabilinu, 13% og 32% fyrir esketamin og 37% og 46% fyrir lyfleysunefúða, tilgreint í sömu röð.

Verkunarniðurstöður voru einnig í samræmi fyrir sjúklinga sem sýndu stöðuga svörun og héldu áfram á meðferð með esketamini ásamt þunglyndislyfi til inntöku, tölfræðilega marktækt lengri tími var að bakslagi þunglyndiseinkenna en hjá sjúklingum á þunglyndislyfi til inntöku sem nýlega var byrjað að nota (SNRI: duloxetine, venlafaxin með lengdan losunarhraða, SSRI: escitalopram, sertralin) ásamt lyfleysunefúða (mynd 2). Miðgildistími að bakslagi fyrir hópinn sem var á þunglyndislyfi til inntöku sem nýlega var byrjað að nota (SNRI: duloxetine, venlafaxin með lengdan losunarhraða, SSRI: escitalopram, sertralin) ásamt lyfleysunefúða (88 dagar) var styttri samanborið við hópinn sem var á esketamini ásamt þunglyndislyfi til inntöku (635 dagar).

Mynd 2: Tími að bakslagi hjá sjúklingum með stöðuga svörun í rannsókn TRD3003 (heildarþýði)



Hjá sjúklingum með stöðuga svörun var tíðni bakslags sem byggð var á Kaplan-Meier mati á 12 og 24 vikna tvíblinda eftirfylgnitímabilinu, 21% og 21% fyrir esketamin og 47% og 56% fyrir lyfleysunefúða, tilgreint í sömu röð.

Skráning í TRD3003 dreifðist á u.þ.b. 2 ár. Tímalengd viðhaldsfasans var breytileg og varði þangað til hver og einn sjúklingur fékk bakslag þunglyndiseinkenna eða hætti af einhverjum öðrum ástæðum eða að rannsókninni var lokið vegna þess að búið var að uppfylla þann fjölda bakslagstilvika sem þurfti. Rannsókninni lauk við fyrirframákveðinn fjölda bakslagstilvika sem var byggt á milligreiningu og það hafði áhrif á hversu margir fengu lyfið. Eftir fyrstu 16 vikur meðferðarinnar með esketamini ásamt þunglyndislyfi til inntöku var miðgildi notkunar esketamins í viðhaldsfasa 4,2 mánuðir (á bilinu 1 dagur til 21,2 mánuðir) hjá sjúklingum sem fengu Spravato (stöðugt sjúkdómshlé og stöðug svörun). Í þessari rannsókn fengu 31,6% sjúklinga esketamin í meira en 6 mánuði og 7,9% sjúklinga fengu esketamin í meira en 1 ár í viðhaldsfasanum.

Skömmunartíðni

Skömmunartíðnin sem var notuð meirihluta tímans í viðhaldsfasanum er sýnd í töflu 7. Af sjúklingunum sem var slembiraðað til þess að fá Spravato, fengu 60% sjúklinga 84 mg og 40% fengu 56 mg skammt.

Tafla 7: Skömmunartíðnin sem var notuð meirihluta tímans, viðhaldsfasi (rannsókn TRD3003)

	Stöðugt sjúkdómshlé		Stöðug svörun	
	Spravato + þunglyndislyf til inntöku (N=90)	Þunglyndislyf til inntöku + lyfleysunefúði (N=86)	Spravato + þunglyndislyf til inntöku (N=62)	Þunglyndislyf til inntöku + lyfleysunefúði (N=59)
Meirihluta skömmunartíðni				
Vikulega	21 (23,3%)	27 (31,4%)	34 (54,8%)	36 (61,0%)
Á tveggja vikna fresti	62 (68,9%)	48 (55,8%)	21 (33,9%)	19 (32,2%)
Vikulega eða á tveggja vikna fresti	7 (7,8%)	11 (12,8%)	7 (11,3%)	4 (6,8%)

Rannsókn TRD3013 (ESCAPE-TRD)

Verkun Spravato var metin í slembiraðaðri, opinni langtímarannsókn með virkum samanburði þar sem matsaðilar voru blindaðir (TRD3013) og var esketamin borið saman við quetiapín með lengdan losunarhraða hjá 676 fullorðnum sjúklingum (18-74 ára) með þunglyndi sem svarar illa meðferð sem héldu áfram yfirstandandi töku þunglyndislyfs til inntöku (SSRI eða SNRI). Sjúklingar fengu meðferð með sveigjanlegum skammti af esketamini (28, 56 eða 84 mg) eða quetiapín með lengdan losunarhraða, í samræmi við ráðleggingar um skömmun í gildandi samantekt á eiginleikum lyfs við upphaf rannsókna.

Aðalverkunarendapunkturinn var sjúkdómshlé (MADRS heildarskor ≤ 10) í viku 8 og lykil aukaendapunktur var að vera án bakslags út viku 32 eftir sjúkdómshlé í viku 8. Bakslag var skilgreint sem MADRS heildarskor ≥ 22 í tvær vikur í röð eða sjúkrahúsinnlögn vegna versunar þunglyndis eða einhver klínískt viðeigandi tilvik sem benda til bakslags.

Lýðfræðilegir eiginleikar og sjúkdómseinkenni sjúklinga í upphafi voru svipuð hjá hópnum sem fékk esketamin ásamt þunglyndislyfi til inntöku og hjá hópnum sem fékk quetiapín með lengdan losunarhraða ásamt þunglyndislyfi til inntöku. Meðaltal (staðalfrávik) MADRS heildarskora í upphafi var 31,4 (6,06) hjá hópnum sem fékk esketamin ásamt þunglyndislyfi til inntöku og 31,0 (5,83) hjá hópnum sem fékk quetiapín með lengdan losunarhraða ásamt þunglyndislyfi til inntöku.

Esketamin ásamt þunglyndislyfi til inntöku hafði klínískt markverða og tölfræðilega yfirburði samanborið við quetiapín með lengdan losunarhraða ásamt þunglyndislyfi til inntöku, bæði hvað varðar helsta mælikvarða verkunar (tafla 8) og lykil aukamælikvarða verkunar (tafla 9).

Tafla 8: Aðalverkunarniðurstöður úr TRD3013 rannsókninni^a

Meðferðarhópur	Spravato + þunglyndislyf til inntöku	Quetiapín með lengdan losunarhraða + þunglyndislyf til inntöku
Fjöldi sjúklinga í sjúkdómshléi í viku 8	91/336 (27,1%)	60/340 (17,6%)
Aðlagður áhættumunur í prósentum (95% CI) ^b	9,5 (3,3; 15,8)	–
P-gildi ^c	P = 0,003	–

CI = öryggisbil

^a Ef sjúklingur hætti íhlutunarmeðferð í rannsókninni fyrir viku 8 var það talin neikvæð útkoma (þ.e. án sjúkdómshlés). Fyrir sjúklinga án fyrirliggjandi MADRS niðurstaðna við komu í viku 8 sem hættu ekki íhlutunarmeðferð í rannsókninni eða hættu ekki þátttöku í rannsókninni fyrir viku 8, var notast við LOCF fyrir MADRS.

- ^b Notast er við Mantel-Haenszel mat á áhættumun, lagskipt eftir aldurshópum (18-64; ≥ 65) og heildarfjölda meðferðarþrota. Þessi áætlaði munur gefur til kynna yfirburði esketamins.
- ^c Cochran–Mantel–Haenszel (CMH) próf, leiðrétt fyrir aldurshópum (18-64; ≥ 65) og heildarfjölda meðferðarþrota.

Tafla 9: Verkunarniðurstöður fyrir lykil aukapunkt úr TRD3013 rannsókninni^a

Meðferðarhópur	Spravato + þunglyndislyf til inntöku	Quetiapín með lengdan losunarhraða + þunglyndislyf til inntöku
Fjöldi sjúklinga sem voru bæði í sjúkdómshléi í viku 8 og án bakslags í viku 32	73/336 (21,7%)	48/340 (14,1%)
Aðlagður áhættumunur í prósentum (95% CI) ^b	7,7 (2,0; 13,5)	–
P-gildi ^c	P = 0,008	–

CI = öryggisbil

^a Ef sjúklingur hætti íhlutunarmeðferð í rannsókninni var það talin neikvæð útkoma. Fyrir sjúklinga án fyrirbyggjandi MADRS niðurstaðna við komu í viku 8 sem hættu ekki íhlutunarmeðferð í rannsókninni eða hættu ekki þátttöku í rannsókninni fyrir viku 8, var notast við LOCF fyrir MADRS.

^b Notast er við Mantel-Haenszel mat á áhættumun, lagskipt eftir aldurshópum (18-64; ≥ 65) og heildarfjölda meðferðarþrota. Þessi áætlaði munur gefur til kynna yfirburði esketamins.

^c Cochran–Mantel–Haenszel (CMH) próf, leiðrétt fyrir aldurshópum (18-64; ≥ 65) og heildarfjölda meðferðarþrota.

Tíðni meðferðarþrofs á 32 vikna meðferðartímabilinu var 4,2% vegna aukaverkana, 8,3% vegna skorts á verkun og 23,2% í heild hjá sjúklingahópnum sem fékk esketamín og þunglyndislyf til inntöku og 11,5% vegna aukaverkana, 15,0% vegna skorts á verkun og 40,3% í heild hjá sjúklingahópnum sem fékk quetiapín með lengdan losunarhraða og þunglyndislyf til inntöku.

Þunglyndi sem svarar illa meðferð – Skammtímarannsókn á japönskum sjúklingum

Verkun Spravato var einnig metin í skammtíma (4 vikur) slembiraðaðri, tvíblindri samanburðar-rannsókn með virkum samanburði (TRD2005) hjá 202 fullorðnum japönskum sjúklingum með þunglyndi sem svarar illa meðferð. Sjúklingar fengu 4 vikna innleiðslumeðferð með föstum skammti af esketamíni sem nam 28 mg, 56 mg, 84 mg eða lyfleysunefúða til viðbótar við áframhaldandi yfirstandandi þunglyndislyfjameðferð til inntöku. Aðalverkunarendapunkturinn var breyting á MADRS heildarskori frá upphafsgildi að degi 28. Lýðfræðilegir eiginleikar og sjúkdómseinkenni sjúklinga við upphaf voru svipuð á milli hópanna sem fengu esketamín ásamt þunglyndislyfi og lyfleysunefúða ásamt þunglyndislyfi.

Í rannsókn TRD2005 sást ekki tölfraðilega marktækur munur á breytingu á MADRS heildarskori frá upphafsgildi í lok 4 vikna innleiðslufasans fyrir neina skammta af esketamíni ásamt þunglyndislyfi til inntöku samanborið við þunglyndislyf til inntöku ásamt lyfleysunefúða (tafla 10).

Tafla 10: Aðalverkunarniðurstöður fyrir breytingu á MADRS heildarskori fyrir 4 vikna TRD2005 rannsókn á japönskum sjúklingum (MMRM)

Meðferðarhópur	Fjöldi sjúklinga	Meðalskor við upphaf (SD)	Breyting á meðaltali minnstu fervika frá upphafi til loka 4 viku (SE)	Munur á meðaltali minnstu fervika (90% CI) ^{†,#}
Spravato 28 mg + þunglyndislyf til inntöku	41	38,4 (6,1)	-15,6 (1,8)	-1,0 -5,77; 3,70
Spravato 56 mg + þunglyndislyf til inntöku	40	37,9 (5,4)	-14,0 (1,9)	0,6 -4,32; 5,47
Spravato 84 mg + þunglyndislyf til inntöku	41	35,9 (5,3)	-15,5 (1,8)	-0,9 -5,66; 3,83
Þunglyndislyf til inntöku + lyfleysunefúði	80	37,7 (5,7)	-14,6 (1,3)	

SD = staðalfrávik; SE = staðalskekka; CI = öryggisbil.

† Munurinn (Spravato + þunglyndislyf til inntöku mínus þunglyndislyf til inntöku + lyfleysunefúði) á breytingu á meðaltali minnstu fervika frá upphafsgildi.

Öryggisbil er byggt á Dunnett aðlöguninni.

Þunglyndi sem svarar illa meðferð – Skammtímarannsókn á kínverskum sjúklingum

Verkun Spravato var einnig metin í skammtíma (4 vikur) slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með virkum samanburði (TRD3006) hjá 252 fullorðnum sjúklingum (224 kínverskir sjúklingar, 28 sjúklingar sem ekki voru kínverskir) með þunglyndi sem svarar illa meðferð.

Sjúklingar fengu 4 vikna innleiðslumeðferð með sveigjanlegum skammti af esketamini (56 mg eða 84 mg) eða lyfleysunefúða til viðbótar við þunglyndislyf til inntöku sem nýlega var byrjað að nota. Aðalverkunarendapunkturinn var breyting á MADRS heildarskori frá upphafsgildi að degi 28. Lýðfræðilegir eiginleikar og sjúkdómseinkenni sjúklinga við upphaf voru svipuð á milli hópanna sem fengu esketamin ásamt þunglyndislyfi og lyfleysunefúða ásamt þunglyndislyfi.

Í rannsókn TRD3006 sást ekki tölfraðilega marktækur munur á breytingu á MADRS heildarskori frá upphafsgildi í lok 4 vikna innleiðslufasans fyrir esketamin ásamt þunglyndislyfi til inntöku samanborið við þunglyndislyf til inntöku ásamt lyfleysunefúða (tafla 11).

Tafla 11: Aðalverkunarniðurstöður fyrir breytingu á MADRS heildarskori fyrir 4 vikna TRD3006 rannsókn (MMRM)

Meðferðarhópur	Fjöldi sjúklinga [#]	Meðalskor við upphaf (SD)	Breyting á meðaltali minnstu fervika frá upphafi til loka 4 viku (SE)	Munur á meðaltali minnstu fervika (95% CI) [†]
Allir sjúklingar				
Spravato (56 mg eða 84 mg) + þunglyndislyf til inntöku	124	36,5 (5,21)	-11,7 (1,09)	-2,0 -4,64; 0,55
Þunglyndislyf til inntöku + lyfleysunefúði	126	35,9 (4,50)	-9,7 (1,09)	
Kínverskt þýði				
Spravato (56 mg eða 84 mg) + þunglyndislyf til inntöku	110	36,2 (5,02)	-8,8 (0,95)	-0,7 -3,35; 1,94
Þunglyndislyf til inntöku + lyfleysunefúði	112	35,9 (4,49)	-8,1 (0,95)	

SD = staðalfrávik; SE = staðalskekka; CI = öryggisbil.

Tveir sjúklingar fengu ekki þunglyndislyf til inntöku og voru ekki hluti af greiningu verkunar.

† Munurinn (Spravato + þunglyndislyf til inntöku mínus þunglyndislyf til inntöku + lyfleysunefúði) á breytingu á meðaltali minnstu fervika frá upphafsgildi.

Skammtíma bráðameðferð í geðrænu neyðartilviki vegna alvarlegs þunglyndis

Spravato var rannsakað í tveimur samskonar 3. stigs skammtíma (4 vikur) slembiröðuðum, tvíblindum, fjölsetra samanburðarrannsóknnum með lyfleysu, Aspire I (SUI3001) og Aspire II (SUI3002) hjá fullorðnum sjúklingum með meðalsvæsið eða svæsið alvarlegt þunglyndi (MADRS heildarskor > 28) sem svöruðu játandi í MINI spurningu B3 („Hugsar [jafnvel aðeins í augnablik] um að skaða eða meiða eða slasa sjálfa(n) þig: með a.m.k. einhverjum ásetningi eða skilningi á að það geti leitt til dauða; eða hugsar um sjálfsvíg [þ.e. að stytta þér aldur]?“) og B10 („Hefur ætlað að fylgja eftir hugsunum um að stytta þér aldur á síðastliðnum 24 klukkustundum?“). Í rannsóknunum fengu sjúklingar meðferð með esketamini 84 mg eða lyfleysunefúða tvisvar í viku í 4 vikur. Allir sjúklingar fengu alhliða hefðbundna meðferð (standard of care, SOC), þ.m.t. innlögn á sjúkrahús í upphafi og þunglyndislyf til inntöku sem nýlega var byrjað að nota eða bestu (optimised) meðferð með þunglyndislyfi til inntöku (þunglyndislyf í einlyfjameðferð eða ásamt aukalyfi), ákvarðað af rannsakanda. Að mati læknisins var sjúkrahúsinnlögn á geðdeild klínískt réttmæt vegna bráðrar hættu

á sjálfsvígi sjúklings. Eftir fyrsta skammtinn var skammtaminnkun leyfð einu sinni í esketamin 56 mg hjá sjúklingum sem ekki þöldu 84 mg skammtinn.

Lýðfræðilegir eiginleikar og sjúkdómseinkenni við upphaf hjá sjúklingum í SUI3001 og SUI3002 voru svipuð hjá hópnum sem fengu esketamin ásamt SOC og lyfleysunefúða ásamt SOC. Miðgildi aldurs sjúklingsanna var 40 ár (á bilinu 18 til 64 ár), 61% voru konur, 73% voru hvítir og 6% svartir og 63% sjúklingsanna höfðu að minnsta kosti einu sinni áður reynt sjálfsvíg. Áður en þeir tóku þátt í rannsókninni voru 92% sjúklingsanna á þunglyndislyfjameðferð. Meðan á rannsókninni stóð og sem hluta af hefðbundinni meðferð fengu 40% sjúklinga einlyfjameðferð með þunglyndislyfi, 54% sjúklinga fengu þunglyndislyf ásamt aukalyfi og 6% fengu meðferðaráætlun með bæði einlyfjameðferð með þunglyndislyfi/þunglyndislyfi ásamt aukalyfi.

Aðalverkunarmælingin var minnkun einkenna alvarlegs þunglyndis, mælt sem breyting frá upphafi á MADRS heildarskori 24 klukkustundum eftir fyrsta skammt (dagur 2).

Í SUI3001 og SUI3002 sýndi Spravato ásamt SOC tölfræðilega yfirburði í aðalverkunarmælingunni samanborið við lyfleysunefúða ásamt SOC (sjá töflu 12).

Tafla 12: Aðalverkunarniðurstöður fyrir breytingu frá upphafi á MADRS heildarskori 24 klukkustundum eftir fyrsta skammt (rannsóknir SUI3001 og SUI3002) (ANCOVA BOCF*)

Rannsókn nr.	Meðferðarhópur [‡]	Fjöldi sjúklingsa	Meðal-skör við upphaf (SD)	Breyting á meðaltali minnstu fervika frá upphafi til 24 klst. eftir fyrsta skammt (SE)	Munur á meðaltali minnstu fervika (95% CI) [§]
Rannsókn 1 (SUI3001)	Spravato 84 mg + SOC	112	41,2 (5,87)	-15,7 (1,05)	-3,7 (-6,41; -0,92) [#] p=0,006
	Lyfleysunefúði + SOC	112	41,0 (6,29)	-12,1 (1,03)	–
Rannsókn 2 (SUI3002)	Spravato 84 mg + SOC	114	39,5 (5,19)	-15,9 (1,02)	-3,9 (-6,65; -1,12) [#] p=0,006
	Lyfleysunefúði + SOC	113	39,9 (5,76)	-12,0 (1,06)	–
Samanteknar rannsóknir 1 og 2	Spravato 84 mg + SOC	226	40,3 (5,60)	-15,8 (0,73)	-3,8 (-5,69; -1,82)
	Lyfleysunefúði + SOC	225	40,4 (6,04)	-12,1 (0,73)	–

SD = staðalfrávik, SE = staðalskekkja, CI = öryggisbil, SOC = hefðbundin meðferð

* ANCOVA greining sem studdist við upphafsgildi sem voru flutt fram (Baseline Observation Carried Forward): Í SUI3001 voru 2 þátttakendur (1 þátttakandi í hvorum hópi) sem ekki fengu MADRS heildarskor á degi 2 (24 klukkustundum eftir fyrsta skammt) og í SUI3002 voru 6 þátttakendur (4 þátttakendur í esketamin hópnum og 2 þátttakendur í lyfleysuhópnum) sem ekki fengu MADRS heildarskor á degi 2 (24 klukkustundum eftir fyrsta skammt). Hjá þessum þátttakendum er gert ráð fyrir að stig þunglyndis gangi til baka að upphafsgildi (þ.e. stig þunglyndis er það sama og fyrir upphaf meðferðar) og MADRS heildarskor við upphaf er fært fram fyrir greininguna

[‡] Esketamin eða lyfleysa gefið í nef

[§] Munurinn (Spravato + SOC mínus lyfleysunefúði + SOC) á breytingu á meðaltali minnstu fervika frá upphafsgildi

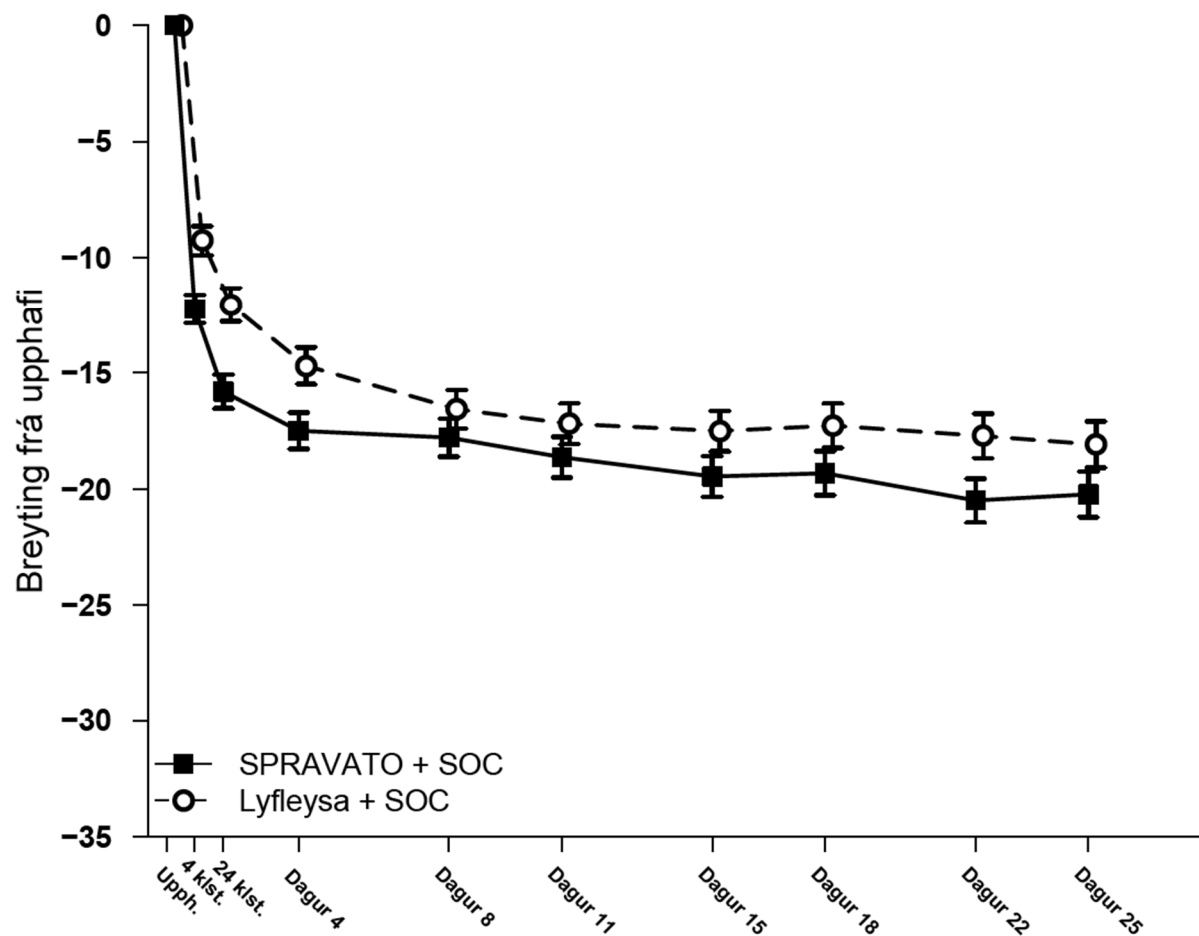
[#] Meðferðarhópar sem höfðu tölfræðilega marktæka yfirburði yfir lyfleysunefúða + SOC

Meðferðarmunur (95% CI) á breytingu frá upphafi á MADRS heildarskori á degi 2 (24 klukkustundum eftir fyrsta skammt) á milli esketamins + SOC og lyfleysu + SOC var -4,70 (-7,16; -2,24) hjá undirhópi sem hafði greint frá fyrri sjálfsvígstilraun (N=284) og -2,34 (-5,59; 0,91) hjá undirhópi sem ekki hafði greint frá fyrri sjálfsvígstilraun (N=166).

Tímalína meðferðarsvörunar

Bæði í SUI3001 og SUI3002 kom fram munur á meðferð með esketamini samanborið við lyfleysu sem hófst eftir 4 klukkustundir. Frá 4 klukkustundum til dags 25, sem var lok meðferðartímabilsins, héldu framfarir áfram hjá bæði esketamin hópnum og lyfleysuhópnum. Munurinn á milli hópanna hélst almennt en virtist ekki aukast með tímanum út dag 25. Mynd 3 sýnir tímalínu yfir aðalverkunar-mælinguna sem er breyting á MADRS heildarskori úr samanteknum rannsóknum SUI3001 og SUI3002.

Mynd 3: Breyting á meðaltali minnstu fervika frá upphafi á MADRS heildarskori yfir tíma í SUI3001 og SUI3002* (samanteknar upplýsingar, greining á öryggi) – ANCOVA BOCF



* Athugið: Eftir fyrsta skammtinn í rannsóknunum var leyfð skammtaminnkun einu sinni í Spravato 56 mg hjá sjúklingum sem ekki þöldu 84 mg skammtinn. Hjá um það bil 16% sjúklinganna var skammtur Spravato minnkaður úr 84 mg í 56 mg tvisvar í viku.

Tíðni sjúkdómshlés

Í 3. stigs rannsóknunum var hlutfall sjúklinga sem náði sjúkdómshléi (MADRS heildarskor ≤ 12 á hvaða tímapunkti sem var í rannsókninni) hærra í esketamin + SOC hópnum en í lyfleysu + SOC hópnum á öllum tímapunktum meðan á 4 vikna tvíblinda meðferðartímabilinu stóð (tafla 13).

Tafla 13: Sjúklingar sem náðu sjúkdómshléi í alvarlegu þunglyndi; tvíblint meðferðartímabil; heildarupplýsingar um greiningu verkunar

	SUI3001		SUI3002		Samanteknar rannsóknir (SUI3001 og SUI3002)	
	Lyfleysa + SOC 112	Spravato + SOC 112	Lyfleysa + SOC 113	Spravato + SOC 114	Lyfleysa + SOC 225	Spravato + SOC 226
Dagur 1, 4 klst. eftir fyrsta skammt Sjúklingar með sjúkdómshlé í alvarlegu þunglyndi	9 (8,0%)	12 (10,7%)	4 (3,5%)	12 (10,5%)	13 (5,8%)	24 (10,6%)
Dagur 2, 24 klst. eftir fyrsta skammt Sjúklingar með sjúkdómshlé í alvarlegu þunglyndi	10 (8,9%)	21 (18,8%)	12 (10,6%)	25 (21,9%)	22 (9,8%)	46 (20,4%)
Dagur 25 (fyrir skammt) Sjúklingar með sjúkdómshlé í alvarlegu þunglyndi	38 (33,9%)	46 (41,1%)	31 (27,4%)	49 (43,0%)	69 (30,7%)	95 (42,0%)
Dagur 25 (4 klst. eftir skammt) Sjúklingar með sjúkdómshlé í alvarlegu þunglyndi	42 (37,5%)	60 (53,6%)	42 (37,2%)	54 (47,4%)	84 (37,3%)	114 (50,4%)

SOC = hefðbundin meðferð

Athugið: Sjúkdómshlé er byggt á MADRS heildarskori ≤ 12 . Þátttakendur sem ekki náðu slíku viðmiði eða hættu þátttöku fyrir tímapunktinn, af hvaða ástæðu sem er, eru ekki taldir hafa náð sjúkdómshléi.

Áhrif á sjálfvígshneigð

Í heildina kom fram ávinningur hjá sjúklingum í báðum meðferðarhópum hvað varðar alvarleika sjálfsvígshneigðar þeirra, mælt með CGI-SS-r (Clinical Global Impression – Severity of Suicidality – revised) skala á 24 klukkustunda endapunktinum, þó að ekki væri tölfræðilega marktækur munur á milli meðferðarhópa.

Ekki hefur verið sýnt fram á langtímaáhrif esketamins til að koma í veg fyrir sjálfsvíg.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Spravato hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð á alvarlegu þunglyndi (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Meðalnýting 84 mg esketamins sem var gefið með nefúða er u.þ.b. 48%.

Esketamin frásogast hratt í gegnum slímhúð í nefi eftir gjöf í nef og er mælanlegt í plasma innan 7 mínútna eftir 28 mg skammt. Tíminn að hámarksplasmabéttni (t_{max}) er yfirleitt 20 til 40 mínútum eftir síðasta nefúða í meðferðarlotu (sjá kafla 4.2).

Skammtaháð aukning á hámarksplasmaþéttni (C_{max}) og svæði undir plasmaþéttni-tíma kúrfu (AUC_{∞}) esketamins nefúða varð við 28 mg, 56 mg og 84 mg skammta.

Lyfjahlvörf esketamins eru svipuð eftir stakan skammt og endurtekna lyfjagjöf og engin uppsöfnun verður í plasma þegar esketamin er gefið tvisvar í viku.

Dreifing

Meðaldreifirúmmál esketamins við jafnvægi þegar það er gefið í bláæð er 709 l.

Hlutfall heildarþéttni esketamins sem er próteinbundið í plasma hjá mönnum er að meðaltali 43 til 45%. Umfang bindingar esketamins við plasmaprótein er ekki háð lifrar- eða nýrnastarfsemi.

Esketamin er ekki hvarfefni fyrir P-gp flutningsprótein (fjölyfja ónæmisprótein 1), BCRP eða OATP1B1 eða OATP1B3. Esketamin hindrar ekki þessi flutningsprótein eða MATE1 og MATE2-K eða OCT2, OAT1 eða OAT3.

Umbrot

Esketamin er umbrotið í miklum mæli í lifur. Helsta umbrotsleið esketamins í lifarnetbólum manna er N-afmetýlering til þess að mynda noresketamin. Helstu cytokrom P450 (CYP) ensímur sem koma að N-afmetýleringu esketamins eru CYP2B6 og CYP3A4. Önnur CYP ensímur, m.a. CYP2C19 og CYP2C9, leggja sitt af mörkum en í miklu minna mæli. Noresketamin er síðan umbrotið gegnum CYP-háð ferli í önnur umbrotsefni, einhver þeirra eru síðan glúkúronsamtengd.

Brotthvarf

Meðalúthreinsun esketamins sem gefið var í bláæð var u.þ.b. 89 l/klst. Eftir að C_{max} var náð eftir lyfjagjöf í nef minnkaði plasmaþéttni esketamins ört fyrstu klukkutímana en síðan hægar. Meðalgildi lokahelmingunartíma eftir gjöf með nefúða var yfirleitt á bilinu 7 til 12 klst.

Eftir gjöf geislamerks esketamins í bláæð greindist u.þ.b. 78% af geislavirkni í þvagi og 2% í hægðum. Eftir inntöku geislamerks esketamins greindist u.þ.b. 86% af geislavirkni í þvagi og 2% í hægðum. Endurheimta geislavirknin samanstóð aðallega af esketamin umbrotsefnum. Eftir gjöf í bláæð og til inntöku var < 1% skammtsins skilinn út í þvagi sem óbreytt lyf.

Línulegt/ólinulegt samband

Útsetning fyrir esketamini eykst á skammtabilinu 28 mg til 84 mg. Aukningin á C_{max} og AUC gildum var minni en í hlutfalli við skammt á milli 28 mg og 56 mg eða 84 mg en var nánast í réttu hlutfalli við skammt á milli 56 mg og 84 mg.

Milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á esketamin

Lifrarensímhemlar

Formeðferð hjá heilbrigðum einstaklingum með ticlopidini til inntöku, sem er hemill á CYP2B6 virkni í lifur (250 mg tvisvar á dag í 9 daga fyrir og samdægurs gjöf esketamins) hafði engin áhrif á C_{max} fyrir esketamin gefið sem nefúði. AUC_{∞} fyrir esketamin jókst um u.þ.b. 29%. Formeðferð með ticlopidini hafði ekki áhrif á lokahelmingunartíma esketamins.

Við formeðferð með claritromycini til inntöku, sem er hemill á CYP3A4 virkni í lifur (500 mg tvisvar á dag í 3 daga fyrir og samdægurs gjöf esketamins) jókst meðalgildi C_{max} um u.þ.b. 11% og AUC_{∞} um u.þ.b. 4% fyrir esketamin gefið í nef. Formeðferð með claritromycini hafði ekki áhrif á lokahelmingunartíma esketamins.

Liffrarensímvirkjar

Við formeðferð með inntöku rifampicins, sem er öflugur virkir fjölda CYP lifrarensíma t.d. CYP3A4 og CYP2B6, (600 mg á dag í 5 daga fyrir gjöf esketamins) minnkaði meðalgildi C_{max} fyrir esketamin gefið sem nefúði um u.þ.b. 17% og AUC_{∞} um u.þ.b. 28%.

Önnur nefúðalyf

Hjá einstaklingum með sögu um ofnæmiskvef sem voru útsettir fyrir grasfrjókorni, hafði formeðferð með oxymetazolini gefið sem nefúði (2 úðar af 0,05% lausn gefnir 1 klst. fyrir gjöf esketamins í nef) minniháttar áhrif á lyfjahvörf esketamins.

Formeðferð hjá heilbrigðum einstaklingum með mometason furoati í nef (200 míkrog á dag í 2 vikur þar sem síðasti skammtur mometason furoats er gefinn 1 klst. fyrir gjöf esketamins í nef) hafði minniháttar áhrif á lyfjahvörf esketamins.

Áhrif esketamins á önnur lyf

Við gjöf 84 mg esketamins í nef tvisvar í viku í 2 vikur minnkaði meðalplasmagildi AUC_{∞} fyrir midazolam til inntöku (stakur 6 mg skammtur), hvarfefni CYP3A4 í lifur, um u.þ.b. 16%.

Gjöf 84 mg esketamins í nef tvisvar í viku í 2 vikur hafði engin áhrif á meðalplasmagildi AUC fyrir bupropion (stakur 150 mg skammtur), hvarfefni CYP2B6 í lifur.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir (65 ára og eldri)

Lyfjahvörf esketamins gefið sem nefúði voru borin saman hjá öldruðum heilbrigðum einstaklingum og yngri heilbrigðum fullorðnum. Eftir 28 mg skammt var meðalgildi C_{max} fyrir esketamin 21% hærra og AUC_{∞} 18% hærra hjá öldruðum (á aldursbilinu 65 til 81 árs) samanborið við yngri fullorðna (á aldursbilinu 22 til 50 ára). Eftir 84 mg skammt var meðalgildi C_{max} fyrir esketamin 67% hærra og AUC_{∞} 38% hærra hjá öldruðum (á aldursbilinu 75 til 85 ára) samanborið við yngri fullorðna (á aldursbilinu 24 til 54 ára). Lokahelmingunartími esketamins var svipaður hjá öldruðum og yngri fullorðnum einstaklingum (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun [CL_{CR}], 88 til 140 ml/mín.) var C_{max} fyrir esketamin að meðaltali 20 til 26% hærra hjá einstaklingum með vægt skerta (CL_{CR} , 58 til 77 ml/mín.), meðalskerta (CL_{CR} , 30 til 47 ml/mín.) eða verulega skerta (CL_{CR} , 5 til 28 ml/mín., ekki í skilun) nýrnastarfsemi í kjölfar 28 mg skammts af esketamin nefúða. AUC_{∞} var 13 til 36% hærra hjá einstaklingum með vægt til verulega skerta nýrnastarfsemi.

Engin klínísk reynsla er af gjöf esketamin nefúða hjá sjúklingum í skilun.

Skert lifrastarfsemi

C_{max} og AUC_{∞} gildi fyrir esketamin eftir 28 mg skammta voru svipuð hjá einstaklingum með Child-Pugh flokk A (vægt) skerta lifrastarfsemi og heilbrigðum einstaklingum. C_{max} fyrir esketamin var 8% hærra og AUC_{∞} 103% hærra hjá einstaklingum með Child-Pugh flokk B (meðalskerta) lifrastarfsemi samanborið við heilbrigða einstaklinga.

Engin klínísk reynsla er af gjöf esketamin nefúða hjá sjúklingum með Child-Pugh flokk C (verulega) skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Kynþáttur

Lyfjahvörf esketamin nefúða voru borin saman hjá heilbrigðum asískum einstaklingum og heilbrigðum einstaklingum af hvítum kynstofni. Meðalgildi plasma C_{max} og AUC_{∞} fyrir esketamin sem komu fram við stakan 56 mg skammt esketamin voru u.þ.b. 14% og 33% hærri hjá kínverskum einstaklingum samanborið við einstaklinga af hvíta kynstofninum. Að meðaltali var C_{max} fyrir esketamin 10% lægra og AUC_{∞} 17% hærra hjá kóreskum einstaklingum samanborið við einstaklinga

af hvítum kynstofni. Lyfjahvarfagreining á þýði var gerð sem náði til japanskra sjúklinga með þunglyndi sem svarar illa meðferð, auk heilbrigðra japanskra einstaklinga. Á grundvelli þeirrar greiningar, fyrir tiltekinn skammt, voru C_{max} og $AUC_{24klst.}$ fyrir esketamin í plasma um það bil 20% hærri hjá japönskum einstaklingum samanborið við einstaklinga sem ekki eru asískir. Meðalgildi lokahelmingunartíma esketamins í plasma var á bilinu 7,1 til 8,9 klst. hjá asískum einstaklingum og 6,8 klst. hjá einstaklingum af hvítum kynstofni.

Kyn og líkamsþyngd

Enginn markverður munur var á lyfjahvörfum esketamin nefúða eftir kyni eða heildarlíkamsþyngd (> 39 til 170 kg) samkvæmt lyfjahvarfagreiningu á þýðinu.

Ofnæmiskvef

Lyfjahvörf staks 56 mg skammts af esketamin nefúða voru svipuð hjá einstaklingum með ofnæmiskvef sem voru útsettir fyrir grasfrjókornum samanborið við heilbrigða einstaklinga.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeefni, eiturverkunum á taugar, eiturverkunum á æxlun og krabbameinsvaldandi áhrifum. Í dýraránskum á ketamini voru vísbendingar um eiturverkun á taugaproska. Ekki er hægt að útiloka hugsanlegar eiturverkanir esketamins á taugar hjá föstri (sjá kafla 4.6).

Eiturverkanir á erfðaeefni

Esketamin hafði ekki stökkbreytandi áhrif með eða án umbrotsvirkjunar í Ames prófi. Eiturverkanir esketamins á erfðaeefni komu fram í skimun í *in vitro* smákjarnaprófi með umbrotsvirkjun. Hins vegar hafði esketamin sem gefið var í æð ekki eiturverkun á erfðaeefni í *in vivo* beinmergssmákjarna prófi hjá rottum og *in vivo* Comet greiningu í lifrarfrumum hjá rottum.

Eiturverkanir á æxlun

Í rannsókn á eiturverkunum á þroska fösturvísa og föstra við gjöf ketamins í nef hjá rottum urðu afkvæmin ekki fyrir skaðlegum áhrifum við eiturverkun á móður við skammta þar sem útsetning var allt að 6 falt hærri en útsetning hjá mönnum, byggt á AUC gildum. Í rannsókn á eiturverkunum á þroska fösturvísa og föstra við gjöf ketamins í nef hjá kaninum komu vanskapandi áhrif á beinagrind fram og minnkuð fösturþyngd við skammta sem höfðu eiturverkun hjá móður. Útsetning hjá kaninum var svipuð útsetningu hjá mönnum, byggt á AUC gildum.

Birtar rannsóknir á dýrum (þ.m.t. á primötum) með skömmtum sem leiddu til léttrar eða miðlungi mikillar svæfingar sýndu að notkun svæfingarlyfja þegar vöxtur heilans er hraður og taugamót myndast leiðir til frumutaps í heila á þroskunarstigi, sem getur tengst langvarandi vitsmunalegri skerðingu. Klínískt mikilvægi þessara forklínísku niðurstaðna er ekki þekkt.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Sítrónusýrueinhýdrat

Tvínatríumedetat

Natríumhýdroxíð (til að stilla pH)

Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

4 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluskilyrði lyfsins.

6.5 Gerð fláts og innihald

Hettuglas úr gleri af tegund I með klóróbútýl gúmmítappa. Áfyllt hettuglas með tappa í samsetningu með handvirku nefúðatæki. Úr tækinu fást tveir úðar.

Í hverri pakkningu er hvert tæki í innsiglaðri þynnu.

Pakkningastærðir: 1, 2, 3 eða 6 nefúðatæki og fjölpakkningar sem innihalda 12 (4 pakkar með 3) eða 24 (8 pakkar með 3) nefúðatæki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/19/1410/001 (1 úðailát)
EU/1/19/1410/002 (2 úðailát)
EU/1/19/1410/003 (3 úðailát)
EU/1/19/1410/004 (6 úðailát)
EU/1/19/1410/005 (24 úðailát)
EU/1/19/1410/006 (12 úðailát)

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 18. desember 2019.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 22. ágúst 2024.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgía

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum skilyrðum og sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.
- Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu

Áður en til markaðssetningar Spravato kemur í hverju aðildarríki verða markaðsleyfishafi og þar til bært yfirvald að koma sér saman um innihald og framsetningu **fræðsluefnisins og stýrða aðgangsaætlun** þ.m.t. samskiptamiðla, dreifingarfyrirkomulag og aðra þætti áætlunarinnar.

Markaðsleyfishafi á að tryggja að í þeim aðildarríkjum sem Spravato er markaðssett að stýrð aðgangsaætlun hafi verið innleidd til að koma í veg fyrir/lágmarka mikilvæga þekkta hættu á lyfjamisnotkun.

Sjúklingurinn á að gefa sér Spravato sjálfur undir beinni handleiðslu heilbrigðisstarfsmanns og lyfinu verður dreift beint til heilbrigðisstofnana þar sem lyfjagjöfin fer fram, eins og samþykkt hefur verið í hverju aðildarríki í samræmi við staðbundnar reglur og/eða heilbrigðiskerfi. Þegar lyfjagjöf er ætluð sjúklingum í göngudeild á það að vera í umhverfi þar sem hægt er að fylgja sjúklingnum eftir á fullnægjandi hátt.

Spravato getur valdið tímabundinni slævingu, hugrofi og skynjunarröskunum og/eða hækkað blóðþrýsting. Þess vegna verður heilbrigðisstarfsmaður að fylgjast með sjúklingi í hverri meðferðarlotu og eftir að henni er lokið og m.a. meta sjúklinginn til þess að geta ákvarðað hvenær telja má að hann sé stöðugur og tilbúinn til þess að yfirgefa heilbrigðisstofnunina. Sjúklingum með klínískt mikilvæga eða óstöðuga hjarta- og æðasjúkdóma eða öndunarfærasjúkdóma á að gefa Spravato í umhverfi þar sem viðeigandi búnaður til endurlífgunar er til taks og heilbrigðisstarfsmenn með reynslu í hjarta- og lungnaendurlífgun eru til staðar.

Heilbrigðisstarfsmönnum á að sjá fyrir eftirfarandi fræðslufni (og skrá staðfestingu á móttöku):

- **Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn** sem miða að því að fjalla um hættu á tímabundnu hugrofi og skynjunarröskunum, lyfjamisnotkun, truflunum á meðvitund og hækkuðum blóðþrýstingi, eiga að innihalda fullnægjandi upplýsingar um öryggi sjúklingsins með áherslu á eftirfarandi:
 - Fylgjast á með öllum sjúklingum eftir gjöf Spravato í samræmi við ofangreint þangað til þeir eru taldir klínískt stöðugir og geta yfirgefið heilbrigðisstofnunina.
 - Sjúklingum með klínískt mikilvæga eða óstöðuga hjarta- og æðasjúkdóma eða öndunarfærasjúkdóma á að gefa Spravato í umhverfi þar sem viðeigandi búnaður til endurlífgunar er til taks og heilbrigðisstarfsmenn með reynslu í hjarta- og lungnaendurlífgun eru til staðar.
 - Vegna hugsanlegrar hættu á aukaverkunum á hjarta á að fylgjast náið með blóðþrýstingi fyrir og eftir gjöf Spravato.
- „Gátlisti fyrir heilbrigðisstarfsmenn“ (fylgir leiðbeiningum fyrir heilbrigðisstarfsmenn): Markmiðið með þessu fræðslufni er að auðvelda heilbrigðisstarfsmönnum að meta hvenær sjúklingur er stöðugur eftir gjöf Spravato og hvenær má með öruggum hætti leyfa sjúklingi að yfirgefa heilbrigðisstofnunina/staðinn þar sem Spravato var gefið.

Sjúklingum á að sjá fyrir eftirfarandi fræðslufni:

- **Leiðbeiningar fyrir sjúklinga** sem miða að því að fjalla um hættu á tímabundnu hugrofi og skynjunarröskunum, lyfjamisnotkun, truflunum á meðvitund og hækkuðum blóðþrýstingi. Markmiðið með þessu fræðslufni er að lýsa:
 - Hvaða aukaverkunum má gera ráð fyrir eftir gjöf Spravato og hvernig megi lágmarka áhrif þeirra.
 - Áhættuþáttum/hópum/ vísbendingum um misnotkun og fíkn, sem á að meta reglulega og fylgst með.
 - Verklaginu við gjöf Spravato í nef, þ.m.t. undirbúningi (fasta í 2 klst., ekki drekka vökva í 30 mínútur) og eftirliti með sjúklingnum.

Leiðbeiningar fyrir sjúklinga miða einnig að því að auka skilning á:

- Skrefunum í lyfjagjöf Spravato þar sem sjúklingurinn sér sjálfur um lyfjagjöfina undir beinni handleiðslu heilbrigðisstarfsmanns.
- Eftirliti með blóðþrýstingi fyrir og eftir gjöf Spravato.
- Kröfum sem fela í sér eftirlit heilbrigðisstarfsmanns og skoðun eftir lyfjagjöf þar til heilbrigðisstarfsmaður staðfestir að sjúklingurinn sé stöðugur og megi yfirgefa heilbrigðisstofnunina/staðinn þar sem Spravato var gefið.

- Áhrif Spravato á hæfni sjúklings til aksturs og notkunar véla.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA (fyrir 1 og 6 nefúðatæki)****1. HEITI LYFS**

Spravato 28 mg nefúði, lausn
esketamin

2. VIRK(T) EFNI

Hvert nefúðatæki inniheldur esketaminhýdróklóríð sem samsvarar 28 mg esketamin.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: Sítrónusýrueinhýdrat, tvínatríumedetat, natríumhýdroxíð, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Nefúði, lausn

1 nefúðatæki

6 nefúðatæki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
til notkunar í nef
Ekki undirbúa eða prófa fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1410/001 (1 úðailát)
EU/1/19/1410/004 (6 úðailát)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

spravato

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA (fyrir 2 og 3 nefúðatæki)

1. HEITI LYFS

Spravato 28 mg nefúði, lausn
esketamin

2. VIRK(T) EFNI

Hvert nefúðatæki inniheldur esketaminhýdróklóríð sem samsvarar 28 mg esketamin.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Sítrónusýrueinhýdrat, tvínatríumedetat, natriumhýdroxíð, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Nefúði, lausn

2 nefúðatæki

3 nefúðatæki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
til notkunar í nef
Ekki undirbúa eða prófa fyrir notkun.

56 mg pakkning = 2 nefúðatæki

84 mg pakkning = 3 nefúðatæki

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1410/002 (2 úðailát)
EU/1/19/1410/003 (3 úðailát)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

spravato

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNUR
--

1. HEITI LYFS

Spravato 28 mg nefúði, lausn
esketamin

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

Janssen-Cilag International NV

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

NEFÚÐI/MERKIMÍÐI Á TÆKI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Spravato 28 mg nefúði, lausn
esketamin
til notkunar í nef

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

28 mg

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA (fyrir 3 nefúðatæki) SEM INNRI PAKKNING / HLUTI AF FJÖLPAKKNINGU (ÁN BLUE BOX)****1. HEITI LYFS**

Spravato 28 mg nefúði, lausn
esketamin

2. VIRK(T) EFNI

Hvert nefúðatæki inniheldur esketaminhýdróklóríð sem samsvarar 28 mg esketamin.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: Sítrónusýrueinhýdrat, tvínatríumedetat, natríumhýdroxíð, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Nefúði, lausn

3 nefúðatæki
Hluti af fjölpakkningu, má ekki selja sér

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
til notkunar í nef
Ekki undirbúa eða prófa fyrir notkun.

84 mg pakki = 3 nefúðatæki

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1410/005
EU/1/19/1410/006

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

spravato

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR FJÖLPAKKNINGAR SEM SAMANSTANDA AF 12 NEFÚDATÆKJUM (4 pakkar með 3 nefúdatækjum) eða 24 NEFÚDATÆKJUM (8 pakkar með 3 nefúdatækjum) MEÐ BLUE BOX

1. HEITI LYFS

Spravato 28 mg nefúði, lausn
esketamin

2. VIRK(T) EFNI

Hvert nefúdatæki inniheldur esketaminhýdróklóríð sem samsvarar 28 mg esketamin.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Sítrónusýrueinhýdrat, tvínatríumedetat, natríumhýdroxíð, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Nefúði, lausn

Fjölþakking: 24 (8 pakkar með 3) nefúdatæki
Fjölþakking: 12 (4 pakkar með 3) nefúdatæki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
til notkunar í nef
Ekki undirbúa eða prófa fyrir notkun.

84 mg pakki = 3 nefúdatæki

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1410/005 (8 pakkar, hver inniheldur 3 úðailát)
EU/1/19/1410/006 (4 pakkar, hver inniheldur 3 úðailát)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Spravato 28 mg nefúði, lausn esketamin

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til lækisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Spravato og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Spravato
3. Hvernig nota á Spravato
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Spravato
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Spravato og við hverju það er notað

Upplýsingar um Spravato

Spravato inniheldur virka efnið esketamin. Það tilheyrir flokki lyfja sem kallast þunglyndislyf og þú hefur fengið lyfið til meðferðar á þunglyndi.

Við hverju er Spravato notað

Spravato er notað hjá fullorðnum til þess að draga úr einkennum þunglyndis, til að mynda depurð, kvíða eða tilfinningu um að vera einskis virði, svefnerfiðleikum, breytingum á matarlyst, minnkuðum áhuga á eftirlætiðju, tilfinningu um að hægt sé á manni. Lyfið er gefið ásamt öðru þunglyndislyfi ef þú hefur prófað að minnsta kosti 2 önnur þunglyndislyf áður sem hafa ekki hjálpað.

Spravato er einnig notað hjá fullorðnum til þess að draga hratt úr einkennum þunglyndis í aðstæðum sem þarfnast tafarlausrar meðferðar (einnig þekkt sem geðrænt neyðartilvik).

2. Áður en byrjað er að nota Spravato

Ekki má nota Spravato

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir esketamini, svipuðu lyfi sem heitir ketamin og er notað við svæfingu eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú hefur einhvern tímann verið með sjúkdóma eins og:
 - slagæðagúlp (viðkvæmur staður á æðavegg þar sem hann víkkar eða bungast út)
 - blæðingu í heila
- ef þú hefur nýlega fengið hjartaáfall (innan 6 vikna)
Þetta er vegna þess að Spravato getur hækkað blóðþrýstinginn tímabundið og valdið alvarlegum fylgikvillum við þessa sjúkdóma.

Ekki nota Spravato ef eitthvað af ofangreindu á við um þig. Ef þú ert ekki viss skaltu ræða það við lækinn áður en Spravato er notað – lækinn ákveður hvort þú megir nota lyfið eða ekki.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Spravato er notað ef þú:

- ert með hjartakvilla sem ekki hefur náðst fullnægjandi stjórn á t.d. lélegt blóðflæði í hjartaæðum, oft ásamt brjóstverk (t.d. hjartaöng), háan blóðþrýsting, hjartalokusjúkdóm eða hjartabilun
- hefur einhvern tímann verið með vandamál varðandi blóðflæði til heila (t.d. heilaslag)

- hefur einhvern tímann átt í vandræðum með lyfjamisnotkun – ávísuð lyf eða ólögleg lyf
- hefur einhvern tímann verið í ástandi sem kallast geðrof – þar sem þú trúir hlutum sem ekki eru raunverulegir (ranghugmyndir) eða sérð, finnur fyrir eða heyrir í hlutum sem eru ekki til staðar (ofskynjanir)
- hefur einhvern tímann verið með sjúkdóm sem kallast geðhvörf eða einkenni oflætis (þar sem þú verður mjög ofvirk/-ur eða yfirspennt/-ur)
- hefur einhvern tímann verið með ofvirkan skjaldkirtil sem ekki er meðhöndlaður almennilega (ofstarfsemi skjaldkirtils)
- hefur einhvern tímann verið með lungnakvilla sem veldur öndunarerfiðleikum (skert lungnastarfsemi), m.a. langvinn lungnateppa
- ert með kæfisvefn eða í mjög mikilli yfirþyngd
- hefur einhvern tímann verið með hægán eða öran hjartslátt sem veldur mæði, hjartsláttarónotum, óþægindum fyrir brjósti, sundli eða yfirliði
- hefur fengið alvarlegan höfuðáverka eða alvarleg vandamál sem hafa áhrif á heila, sérstaklega ef það veldur auknum þrýstingi í heila
- ert með verulegt lifrарvandamál.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig (eða ef þú ert ekki viss) skaltu ræða það við lækinn áður en Spravato er notað. Læknirinn ákveður hvort þú megir nota lyfið eða ekki.

Versnun þunglyndis

Láttu lækinn vita tafarlaust eða farðu á næsta sjúkrahús ef þú á einhverjum tímapunkti íhugar að skaða þig eða taka eigið líf.

Það getur verið hjálplegt að tala við ættingja eða náinn vin ef þú finnur fyrir þunglyndi og spyrja þá hvort þeir telji að þunglyndið sé að versna eða hvort þeir hafi áhyggjur af hegðun þinni. Þú gætir beðið þá um að lesa þennan fylgiseðil.

Blóðþrýstingur

Spravato getur hækkað blóðþrýstinginn í u.þ.b. 1 til 2 klst. eftir að þú hefur notað það, þannig að blóðþrýstingurinn verður mældur áður en þú byrjar að nota Spravato og eftir að þú hefur notað það.

Ef blóðþrýstingurinn er hár áður en lyfið er notað ákveður læknirinn hvort hefja eigi meðferðina eða bíða þangað til blóðþrýstingurinn lækkar. Ef blóðþrýstingurinn hækkar eftir notkun lyfsins og viðhelt hár lengur en í örfáar klukkustundir getur verið að þú þurfir að gangast undir frekari rannsóknir.

Lyfið getur valdið tímabundinni blóðþrýstingshækkun eftir að þú hefur fengið skammt.

Blóðþrýstingurinn verður athugaður fyrir og eftir notkun lyfsins. Láttu heilbrigðisstarfsmenn tafarlaust vita ef þú færð brjóstverk, finnur fyrir mæði, færð verulegan höfuðverk sem kemur skyndilega fram, sjónbreytingar eða flog eftir notkun lyfsins.

Láttu lækinn vita ef eitthvað af eftirtöldu á við þegar þú notar Spravato

- erfiðleikar með athygli, dómgreind og hugsanir (sjá einnig „Akstur og notkun véla“ og „Hugsanlega aukaverkanir“). Læknirinn athugar ástand þitt meðan á notkun lyfsins stendur og eftir notkunina og ákveður hversu lengi eigi að fylgjast með þér.
- syfja (slæving), yfirlið, sundl, svimi, kvíði eða tilfinning um að vera ekki í tengslum við sjálfan sig, hugsanir sínar, tilfinningar, rúm og tíma (hugrof), öndunarerfiðleikar (öndunarbæling). Láttu heilbrigðisstarfsmenn tafarlaust vita ef þér finnst eins og þú getir ekki haldið þér vakandi eða eins og þú sért að líða út af.
- sársauki við þvaglát eða blóð í þvagi – þetta geta verið vísbendingar um vandamál í blöðru. Þetta getur komið fram við notkun stórra skammta af svipuðu lyfi (sem heitir ketamin) við langtímanotkun.

Láttu lækinn vita ef þú finnur fyrir einhverju af ofangreindu á meðan þú notar Spravato.

Aldraðir (eldri en 65 ára)

Ef þú ert aldraður sjúklingur (eldri en 65 ára) verður haft náið eftirlit með þér þar sem þú getur verið í aukinni hættu á að detta þegar þú ferð að hreyfa þig eftir meðferðina.

Börn og unglíngar

Börn og unglíngar yngri en 18 ára mega ekki fá lyfið. Þetta er vegna þess að Spravato hefur ekki verið rannsakað við þunglyndi sem svarar illa meðferð hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Spravato

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Notkun Spravato með ákveðnum lyfjum getur valdið aukaverkunum. Láttu lækinn sérstaklega vita ef þú notar:

- Lyf notuð við taugaeinkennum eða verulegum verk (t.d. benzodiazepín, ópíóíðar)
- Örvandi lyf eins og þau sem notuð eru við drómasýki eða lyf við ADHD (t.d. amfetamínlyf, methylphenidat, modafiníl, armodafiníl)
- Lyf sem geta aukið blóðþrýsting t.d. skjaldkirtilshormón, astmalyf t.d. xantinafleiður, lyf vegna blæðinga í fæðingu (ergometrin) og hjartalýf t.d. vasopressín
- Lyf við þunglyndi eða við Parkinsonsveiki sem kölluð eru monoaminoxidasa (MAO) hemlar (t.d. tranyleypromín, selegilín, phenelzín).

Notkun Spravato með mat, drykk eða áfengi

Sumir sjúklingar sem nota Spravato geta fundið fyrir ógleði eða kastað upp. Þú skalt forðast að borða 2 klukkustundum fyrir meðferð og ekki drekka vökva í 30 mínútur fyrir notkun lyfsins. Láttu lækinn vita ef þú tekur lyf eða drekkur drykki sem innihalda alkóhól.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækni áður en lyfið er notað.

Getnaðarvarnir

Ef þú getur orðið þunguð þarftu að nota getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur. Ráðfærðu þig við lækinn um hentuga getnaðarvörn.

Meðganga

Ekki má nota Spravato á meðgöngu

Ef þú verður þunguð meðan á meðferð með Spravato stendur skaltu rádfæra þig strax við lækinn – til þess að ákveða hvort hætta eigi meðferðinni og íhuga aðra meðferðarkosti.

Brjóstgjöf

Konur með barn á brjósti mega ekki nota Spravato. Ef þú ert með barn á brjósti skaltu rádfæra þig við lækinn áður en þú notar Spravato. Læknirinn mun ræða við þig um hvort þú eigir að hætta brjóstgjöf eða hætta notkun lyfsins. Læknirinn tekur tillit til ávinnings af brjóstgjöf fyrir þig og barnið og ávinnings meðferðarinnar fyrir þig.

Akstur og notkun véla

Spravato getur valdið syfju, sundli og öðrum aukaverkunum sem geta haft tímabundin áhrif á getu þína til að aka eða nota vélar og á athafnir sem krefjast óskertrar árvekni. Eftir meðferð með lyfinu skaltu ekki sinna slíkum verkum fyrr en næsta dag eftir góðan svefn.

3. Hvernig nota á Spravato

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækni.

Þú notar Spravato nefúðann sjálf/sjálfur undir handleiðslu læknisins eða annars heilbrigðisstarfsmanns á heilbrigðisstofnun t.d. á læknaðstofu eða göngudeild.

Læknirinn eða annar heilbrigðisstarfsmaður sýnir þér hvernig þú átt að nota nefúðann (**sjá einnig Notkunarleiðbeiningar**).

Hversu mikið á að nota

Læknirinn ákveður hvort þú þurfir 1, 2 eða 3 nefúðatæki og hversu oft þú þarft að mæta til læknisins til þess að fá lyfið.

- Úr einu nefúðatæki fást tveir úðar (einn úði í hvora nös)
- Spravato er notað tvisvar í viku fyrstu 4 vikurnar

Ef meðferð er haldið áfram:

- Spravato er yfirleitt notað einu sinni í viku næstu 4 vikurnar
 - Eftir það er Spravato yfirleitt notað annaðhvort einu sinni í viku eða einu sinni á 2 vikna fresti
- Meðan á lyfjagjöf stendur og að henni lokinni skoðar læknirinn þig og ákveður hversu lengi eigi að fylgjast með þér.

Nefúðar

Ef þú þarft að nota stera eða lyf við nefstíflu á formi nefúða skaltu forðast notkun þeirra í eina klukkustund áður en þú færð Spravato meðferð.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Þú notar lyfið undir handleiðslu læknisins á heilbrigðisstofnun. Því er ólíklegt að þú notir of mikið.

Ef þú notar of mikið Spravato eru meiri líkur á að þú fái aukaverkanir (sjá „Hugsanlegar aukaverkanir“).

Ef hætt er að nota Spravato

Mikilvægt er að þú mætir í þær lyfjagjafir sem búið er að skipuleggja svo að lyfið virki fyrir þig.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Láttu lækninn vita ef þú finnur fyrir eftirfarandi aukaverkunum.

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- tilfinning um að vera ekki í tengslum við sjálfan sig, hugsanir sínar, tilfinningar og hluti í umhverfinu
- sundl
- höfuðverkur
- syfja
- breyting á bragðskyni
- minnkuð tilfinning eða næmi þ.m.t. á svæðinu í kringum munninn
- svimi
- uppköst
- ógleði
- hækkaður blóðþrýstingur

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- kvíði
- tilfinning um gríðarlega gleði (sæluvíma)
- ringlun
- raunveruleikaröskun
- pirringur
- sjá, finna, heyra eða finna lykt sem er ekki raunveruleg (ofskynjanir)
- uppnám

- augu, eyru eða snertiskyn eru blekkt á einhvern hátt (hlutir eru ekki eins og þeir eru í raun og veru)
- felmtursköst
- breytt tímaskyn
- óvenjuleg tilfinning í munni (eins og fiðringur eða tilfinning um að eitthvað skríði)
- vöðvaskjálfti
- erfiðleikar við að hugsa
- mikil syfja og orkuleysi
- erfiðleikar með að tala
- erfiðleikar við einbeitingu
- þokusýn
- stöðugt suð fyrir eyrum
- aukið næmi fyrir hávaða eða hljóði
- hraður hjartsláttur
- hár blóðþrýstingur
- óþægindi í nefi
- erting í hálsi
- særindi í hálsi
- þurrkur í nefi m.a. þurrt hrúður í nefi
- kláði í nefi
- minnkuð tilfinning eða næmi í munni
- munnþurrkur
- ofsvitnun
- tíð þvaglátsþörf
- verkur við þvaglát
- skyndileg þvaglátsþörf
- tilfinning um að vera óeðlileg(ur)
- ölvunartilfinning
- máttleysi
- grátur
- tilfinning um breyttan líkamshita

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- hægist á hugsunum, tali og líkamlegri hreyfingu
- tilfinningaleg vanlíðan
- tilfinning um óróleika eða spennu
- hraðar augnhreyfingar sem þú getur ekki stjórnað
- ofvirkni
- aukin munnvatnsmyndun
- kaldur sviti
- vandamál við göngu
- lágur blóðþrýstingur
- hægur hjartsláttur

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- öndunarerfiðleikar (öndunarbæling)
- flog

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Spravato

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og merkimiðanum. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Spravato inniheldur

Virka innihaldsefnið er esketamin.

Hvert nefúðatæki inniheldur esketaminhýdróklóríð sem samsvarar 28 mg esketamin.

Önnur innihaldsefni eru:

Sítrónusýrueinhýdrat

Dínatriumedetat

Natríumhýdroxíð (til að stilla pH)

Vatn fyrir stungulyf

Lýsing á útliti Spravato og pakkningastærðir

Spravato er nefúði, lausn. Lyfið er tær, litlaus lausn í einnota nefúðatæki.

Spravato er fáanlegt í pakkningastærðum sem innihalda 1, 2, 3 eða 6 nefúðatæki og sem fjölpakkningar sem innihalda 12 (4 pakkar með 3) eða 24 (8 pakkar með 3) nefúðatæki.

Hverju nefúðatæki er síðan pakkað einu og sér í innsiglaða þynnu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgía

Framleiðandi

Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Notkunarleiðbeiningar
SPRAVATO
(esketamin)
Nefúðatæki



28 mg í hverju tæki
Hvert nefúðatæki gefur
28 mg esketamin í tveimur úðum.

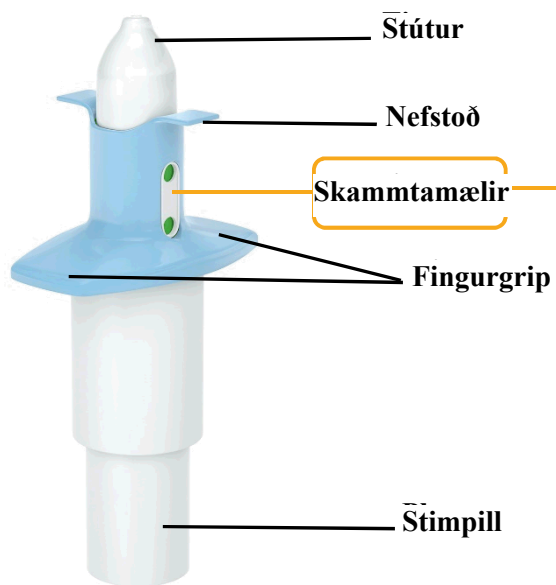
Mikilvægt

Þetta nefúðatæki er ætlað til notkunar af sjúklingi **undir handleiðslu heilbrigðisstarfsmanns**. Lesið þessar notkunarleiðbeiningar í heild sinni fyrir þjálfun og handleiðslu sjúklings.

 Þarftu aðstoð?

Fyrir frekari aðstoð eða ef þú ert með einhverjar ábendingar má hafa samband við umboðsmann markaðsleyfishafa sem er tilgreindur í fylgiseðlinum.

Nefúðatæki

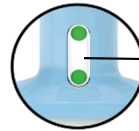


Hvert nefúðatæki gefur 28 mg esketamin í tveimur úðum.

Skammtamælir

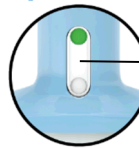
Eitt tæki inniheldur 2 úða
(1 úði í hvora nös)

2 grænar doppur (0 mg gefin)



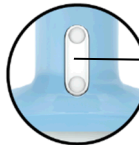
Fullt tæki

1 græn doppa



Einn úði
gefinn

Engin græn doppa
Tveir úðar (28 mg) gefnir



Tómt tæki

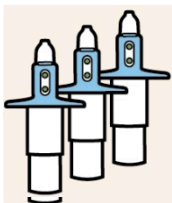
Skref 1

Undirbúningur

Aðeins fyrir notkun fyrsta tækisins:



Leiðbeinið sjúklingnum að snýta sér **eingöngu** fyrir notkun fyrsta tækisins.

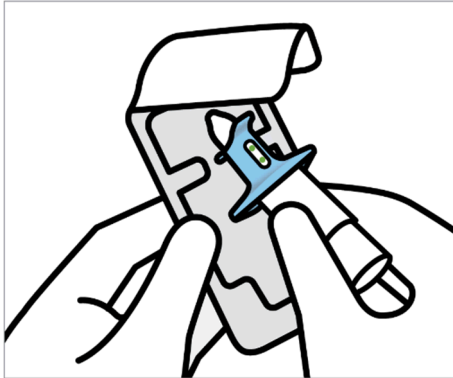


Gangið úr skugga um fjölda tækja sem á að nota.

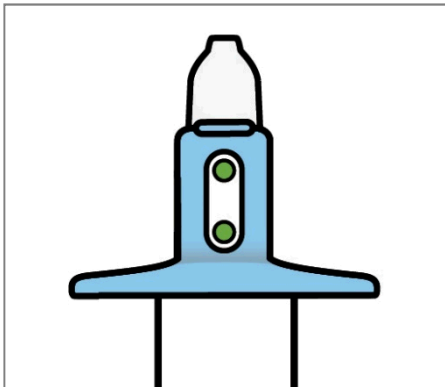
28 mg = 1 tæki

56 mg = 2 tæki

84 mg = 3 tæki



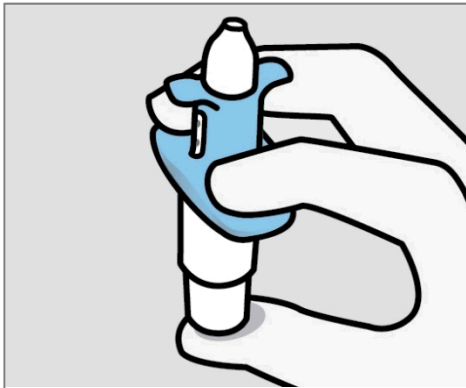
- Athugið fyrningardagsetninguna (EXP). Ef það er fyrnt á að útvega nýtt tæki.
- Fjarlægið þynnuna og takið tækið út.



- **Ekki virkja tækið með því að úða út í loftið.** Við það fer lyf til spillis.
- Athugið hvort skammtamælirinn sýni **2 grænar dopper**. Ef ekki, á að farga tækinu og fá nýtt.
- Réttið sjúklingnum tækið.

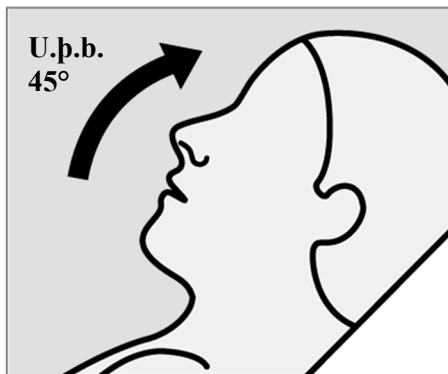
Skref 3

Undirbúið sjúklinginn



Gefið sjúklingnum fyrirmæli um að:

- Halda tækinu eins og myndin sýnir með því að styðja létt með þumli á stimpilinn.
- Ekki þrýsta á stimpilinn.

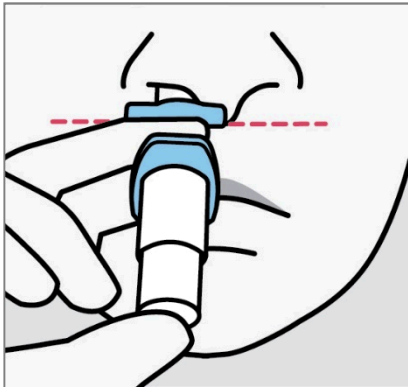


Gefið sjúklingnum fyrirmæli um að:

- Halla höfðinu aftur um u.þ.b. **45 gráður** meðan á lyfjagjöf stendur til að lyfið haldist í nefinu.

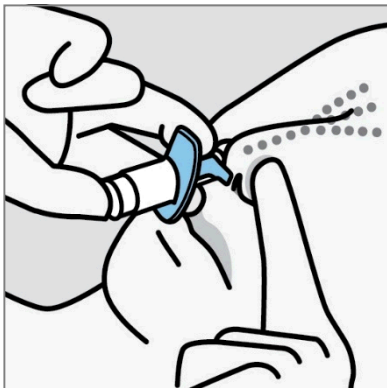
Skref 4

Sjúklingurinn úðar einu sinni í hvora nös



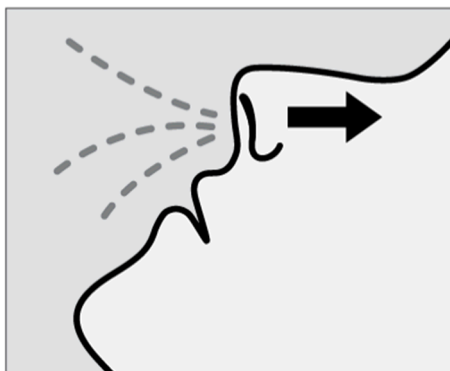
Gefið sjúklingnum fyrirmæli um að:

- Setja stútinn beint inn í fyrri nösina.
- Nefstoðin á að snerta **húðina á milli nasanna**.



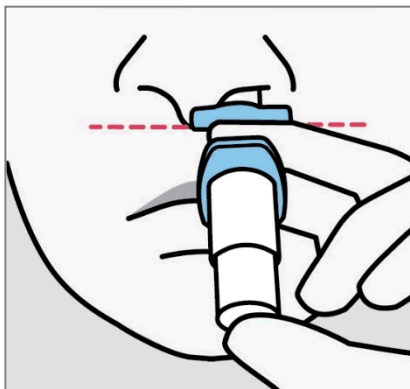
Gefið sjúklingnum fyrirmæli um að:

- Loka hinni nösinni.
- **Anda inn um nefið** og þrýsta samtímis á stimpilinn þar til hann stoppar.



Gefið sjúklingnum fyrirmæli um að:

- **Sjúga varlega upp í nefið** eftir úðunina til að lyfið haldist í nefinu.

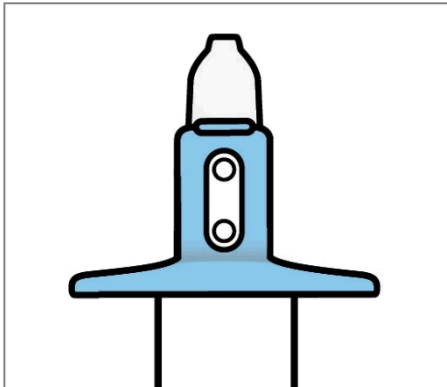


Gefið sjúklingnum fyrirmæli um að:

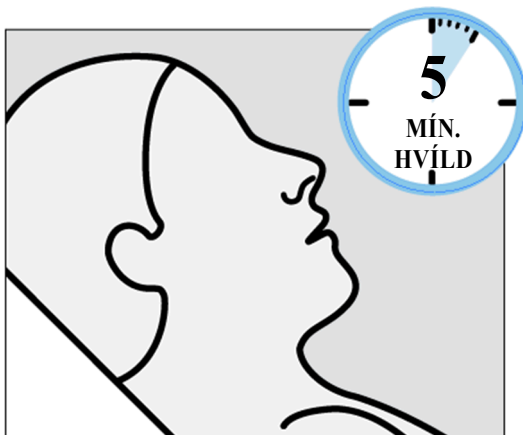
- Skipta um hendi og setja **stútinn** í **hina nösina**.
- Endurtaka skref 4 fyrir seinni úðann.

Skref 5

Tryggið lyfjagjöf og hvíld



- Takið við tækinu hjá sjúklingnum.
- Gangið úr skugga um að skammtamælirinn sýni **engar grænar doppur**. Ef græn doppa sést, á að biðja sjúklinginn um að úða aftur í seinni nösina.
- Athugið skammtamælinn aftur til að tryggja að tækið sé tomt.



Gefið sjúklingnum fyrirmæli um að:

- Hvíla í þægilegri stöðu (helst að halla sér aftur) í **5 mínútur** eftir notkun hvers tækis.
- Ef það lekur úr nefinu á að strjúka það létt með pappírspurrku.

Ekki á að snýta sér.



Næsta tæki (ef þarf)

28 mg						
56 mg						
84 mg						

- Endurtakið skref 2-5 ef nota þarf fleiri en eitt tæki.

MIKILVÆGT: Tryggið að sjúklingurinn bíði í 5 mínútur eftir notkun hvers tækis til þess að lyfið frásogist.

Förgun

Fargið notuðum tækjum í samræmi við gildandi reglur.

Uppfært: {mánuður ÁÁÁÁ}

VIÐAUKI IV

VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGU Á SKILMÁLUM MARKAÐSLEYFANNA

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir esketamin eru vísindalegar niðurstöður PRAC svohljóðandi:

Í ljósi fyrirbyggjandi upplýsinga um hæglátt og flog úr klínískri rannsókn/klínískum rannsóknum, aukaverkanatilkynningum, meðal annars tilfelli þar sem um er að ræða náð tímaháð samband, einkenni sem gengu til baka þegar notkun lyfsins var hætt og einkenni sem komu aftur þegar meðferð var hafin að nýju og í ljósi líklegs verkunarháttar, telur PRAC að orsakasamband á milli esketamins (í nef) og hægláttar og flogs sé að minnsta kosti raunhæfur möguleiki. PRAC komst að þeirri niðurstöðu að lyfjaupplýsingar fyrir lyf sem innihalda esketamin (í nef) skuli uppfærðar í samræmi við þetta.

Eftir að hafa farið yfir PRAC-tilmælin, samþykkir CHMP heildarniðurstöður PRAC og forsendur fyrir tilmælunum.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir esketamin telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda esketamin sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfanna (eins eða fleiri) skuli breytt.