

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Spravato 28 mg neusspray, oplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk pompje met neusspray bevat esketaminehydrochloride, overeenkomend met 28 mg esketamine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Neusspray, oplossing.

Heldere, kleurloze, waterige oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Spravato is - in combinatie met een SSRI of een SNRI - geïndiceerd voor volwassenen met een therapieresistente depressieve stoornis die tijdens de huidige matige tot ernstige depressieve episode niet hebben gereageerd op minstens twee verschillende behandelingen met antidepressiva.

Spravato is - in combinatie met een oraal antidepressivum - geïndiceerd bij volwassenen met een matige tot ernstige depressieve stoornis als acute kortdurende behandeling voor snelle vermindering van depressieve symptomen die volgens klinisch oordeel een psychiatrische noodsituatie vormen.

Zie rubriek 5.1 voor een beschrijving van de onderzochte populatie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De beslissing om dit geneesmiddel voor te schrijven, dient te worden genomen door een psychiater.

Het is bedoeld om door de patiënt zelf te worden toegediend onder direct toezicht van een professionele zorgverlener.

Een behandelsessie bestaat uit nasale toediening en een observatieperiode na de toediening. Zowel de toediening als de observatie na de toediening dienen te worden uitgevoerd in een geschikte klinische setting.

Beoordeling voor de behandeling

Alvorens Spravato toe te dienen, dient de bloeddruk te worden gecontroleerd.

Als de uitgangsbloeddruk verhoogd is, dienen de risico's van kortdurende bloeddrukverhoging afgewogen te worden tegen het gunstige effect van de behandeling (zie rubriek 4.4). Het geneesmiddel mag niet worden toegediend als een verhoging van de bloeddruk of van de intracraniele druk een ernstig risico vormt (zie rubriek 4.3).

Bij patiënten met klinisch relevante of instabiele cardiovasculaire of respiratoire aandoeningen zijn aanvullende voorzorgsmaatregelen vereist. Bij deze patiënten dient het geneesmiddel te worden toegediend in een setting waar geschikte reanimatieapparatuur en een professionele zorgverlener getraind in cardiopulmonale reanimatie aanwezig zijn (zie rubriek 4.4).

Observatie na de toediening

Ongeveer 40 minuten na toediening van Spravato dient de bloeddruk opnieuw te worden gecontroleerd, en vervolgens indien klinisch wenselijk (zie rubriek 4.4).

Vanwege de mogelijkheid van sedatie, dissociatie en verhoogde bloeddruk moeten patiënten gecontroleerd worden door een professionele zorgverlener totdat de patiënt wordt beschouwd als klinisch stabiel en klaar om de zorginstelling te verlaten (zie rubriek 4.4).

Dosering

Therapieresistente depressieve stoornis

De doseringsaanbevelingen voor behandeling van een therapieresistente depressieve stoornis staan in tabel 1 en tabel 2 (volwassenen ≥ 65 jaar). Het wordt aanbevolen de dosis die de patiënt krijgt aan het eind van de inductiefase aan te houden in de onderhoudsfase. Doseringaanpassingen dienen gedaan te worden op basis van werkzaamheid en verdraagbaarheid van de voorgaande dosis. Tijdens de onderhoudsfase dient de dosering te worden afgestemd op de individuele patiënt in de laagste frequentie waarmee remissie/respons wordt behouden.

Tabel 1: Aanbevolen dosering van Spravato bij volwassenen <65 jaar met een therapieresistente depressieve stoornis

Inductiefase	Onderhoudsfase
Week 1-4: Startdosis op dag 1: 56 mg Volgende doses: 56 mg of 84 mg tweemaal per week	Week 5-8: 56 mg of 84 mg eenmaal per week Vanaf week 9: 56 mg of 84 mg elke 2 weken of eenmaal per week
Aan het eind van de inductiefase dient bewijs van therapeutisch voordeel te worden geëvalueerd om de noodzaak van voortzetting van de behandeling vast te stellen.	Van tijd tot tijd dient de noodzaak van voortzetting van de behandeling opnieuw te worden onderzocht.

Tabel 2: Aanbevolen dosering van Spravato bij volwassenen ≥ 65 jaar met een therapieresistente depressieve stoornis

Inductiefase	Onderhoudsfase
Week 1-4: Startdosis op dag 1: 28 mg Volgende doses: 28 mg, 56 mg of 84 mg tweemaal per week, alle dosisveranderingen dienen te gebeuren met stappen van 28 mg	Week 5-8: 28 mg, 56 mg of 84 mg eenmaal per week, alle dosisveranderingen dienen te gebeuren met stappen van 28 mg Vanaf week 9: 28 mg, 56 mg of 84 mg elke 2 weken of eenmaal per week, alle dosisveranderingen dienen te gebeuren met stappen van 28 mg
Aan het eind van de inductiefase dient bewijs van therapeutisch voordeel te worden geëvalueerd om de noodzaak van voortzetting van de behandeling vast te stellen.	Van tijd tot tijd dient de noodzaak van voortzetting van de behandeling opnieuw te worden onderzocht.

Vanaf het moment dat depressieve symptomen verbeteren, wordt behandeling aangeraden gedurende minimaal 6 maanden.

Acute kortdurende behandeling van een psychiatrische noodsituatie als gevolg van een depressieve stoornis

De aanbevolen dosering voor volwassen patiënten (<65 jaar) is 84 mg tweemaal per week gedurende 4 weken. De dosis dient te worden verlaagd tot 56 mg op basis van de verdraagbaarheid. Na 4 weken behandeling met Spravato dient het orale antidepressivum (AD) te worden voortgezet, op basis van het klinische oordeel.

Bij deze patiënten dient de behandeling met Spravato onderdeel te zijn van een uitgebreid klinisch zorgplan.

Aanbevelingen voor de inname van eten en drinken voorafgaand aan de toediening

Aangezien sommige patiënten last kunnen hebben van misselijkheid en braken na toediening van het geneesmiddel, moet patiënten geadviseerd worden minstens 2 uur voor de toediening niet te eten en minstens 30 minuten voor de toediening niet te drinken (zie rubriek 4.8).

Nasaal corticosteroïd of nasaal decongestivum

Patiënten die een nasaal corticosteroïd of een nasaal decongestivum nodig hebben op een dag van toediening, dienen het advies te krijgen deze medicamenten niet toe te dienen binnen 1 uur voor toediening.

Gemiste behandelsessie(s)

Patiënten die tijdens de eerste 4 behandelweken een of meer behandelsessies hebben gemist, dienen door te gaan met het doseringsschema zoals het op dat moment is.

Overweeg terugkeer naar het vorige doseringsschema voor patiënten met een therapieresistente depressieve stoornis die tijdens de onderhoudsfase een of meer behandelsessies missen en bij wie de symptomen van de depressie op basis van het klinische oordeel verergeren (zie de tabellen 1 en 2).

Speciale populaties

Ouderen (65 jaar en ouder)

Bij oudere patiënten is de eerste dosis Spravato voor een therapieresistente depressieve stoornis 28 mg esketamine (dag 1, startdosis, zie tabel 2 hierboven). De volgende doses dienen te worden verhoogd met stappen van 28 mg, tot 56 mg of 84 mg, afhankelijk van de werkzaamheid en verdraagbaarheid.

Spravato is bij oudere patiënten niet onderzocht als acute kortdurende behandeling van een psychiatrische noodsituatie als gevolg van een depressieve stoornis.

Leverinsufficiëntie

Dosisaanpassing is niet nodig bij patiënten met lichte (Child-Pugh-klasse A) of matige (Child-Pugh-klasse B) leverinsufficiëntie. De maximumdosis van 84 mg dient bij patiënten met matige leverinsufficiëntie echter voorzichtig te worden gebruikt.

Spravato is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse C). Gebruik bij deze populatie wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Nierinsufficiëntie

Dosisaanpassing is niet nodig bij patiënten met lichte tot ernstige nierinsufficiëntie. Dialysepatiënten zijn niet onderzocht.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Spravato bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 17 jaar en jonger zijn niet vastgesteld. Er is geen relevante toepassing van Spravato bij kinderen jonger dan 7 jaar.

Wijze van toediening

Dit geneesmiddel is alleen bestemd voor nasale toepassing. Het neusspraypompje is een pompje voor eenmalig gebruik dat in totaal 28 mg esketamine afgeeft, in twee verstuiwingen (één verstuiwing per neusgat). Om verlies van geneesmiddel te voorkomen, moet het pompje voor het eerste gebruik niet worden geactiveerd ('geprimed'). Het is bedoeld voor toediening door de patiënt zelf, onder toezicht van een professionele zorgverlener, met gebruik van 1 pompje (voor een dosis van 28 mg), 2 pompjes (voor een dosis van 56 mg) of 3 pompjes (voor een dosis van 84 mg), met 5 minuten pauze tussen het gebruik van elk pompje.

Niezen na toediening

Als niezen onmiddellijk na toediening plaatsvindt, dient geen vervangend pompje te worden gebruikt.

Gebruik van hetzelfde neusgat voor 2 opeenvolgende verstuiwingen

Als toediening in hetzelfde neusgat plaatsvindt, dient geen vervangend pompje te worden gebruikt.

Bij beëindiging van de behandeling is het niet nodig langzaam af te bouwen; op basis van gegevens uit klinische studies is het risico van onttrekkingssymptomen laag.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor ketamine, of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Patiënten bij wie verhoging van de bloeddruk of van de intracraniale druk een ernstig risico vormt (zie rubriek 4.8):
 - Patiënten met een aneurysmatische vaatziekte (waaronder aneurysma van de intracraniale, thoracale of abdominale aorta, of van perifere arteriële vaten).
 - Patiënten met een voorgeschiedenis van intracerebrale hemorrhagie.
 - Recent cardiovasculair event (minder dan 6 weken geleden), waaronder een myocardinfarct (MI).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Suïcide/suïcidale gedachten of klinische verergering

De effectiviteit van esketamine voor de preventie van suicide of het verminderen van suïcidale ideatie of gedrag is niet aangetoond (zie rubriek 5.1). Gebruik van esketamine sluit de noodzaak voor opname – indien klinisch vereist – niet uit, zelfs niet als patiënten verbetering ervaren na een eerste dosis van esketamine.

De behandeling dient samen te gaan met nauwgezet toezicht op patiënten, in het bijzonder bij degenen met een hoog risico, vooral in de vroege behandeling en na dosisaanpassingen. Patiënten (en hun zorgverleners) dienen nadrukkelijk te worden gewezen op de noodzaak om alert te zijn op elke klinische verergering, suïcidaal gedrag of suïcidale gedachten en ongewone gedragsveranderingen en om onmiddellijk medisch advies te vragen als deze symptomen zich voordoen.

Depressie gaat gepaard met een toegenomen risico op suïcidale gedachten, zelfbeschadiging en suicide (suïcidegerelateerde voorvallen). Dit risico blijft aanwezig totdat significante remissie optreedt. Daarom dienen patiënten nauwlettend te worden opgevolgd. De algemene klinische ervaring is dat het risico op suicide in de vroege fases van herstel kan toenemen.

Het is bekend dat patiënten met een voorgeschiedenis van suïcidegerelateerde voorvallen of degenen die voor aanvang van de behandeling duidelijke tekenen van suïcidale ideatie vertonen, een groter risico hebben op suïcidale gedachten of suïcidepogingen tijdens de behandeling. Deze patiënten dienen tijdens de behandeling zorgvuldig te worden opgevolgd.

Neuropsychiatrische en motorische beperkingen

Tijdens de klinische studies is gemeld dat esketamine somnolentie, sedatie, symptomen van dissociatie, waarnemingsstoornissen, duizeligheid, vertigo en angst veroorzaakte (zie rubriek 4.8). Deze effecten kunnen de aandacht, het beoordelingsvermogen, denken, de reactiesnelheid en motorische vaardigheden verminderen. Bij elke behandelsessie dienen patiënten onder toezicht van een professionele zorgverlener gecontroleerd te worden om vast te stellen wanneer de patiënt op basis van klinisch oordeel als stabiel te beschouwen is (zie rubriek 4.7).

Ademhalingsdepressie

Ademhalingsdepressie kan optreden bij hoge doses na snelle intraveneuze injectie van esketamine of bij ketamine bij gebruik voor anesthesie. Zeldzame gevallen van diepe sedatie zijn gemeld. Gelijktijdig gebruik van esketamine met CZS-dempende middelen kan het risico op sedatie vergroten (zie rubriek 4.5). Tijdens post-marketinggebruik zijn zeldzame gevallen van ademhalingsdepressie gezien. Het merendeel van deze gevallen werd gemeld in combinatie met CZS-dempende middelen en/of bij patiënten met comorbiditeiten zoals obesitas, angst, hart- en vaatziekten en ademhalingsaandoeningen. Deze gevallen waren van voorbijgaande aard en verdwenen na verbale/tactiele stimulatie of extra zuurstof. Nauwgezette controle op sedatie en ademhalingsdepressie is vereist.

Effect op de bloeddruk

Esketamine kan tijdelijke verhogingen in systolische en/of diastolische bloeddruk veroorzaken, met een piek ongeveer 40 minuten na toediening van het geneesmiddel en een duur van ongeveer 1-2 uur (zie rubriek 4.8). Een aanmerkelijke stijging van de bloeddruk kan na elke behandelsessie optreden. Esketamine is gecontra-indiceerd bij patiënten voor wie een verhoging van de bloeddruk of van de intracraniale druk een ernstig risico vormt (zie rubriek 4.3). Alvorens esketamine voor te schrijven, dienen patiënten met andere cardiovasculaire en cerebrovasculaire aandoeningen zorgvuldig te worden beoordeeld om vast te stellen of de mogelijke voordelen van esketamine opwegen tegen het risico ervan.

Bij patiënten van wie de bloeddruk voor de toediening van de dosis beoordeeld wordt als verhoogd (algemene richtlijn: >140/90 mmHg voor patiënten <65 jaar en >150/90 mmHg voor patiënten ≥65 jaar), zijn aanpassing van de leefstijl en/of farmacotherapie aangewezen alvorens te beginnen met behandeling met esketamine. Als de bloeddruk voor de toediening van esketamine verhoogd is, dient men bij een beslissing over het uitstel van de behandeling met esketamine rekening te houden met het evenwicht tussen voordeel en risico bij de afzonderlijke patiënten.

Na toediening van de dosis dient de bloeddruk te worden gemonitord. De bloeddruk dient ongeveer 40 minuten na toediening gemeten te worden en vervolgens indien klinisch noodzakelijk tot de waardes dalen. Als de bloeddruk gedurende lange tijd verhoogd blijft, dient men direct assistentie te vragen aan een medisch beroepsbeoefenaar met ervaring in bloeddrukbehandeling. Patiënten met symptomen van een hypertensieve crisis dienen onmiddellijk te worden verwezen naar de spoedeisende hulp.

Patiënten met klinisch relevante of instabiele cardiovasculaire of respiratoire aandoeningen

Start behandeling met esketamine bij patiënten met klinisch relevante of instabiele cardiovasculaire of respiratoire aandoeningen alleen als het voordeel opweegt tegen het risico. Bij deze patiënten dient esketamine te worden toegediend in een setting waar geschikte reanimatieapparatuur en professionele zorgverleners met training in cardiopulmonale reanimatie aanwezig zijn. Voorbeelden van aandoeningen waarmee men rekening dient te houden, zijn onder andere (maar niet uitsluitend):

- significante pulmonale insufficiëntie, waaronder COPD;
- slaapapneu met morbide obesitas (BMI ≥35);
- patiënten met ongecontroleerde brady- of tachyarritmieën die leiden tot hemodynamische instabiliteit;

- patiënten met een voorgeschiedenis van een MI. Deze patiënten dienen voor toediening klinisch stabiel te zijn en vrij van cardiale symptomen;
- hemodynamisch significant kleplijden of hartfalen (NYHA-klasse III-IV).

Geneesmiddelmisbruik, afhankelijkheid, onttrekking

Personen met een voorgeschiedenis van middelenmisbruik of -afhankelijkheid kunnen een groter risico hebben op misbruik en oneigenlijk gebruik van esketamine. Alvorens esketamine voor te schrijven dient bij iedere patiënt het risico op misbruik of oneigenlijk gebruik beoordeeld te worden en patiënten die esketamine krijgen, dienen tijdens de behandeling te worden gecontroleerd op de ontwikkeling van gedragingen of situaties van misbruik of oneigenlijk gebruik, waaronder gedrag waarbij men actief probeert om middelen te krijgen (*drug-seeking behaviour*).

Afhankelijkheid en tolerantie zijn gemeld bij langdurig gebruik van ketamine. Bij personen die afhankelijk waren van ketamine, zijn na het stoppen met ketamine onttrekkingsverschijnselen gemeld van hunkering (*craving*), angst, trillen, zweten en hartkloppingen.

Ketamine, het racemische mengsel van arketamine en esketamine, is een geneesmiddel waarvan misbruik is gemeld. De mogelijkheid van misbruik, oneigenlijk gebruik en illegale doorverkoop van esketamine is geminimaliseerd doordat de toediening plaatsvindt onder rechtstreeks toezicht van een professionele zorgverlener. Spravato bevat esketamine en kan onderhevig zijn aan misbruik en illegale doorverkoop.

Andere risicopopulaties

Spravato dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met de volgende aandoeningen. Deze patiënten dienen zorgvuldig te worden beoordeeld alvorens Spravato voor te schrijven en behandeling dient alleen te worden begonnen als het voordeel opweegt tegen het risico:

- aanwezigheid of voorgeschiedenis van psychose;
- aanwezigheid of voorgeschiedenis van manie of bipolaire stoornis;
- hyperthyreoïdie die niet voldoende is behandeld;
- voorgeschiedenis van hersenletsel, hypertensieve encefalopathie, intrathecale therapie met ventrikelsunts, of een andere aandoening die geassocieerd is met verhoogde intracraniele druk.

Ouderen (65 jaar en ouder)

Oudere patiënten behandeld met Spravato kunnen een groter risico hebben op vallen als ze weer mobiel zijn. Daarom dienen deze patiënten nauwlettend gecontroleerd te worden.

Ernstige leverinsufficiëntie

Als gevolg van de verwachte toename in blootstelling en het gebrek aan klinische ervaring wordt Spravato niet aanbevolen bij patiënten met Child-Pugh-klasse C (ernstige) leverinsufficiëntie.

Levertoxiciteit is gemeld bij chronisch gebruik van ketamine. Daarom kan de mogelijkheid van een dergelijk effect als gevolg van langdurig gebruik van Spravato niet worden uitgesloten. In een langdurige klinische studie met patiënten die gedurende een gemiddelde totale blootstellingsduur van 42,9 maanden (tot 79 maanden) werden behandeld, werd geen bewijs van levertoxiciteit waargenomen.

Urinewegklachten

Bij gebruik van Spravato zijn klachten van de urinewegen en de blaas gemeld (zie rubriek 4.8). Het wordt aanbevolen om tijdens de duur van de behandeling te controleren op klachten van de urinewegen en de blaas en te verwijzen naar een geschikte zorgverlener als de klachten aanhouden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik van Spravato met CZS-dempende middelen (bijv. benzodiazepines, opioïden, alcohol) kan sedatie doen toenemen, hetgeen daarom nauwgezet gecontroleerd dient te worden.

De bloeddruk dient nauwgezet te worden gecontroleerd als Spravato gelijktijdig wordt gebruikt met psychostimulantia (bijv. amfetamines, methylfenidaat, modafinil, armodafinil) of andere geneesmiddelen die de bloeddruk kunnen verhogen (bijv. xanthinederivaten, ergometrine, thyroïdhormonen, vasopressine, of MAO-remmers zoals tranylcypromine, selegiline, fenelzine).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die kinderen kunnen krijgen

Spravato wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die kinderen kunnen krijgen en die geen anticonceptie toepassen.

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van esketamine bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is gebleken dat ketamine - het racemisch mengsel van arketamine en esketamine - neurotoxiciteit induceert in foetussen in ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Een vergelijkbaar risico met esketamine kan niet worden uitgesloten.

Als een vrouw zwanger wordt terwijl ze wordt behandeld met Spravato, dient de behandeling te worden beëindigd en dient de patiënt zo snel mogelijk te worden ingelicht en geadviseerd over het mogelijke risico voor de foetus en de klinische/therapeutische opties.

Borstvoeding

Het is niet bekend of esketamine in de moedermelk wordt uitgescheiden. Gegevens bij proefdieren hebben uitscheiding van esketamine in melk laten zien. Een risico voor kinderen die borstvoeding krijgen kan daarom niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Spravato moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Onderzoek bij dieren heeft laten zien dat de vruchtbaarheid en de reproductiecapaciteit niet negatief werden beïnvloed door esketamine.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Spravato heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. In klinische studies is gemeld dat Spravato somnolentie, sedatie, symptomen van dissociatie, waarnemingsstoornissen, duizeligheid, vertigo en angst veroorzaakte (zie rubriek 4.8). Voor de toediening van Spravato dienen patiënten te worden geïnstrueerd om zich niet in te laten met mogelijk gevaarlijke activiteiten die volledige psychische alertheid en motorische coördinatie vereisen, zoals het besturen van een voertuig of het bedienen van machines, tot de volgende dag na een rustgevende slaap (zie rubriek 4.4).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest waargenomen bijwerkingen bij patiënten die werden behandeld met Spravato, waren duizeligheid (31%), dissociatie (27%), nausea (27%), hoofdpijn (23%), somnolentie (18%), dysgeusie (18%), vertigo (16%), hypo-esthesie (11%), braken (11%) en verhoogde bloeddruk (10%).

Tabel met bijwerkingen

Bijwerkingen die met esketamine werden gemeld, staan vermeld in tabel 3. Binnen de aangewezen orgaanklassen zijn de bijwerkingen vermeld in volgorde van voorkomen, waarbij de volgende categorieën zijn gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 3: Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Systeem-/orgaanklasse	Bijwerking			
	Frequentie categorie			
	Ze er vaak	Vaak	Soms	Zelden
Psychische stoornissen	dissociatie	angst, eufore stemming, verwarde toestand, derealisatie, prikkelbaarheid, hallucinatie inclusief visuele hallucinatie, agitatie, illusie, paniekaanval, tijdsperceptie gewijzigd	psychomotorische retardatie, emotionele droefheid, dysforie	
Zenuwstelselaandoeningen	duizeligheid, hoofdpijn, somnolentie, dysgeusie, hypo-esthesie	paresthesie, sedatie, tremor, verminderd geestelijk vermogen, lethargie, dysartrie, stoornis van aandacht	nystagmus, psychomotorische hyperactiviteit	insult
Oogaandoeningen		gezichtsvermogen wazig		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	vertigo	tinnitus, hyperacusis		
Hartaandoeningen		tachycardie	bradycardie	
Bloedvataandoeningen		hypertensie	hypotensie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		neusongemak, keelirritatie, orofaryngeale pijn, nasale droogheid inclusief neuskorsten, neus pruritus		ademhalingsdepressie
Maagdarmsstelselaandoeningen	nausea, braken	hypo-esthesie oraal, droge mond	speekselhypersecretie	
Huid- en onderhuidaandoeningen		hyperhidrose	koud zweet	
Nier- en urinewegaandoeningen		pollakisurie, dysurie, dringende urinelozing		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		abnormaal gevoel, zich dronken voelen, asthenie, huilen, gevoel van verandering in lichaamstemperatuur	loopstoornissen	
Onderzoeken	bloeddruk verhoogd			

Veiligheid op lange termijn

De veiligheid op lange termijn werd beoordeeld in een multicenter, open-label fase III extensiestudie (TRD3008) bij 1.148 volwassen patiënten met een therapieresistente depressieve stoornis, wat overeenkwam met een blootstellingsduur van 3.777 patiëntjaren. De patiënten werden behandeld met esketamine gedurende een gemiddelde totale blootstellingsduur van 42,9 maanden (tot 79 maanden), waarbij respectievelijk 63% en 28% van de patiënten ten minste 3 jaar en 5 jaar behandeling kregen. Het veiligheidsprofiel van esketamine was consistent met het bekende veiligheidsprofiel dat werd waargenomen in de klinische hoofdstudies. Er werden geen nieuwe veiligheidsproblemen geïdentificeerd.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Dissociatie

Dissociatie (27%) was een van de meest voorkomende psychische effecten van esketamine. Andere verwante termen zijn onder andere derealisatie (2,2%), depersonalisatie (2,2%), illusies (1,3%) en gewijzigde tijdsperceptie (1,2%). Deze bijwerkingen werden gemeld als voorbijgaand en zelflimiterend en traden op op de dag van toediening. Dissociatie werd als ernstig van intensiteit gemeld met een incidentie van minder dan 4% in alle studies samen. Kenmerkend was dat symptomen van dissociatie 1,5 uur na toediening verdwenen en bij herhaalde toedieningen had de ernst de neiging af te nemen in de loop van de tijd.

Sedatie/somnolentie/ademhalingsdepressie

In klinische studies waren de bijwerkingen sedatie (9,3%) en somnolentie (18,2%) voornamelijk licht of matig van ernst, traden ze op op de dag van toediening en verdwenen ze dezelfde dag spontaan. Voor effecten van sedatie was kenmerkend dat ze 1,5 uur na toediening verdwenen. Tijdens een langdurige behandeling was de mate van somnolentie relatief stabiel in de loop van de tijd. In de gevallen dat sedatie optrad, werden er geen symptomen opgemerkt van ademnood en de hemodynamische parameters (waaronder vitale kenmerken en zuurstofsaturatie) bleven binnen de normale marges. Tijdens post-marketinggebruik werden zeldzame gevallen van ademhalingsdepressie gezien (zie rubriek 4.4).

Veranderingen in bloeddruk

In klinische studies bij therapieresistente depressieve stoornis waren de verhogingen in de tijd bij patiënten die Spravato plus een oraal antidepressivum ontvingen, ongeveer 7 tot 9 mmHg voor de systolische bloeddruk (SBP) en 4 tot 6 mmHg voor de diastolische bloeddruk (DBP) (gemeten 40 minuten na toediening). 1,5 uur na toediening waren deze waarden 2 tot 5 mmHg voor de SBP en 1 tot 3 mmHg voor de DBP (zie rubriek 4.4). Bij patiënten die esketamine plus een oraal antidepressivum ontvingen, varieerde de frequentie van opvallend abnormale verhogingen van de SBP (toename ≥ 40 mmHg) van 8% (<65 jaar) tot 17% (≥ 65 jaar) en de frequentie van opvallend abnormale verhogingen van de DBP (toename ≥ 25 mmHg) varieerde van 13% (<65 jaar) tot 14% (≥ 65 jaar). De incidentie van verhoogde SBP (≥ 180 mmHg) was 3% en die van de DBP (≥ 110 mmHg) was 4%.

Afgenomen cognitie en geheugen

Afgenomen cognitie en geheugen zijn gemeld bij langdurig gebruik van ketamine of bij drugsmisbruik. Deze effecten namen niet toe in de tijd en waren reversibel na het stoppen met ketamine. Bij langdurige klinische studies, waaronder een klinische studie met patiënten die gedurende een gemiddelde totale blootstellingsduur van 42,9 maanden (tot 79 maanden) behandeld werden, werd het effect van esketamine neusspray op het cognitief functioneren in de tijd beoordeeld en de prestaties bleven stabiel.

Klachten van de urinewegen

Gezellen van interstitiële cystitis zijn gemeld bij dagelijks en langdurig gebruik van ketamine in hoge doseringen. In klinische studies met esketamine waren er geen gevallen van interstitiële cystitis. Er werd bij met esketamine behandelde patiënten echter wel een hoger percentage klachten van de lagere urinewegen waargenomen (pollakisurie, dysurie, dringende urinelozing, nachtelijke mictie en cystitis) in vergelijking met patiënten behandeld met placebo. In een langdurige klinische studie met patiënten

die gedurende een gemiddelde totale blootstellingsduur van 42,9 maanden (tot 79 maanden) behandeld werden, werden geen gevallen van interstitiële cystitis waargenomen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V**.

4.9 Overdosering

De kans op overdosering van Spravato door de patiënt is tot een minimum beperkt door het ontwerp van het product en door het feit dat de toediening plaatsvindt onder toezicht van een professionele zorgverlener (zie rubriek 4.2).

Symptomen

De maximale eenmalige dosis esketamine neusspray getest bij gezonde vrijwilligers was 112 mg. Bij deze dosis werd geen bewijs gezien van toxiciteit en/of ongewenste klinische verschijnselen. In vergelijking met het aanbevolen dosisbereik was deze dosis van 112 mg esketamine neusspray echter geassocieerd met hogere percentages bijwerkingen, waaronder duizeligheid, hyperhidrose, somnolentie, hypo-esthesie, abnormaal gevoel, nausea en braken.

Levensbedreigende symptomen zijn te verwachten op basis van ervaring met ketamine gegeven in een 25-voudige dosis van de gebruikelijke anesthesische dosis. Klinische symptomen hiervan worden omschreven als convulsies, hartritimestoornissen en ademstilstand. Het is onwaarschijnlijk dat toediening van een vergelijkbare supratherapeutische dosis van esketamine via de intranasale route mogelijk is.

Behandeling

Er is geen specifiek antidotum tegen overdosering met esketamine. In geval van overdosering dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid dat er meerdere geneesmiddelen werden ingenomen. Behandeling van een overdosis Spravato dient te bestaan uit behandeling van de klinische symptomen en relevante monitoring. Nauwlettend toezicht en monitoring dienen voort te duren tot de patiënt herstelt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: psychoanaleptica, overige antidepressiva; ATC-code: N06AX27.

Werkingsmechanisme

Esketamine is de S-enantiomeer van racemisch ketamine. Het is een niet-selectieve, non-competitieve antagonist van de *N*-methyl-*D*-aspartaat (NMDA)-receptor, een ionotrope glutamaatreceptor. Door antagonisme op de NMDA-receptor produceert esketamine een voorbijgaande toename in de glutamaatafgifte, hetgeen leidt tot een verhoogde stimulatie van de α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionzuur-receptor (AMPA) en dientengevolge tot verhoging in neurotrofe signaaloverdracht, hetgeen kan bijdragen tot het herstel van de synapsfunctie in de hersendelen die betrokken zijn bij de regulatie van stemming en emotioneel gedrag. Herstel van de dopaminerge neurotransmissie in hersendelen die betrokken zijn bij beloning en motivatie, en verminderde stimulatie van hersendelen die betrokken zijn bij anhedonie, kunnen bijdragen tot de snelle respons.

Farmacodynamische effecten

Mogelijkheid van misbruik

In een onderzoek naar de mogelijkheid van misbruik uitgevoerd bij recreatieve gebruikers van meerdere soorten drugs (n=41), gaven enkele doses van esketamine neusspray (84 mg en 112 mg) en het positieve controlegeneesmiddel intraveneus ketamine (0,5 mg/kg geïnfundeerd over 40 minuten) significant hogere scores dan placebo op subjectieve beoordelingen van 'genieten van drugs' en andere parameters van subjectieve effecten van drugs.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van esketamine neusspray werd onderzocht in vijf klinische fase III-studies (TRD3001, TRD3002, TRD3003, TRD3004 en TRD3005) bij volwassen patiënten (18 t/m 86 jaar) met therapieresistente depressie (TRD) die voldeden aan de DSM-5-criteria voor depressieve stoornis en die niet hadden gereageerd op ten minste twee behandelingen met orale antidepressiva (AD's), met adequate dosering en duur, in de huidige depressieve episode.

1.833 volwassen patiënten werden geïnccludeerd, van wie er 1.601 patiënten werden blootgesteld aan esketamine. Daarnaast werden er 202 patiënten gerandomiseerd (122 patiënten kregen esketamine) in fase II-studie TRD2005 in Japan, 252 patiënten gerandomiseerd (126 patiënten kregen esketamine) in fase III-studie TRD3006 hoofdzakelijk in China, en 676 patiënten gerandomiseerd (334 patiënten kregen esketamine) in fase III-studie TRD3013.

De werkzaamheid en veiligheid van esketamine neusspray werden onderzocht in twee klinische fase III-studies bij volwassen patiënten (18 t/m 64 jaar) met een matige tot ernstige depressieve stoornis (totaalscore op de MADRS >28) die bevestigende antwoorden gaven op *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI)-vragen B3 ('Denken [zelfs kortstondig] aan jezelf schade toebrengen of pijn doen of jezelf verwonden; met minstens enige bedoeling of enig bewustzijn dat je daaraan kunt overlijden; of denken aan zelfmoord [i.e. aan jezelf doden?]) en B10 ('Intentie om te handelen naar gedachten om jezelf te doden in de afgelopen 24 uur?'). Er werden 456 volwassen patiënten geïnccludeerd, van wie 227 patiënten werden blootgesteld aan Spravato.

Therapieresistente depressie – kortdurende studies

Esketamine werd geëvalueerd in drie kortdurende (4 weken durende) gerandomiseerde, dubbelblinde fase III-studies met actieve controle bij patiënten met TRD. De studies TRANSFORM-1 (TRD3001) en TRANSFORM-2 (TRD3002) werden uitgevoerd bij volwassenen (18 tot < 65 jaar) en de studie TRANSFORM-3 (TRD3005) werd uitgevoerd bij volwassenen van ≥ 65 jaar. Patiënten in TRD3001 en TRD3002 begonnen op dag 1 met de behandeling met esketamine 56 mg plus een nieuw gestart dagelijks oraal AD, of een nieuw gestart dagelijks oraal AD plus placebo neusspray. Tijdens een 4 weken durende dubbelblinde inductiefase werd de dosering van esketamine gehandhaafd op 56 mg of getitreerd tot 84 mg of werd een vergelijkbare placebo neusspray tweemaal per week toegediend. In studie TRD3001 waren de esketamine-doses van 56 mg of 84 mg vast; in studie TRD3002 waren ze flexibel. In studie TRD3005 begonnen patiënten (≥ 65 jaar) met de behandeling met esketamine 28 mg plus een nieuw gestart dagelijks oraal AD, of een nieuw gestart dagelijks oraal AD plus placebo neusspray (dag 1). Tijdens een 4 weken durende dubbelblinde inductiefase werd de dosering van esketamine getitreerd tot 56 mg of 84 mg of werd een vergelijkbare placebo neusspray tweemaal per week toegediend. In de studies met flexibele doses, TRD3002 en TRD3005, werd de optitratie van de dosis esketamine gebaseerd op het klinisch oordeel en kon de dosis naar beneden worden bijgesteld op basis van verdraagbaarheid. Een nieuw gestart open-label oraal AD (SNRI: duloxetine, venlafaxine met verlengde afgifte; SSRI: escitalopram, sertraline) werd in alle studies gestart op dag 1. De selectie van het nieuw te starten oraal AD werd door de onderzoeker gedaan op basis van de behandelgeschiedenis van de patiënt. In alle kortdurende studies was het primaire eindpunt voor werkzaamheid verandering in de totaalscore op de MADRS van *baseline* tot dag 28.

De demografische kenmerken en ziektekenmerken van patiënten bij *baseline* in TRD3002, TRD3001 en TRD3005 staan weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Demografische kenmerken van patiënten bij baseline in TRD3002, TRD3001 en TRD3005 (volledige analysesets)

	Studie TRD3002 (N=223)	Studie TRD3001 (N=342)	Studie TRD3005 (N=137)
Leeftijd, jaar			
Mediaan (bereik)	47,0 (19; 64)	47,0 (18; 64)	69,0 (65; 86)
Geslacht, n (%)			
Man	85 (38,1%)	101 (29,5%)	52 (38,0%)
Vrouw	138 (61,9%)	241 (70,5%)	85 (62,0%)
Ras, n (%)			
Wit	208 (93,3%)	262 (76,6%)	130 (94,9%)
Zwart of Afro-Amerikaans	11 (4,9%)	19 (5,6%)	--
Eerdere orale antidepressiva met non-respons (d.w.z. gefaalde behandeling)			
Aantal specifieke antidepressiva, n (%)			
2	136 (61,0%)	167 (48,8%)	68 (49,6%)
3 of meer	82 (36,8%)	167 (48,8%)	58 (42,3%)
Bij randomisatie nieuw gestarte orale antidepressieve medicatie, n (%)			
SNRI	152 (68,2%)	196 (57,3%)	61 (44,5%)
SSRI	71 (31,8%)	146 (42,7%)	76 (55,5%)
Teruggetrokken uit de studie (om welke reden dan ook), n/N (%)	30/227 (13,2%)	31/346 (9,0%)	16/138 (11,6%)

In studie TRD3002, met flexibele doses, gebruikte 67% van de patiënten die bij randomisatie in de esketamine-groep waren gekomen 84 mg op dag 28. In studie TRD3002 bleek esketamine plus een nieuw gestart dagelijks oraal AD klinisch betekenisvol en statistisch superieur ten opzichte van een nieuw gestart dagelijks oraal AD (SNRI: duloxetine, venlafaxine met verlengde afgifte; SSRI: escitalopram, sertraline) plus placebo neusspray (tabel 5), en werd al 24 uur na toediening symptoomreductie waargenomen.

In studie TRD3001 werd aan het eind van de 4 weken durende inductiefase een klinisch betekenisvol behandeldeffect in verandering in de totaalscores van de MADRS ten opzichte van *baseline* waargenomen ten gunste van esketamine plus een nieuw gestart dagelijks oraal AD in vergelijking met een nieuw gestart dagelijks oraal AD (SNRI: duloxetine, venlafaxine met verlengde afgifte; SSRI: escitalopram, sertraline) plus placebo neusspray (tabel 5). In studie TRD3001 was het behandeldeffect voor de groep met esketamine 84 mg plus oraal AD niet statistisch significant in vergelijking met oraal AD plus placebo.

In studie TRD3005 gebruikte 64% van de patiënten die bij randomisatie in de esketamine-groep waren gekomen 84 mg op dag 28, 25% gebruikte 56 mg en 10% gebruikte 28 mg. In studie TRD3005 werd aan het eind van de 4 weken durende inductiefase een klinisch betekenisvol, maar niet statistisch significant effect in verandering in de totaalscores van de MADRS ten opzichte van *baseline* waargenomen ten gunste van esketamine plus een nieuw gestart dagelijks oraal AD in vergelijking met een nieuw gestart dagelijks oraal AD (SNRI: duloxetine, venlafaxine met verlengde afgifte; SSRI: escitalopram, sertraline) plus placebo neusspray (tabel 5). Subgroepanalyses suggereren beperkte werkzaamheid bij de populatie ouder dan 75 jaar.

Tabel 5: Primaire resultaten betreffende de werkzaamheid: verandering in de MADRS-totaalscore in de 4 weken durende klinische studies (ANCOVA BOCF*)

Studie nr.	Behandelgroep [§]	Aantal patiënten	Gemiddelde score bij <i>baseline</i> (SD)	LS gemiddelde verandering vanaf <i>baseline</i> t/m week 4 (SE)	LS gemiddelde verschil (95% BI) [†]
TRD3001	Spravato 56 mg + oraal AD	115	37,4 (4,8)	-18,9 (1,3)	-4,3 (-7,8, -0,8) [#]
	Spravato 84 mg + oraal AD	114	37,8 (5,6)	-16,2 (1,3)	-1,2 (-4,7, 2,3) [#]
	Oraal AD + placebo neusspray	113	37,5 (6,2)	-14,7 (1,3)	
TRD3002	Spravato (56 mg of 84 mg) + oraal AD	114	37,0 (5,7)	-17,7 (1,3)	-3,5 (-6,7, -0,3) [‡]
	Oraal AD + placebo neusspray	109	37,3 (5,7)	-14,3 (1,3)	
TRD3005 (≥ 65 jaar)	Spravato (28 mg, 56 mg of 84 mg) + oraal AD	72	35,5 (5,9)	-10,1 (1,7)	-2,9 (-6,5, 0,6) [#]
	Oraal AD + placebo neusspray	65	34,8 (6,4)	-6,8 (1,7)	

SD = standaarddeviatie; SE = *standard error*; LS gemiddelde = *least-squares* gemiddelde; BI = betrouwbaarheidsinterval; AD = antidepressivum

* ANCOVA-analyse met behulp van *Baseline Observation Carried Forward*, hetgeen betekent dat voor een patiënt die met de behandeling stopt, wordt aangenomen dat het depressieniveau terugkeert naar het *baseline*-niveau (d.w.z. dat het depressieniveau hetzelfde is als voor het begin van de behandeling)

§ Nasaal toegediend esketamine of placebo; oraal AD = een nieuw gestart AD (SNRI: duloxetine, venlafaxine met verlengde afgifte; SSRI: escitalopram, sertraline)

† Verschil (Spravato + oraal AD minus Oraal AD + placebo neusspray) in *least-squares* gemiddelde verandering vanaf *baseline*

‡ Behandelgroep die statistisch significant superieur was aan Oraal AD + placebo neusspray

Mediane *unbiased* schatting (d.w.z. gewogen combinatie van de LS gemiddelden van het verschil t.o.v. Oraal AD + placebo neusspray), en 95% flexibel betrouwbaarheidsinterval

Respons- en remissiepercentages

Respons was gedefinieerd als een vermindering van de MADRS-totaalscore vanaf *baseline* van de inductiefase met ≥ 50%. Op basis van de afname in de MADRS-totaalscore vanaf *baseline* was het percentage patiënten in de studies TRD3001, TRD3002 en TRD3005 die gedurende de hele 4 weken durende dubbelblinde inductiefase een respons vertoonden op behandeling met esketamine plus oraal AD, groter dan voor een oraal AD plus placebo neusspray (tabel 6).

Remissie was gedefinieerd als een MADRS-totaalscore ≤ 12. In alle drie de studies was aan het eind van de 4 weken durende dubbelblinde inductiefase een groter deel van de patiënten behandeld met esketamine plus oraal AD in remissie dan voor oraal AD plus placebo neusspray (tabel 6).

Tabel 6: Respons- en remissiepercentages in de 4 weken durende klinische studies, op basis van BOCF^{*}-gegevens

Studie Nr.	Behandelgroep [§]	Aantal patiënten (%)					
		% Respons [†]					% Remissie [‡]
		24 uur	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 4
TRD3001	Spravato 56 mg + oraal AD	20 (17,4%)	21 (18,3%)	29 (25,2%)	52 (45,2%)	61 (53,0%)	40 (34,8%)
	Spravato	17	16	25	33	52	38

	84 mg + oraal AD	(14,9%) [#]	(14,0%)	(21,9%)	(28,9%)	(45,6%)	(33,3%)
	Oraal AD + placebo neusspray	8 (7,1%)	5 (4,4%)	15 (13,3%)	25 (22,1%)	42 (37,2%)	33 (29,2%)
TRD3002	Spravato 56 mg of 84 mg + oraal AD	18 (15,8%)	15 (13,2%)	29 (25,4%)	54 (47,4%)	70 (61,4%)	53 (46,5%)
	Oraal AD + placebo neusspray	11 (10,1%)	13 (11,9%)	23 (21,1%)	35 (32,1%)	52 (47,7%)	31 (28,4%)
TRD3005 (≥ 65 jaar)	Spravato 28 mg, 56 mg of 84 mg + oraal AD	NA	4 (5,6%)	4 (5,6%)	9 (12,5%)	17 (23,6%)	11 (15,3%)
	Oraal AD + placebo neusspray	NA	3 (4,6%)	8 (12,3%)	8 (12,3%)	8 (12,3%)	4 (6,2%)

AD = antidepressivum; NA = *not available* / *niet beschikbaar*

* *Baseline Observation Carried Forward*, hetgeen betekent dat voor een patiënt die met de behandeling stopt, wordt aangenomen dat het depressieniveau terugkeert naar het *baseline*-niveau (d.w.z. dat het depressieniveau hetzelfde is als voor het begin van de behandeling)

§ Nasaal toegediend Spravato of placebo; oraal AD = een nieuw gestart AD (SNRI: duloxetine, venlafaxine met verlengde afgifte; SSRI: escitalopram, sertraline)

† Respons was gedefinieerd als een afname van de MADRS-totaalscore vanaf *baseline* met ≥ 50%

* Remissie was gedefinieerd als een MADRS-totaalscore ≤ 12

Eerste dosis: Spravato 56 mg + oraal AD

Therapieresistente depressie – langdurende studies

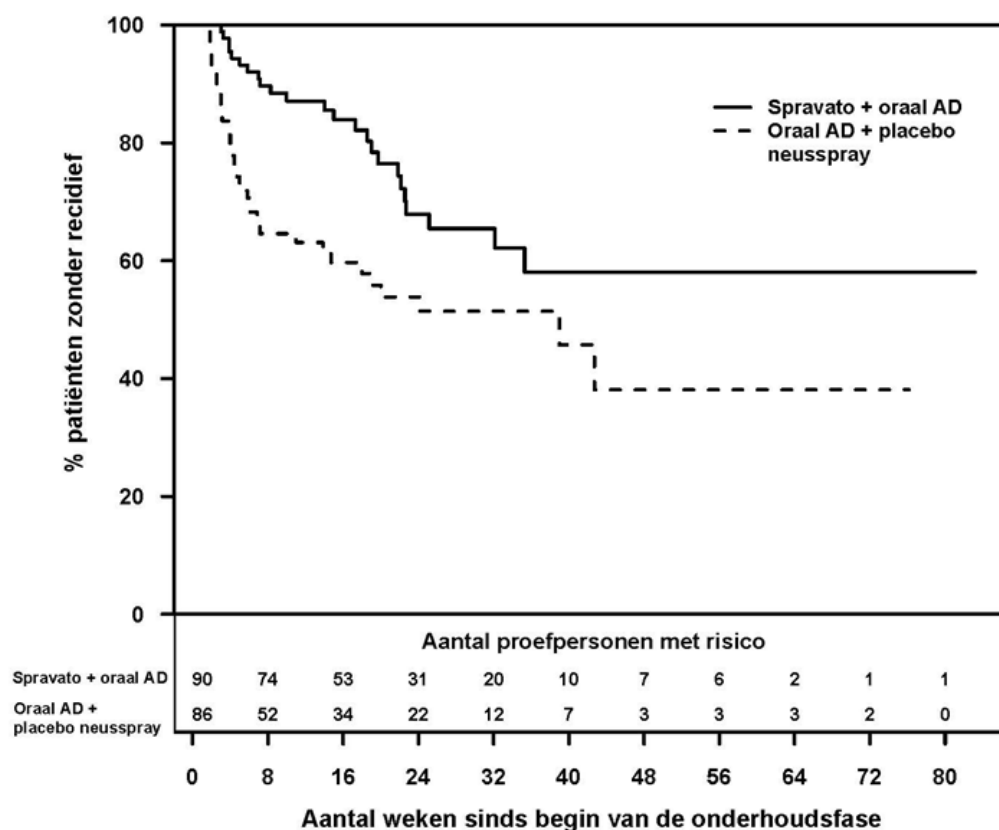
Studie naar preventie van recidieven

De persistentie van antidepressieve werkzaamheid werd aangetoond in een *relapse prevention*-studie. Studie SUSTAIN-1 (TRD3003) was een langdurige, gerandomiseerde, dubbelblinde, multicentrische *relapse prevention*-studie met actieve controle en parallelle groepen. De primaire uitkomstmaat voor de beoordeling van de preventie van recidief van depressie werd gemeten als tijd tot recidief. Over het geheel werden in totaal 705 patiënten geïncludeerd; 437 werden rechtstreeks geïncludeerd; 150 overgeplaatst vanuit TRD3001 en 118 overgeplaatst vanuit TRD3002. De rechtstreeks geïncludeerde patiënten kregen esketamine toegediend (56 mg of 84 mg tweemaal per week) plus een oraal AD in een 4 weken durende *open-label* inductiefase. Aan het eind van de *open-label* inductiefase was 52% van de patiënten in remissie (MADRS-totaalscore ≤ 12) en 66% van de patiënten was responder (≥ 50% verbetering in MADRS-totaalscore). Patiënten die responder waren (455) bleven op behandeling met esketamine plus oraal AD in een 12 weken durende optimalisatiefase. Na de inductiefase kregen patiënten esketamine wekelijks gedurende 4 weken en vanaf week 8 werd er een algoritme gebruikt (op basis van de MADRS) om de doseringsfrequentie vast te stellen; patiënten in remissie (d.w.z. MADRS-totaalscore ≤ 12) kregen een toediening om de week; echter, als de MADRS-totaalscore toenam tot > 12, dan werd de frequentie verhoogd tot wekelijkse toediening gedurende de volgende 4 weken; met het doel om de patiënt op de laagste toedieningsfrequentie te houden waarmee respons/remissie in stand werd gehouden. Aan het eind van de behandelperiode van 16 weken werden patiënten in stabiele remissie (n=176) of met stabiele respons (n=121) gerandomiseerd om door te gaan met esketamine of met esketamine te stoppen en over te schakelen op placebo neusspray. Stabiele remissie was gedefinieerd als een MADRS-totaalscore ≤ 12 in ten minste 3 van de laatste 4 weken van de optimalisatiefase en stabiele respons was gedefinieerd als een afname van de MADRS-totaalscore in de laatste twee weken van de optimalisatiefase vanaf *baseline* van ≥ 50%, maar niet in stabiele remissie.

Stabiele remissie

Patiënten in stabiele remissie die doorgingen met de behandeling met esketamine plus een oraal AD ervaarden een statistisch significant langere tijd tot recidief van depressieve symptomen dan patiënten op een nieuw gestart oraal AD (SNRI: duloxetine, venlafaxine met verlengde afgifte; SSRI: escitalopram, sertraline) plus placebo neusspray (figuur 1). Recidief was gedefinieerd als: een MADRS-totaalscore ≥ 22 gedurende 2 opeenvolgende weken, of hospitalisatie wegens verergerende depressie, of enig ander klinisch relevant voorval dat op recidief wijst. De mediane tijd tot recidief was 273 dagen voor de groep met een nieuw gestart oraal AD (SNRI: duloxetine, venlafaxine met verlengde afgifte; SSRI: escitalopram, sertraline) plus placebo neusspray, terwijl de mediaan niet schatbaar was voor esketamine plus oraal AD, aangezien deze groep nooit een 50% recidiefpercentage heeft bereikt.

Figuur 1: Tijd tot recidief bij patiënten met stabiele remissie in studie TRD3003 (volledige analyseset)

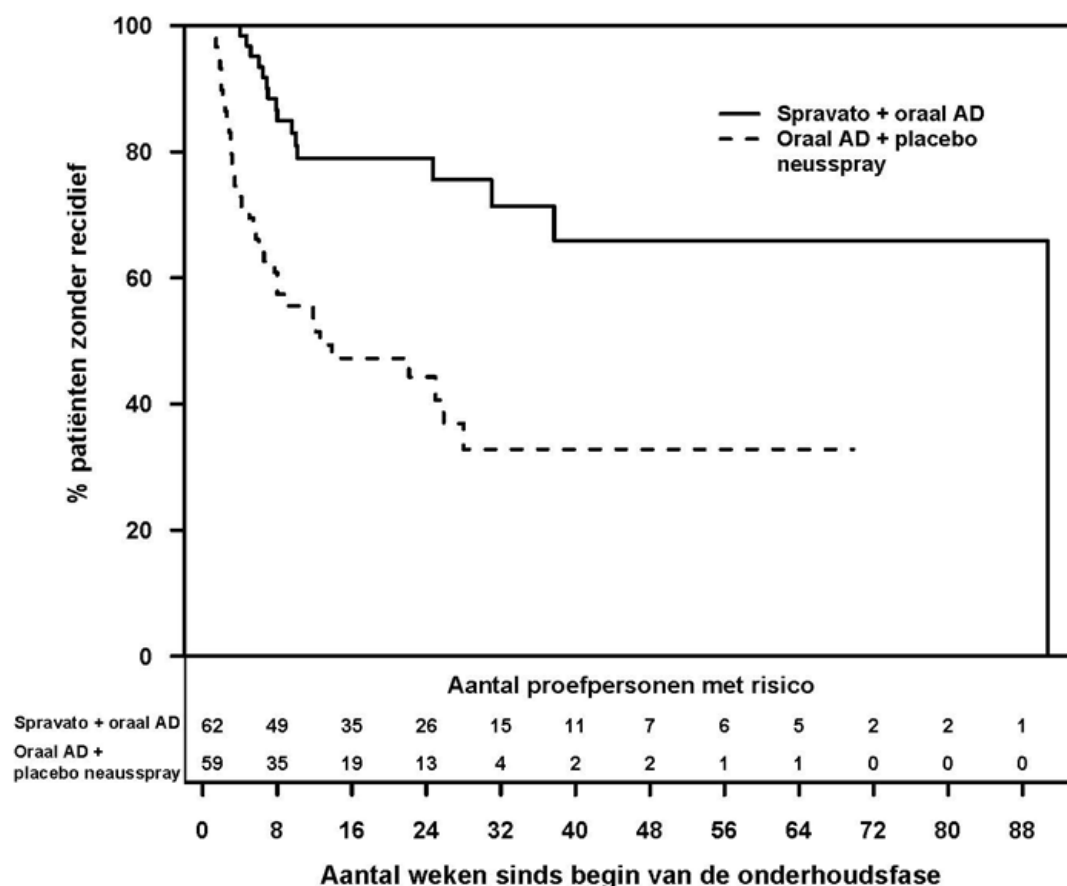


Voor patiënten in stabiele remissie was het recidiefpercentage gedurende de 12 en 24 weken durende dubbelblinde *follow up*-periode op basis van de Kaplan-Meier-schattingen respectievelijk 13% en 32% voor esketamine en 37% en 46% voor placebo neusspray.

Stabiele respons

De werkzaamheidsresultaten waren ook consistent voor patiënten met stabiele respons die doorgingen met de behandeling met esketamine plus oraal AD; patiënten ervaarden een statistisch significant langere tijd tot recidief van depressieve symptomen dan patiënten op een nieuw gestart oraal AD (SNRI: duloxetine, venlafaxine met verlengde afgifte; SSRI: escitalopram, sertraline) plus placebo neusspray (figuur 2). De mediane tijd tot recidief voor de groep met een nieuw gestart oraal AD (SNRI: duloxetine, venlafaxine met verlengde afgifte; SSRI: escitalopram, sertraline) plus placebo neusspray (88 dagen) was korter dan voor de groep met esketamine plus oraal AD (635 dagen).

Figuur 2: Tijd tot recidief bij patiënten met stabiele respons in studie TRD3003 (volledige analyseset)



Voor patiënten met stabiele respons was het recidiefpercentage gedurende de 12 en 24 weken durende dubbelblinde *follow up*-periode op basis van de Kaplan-Meier-schattingen respectievelijk 21% en 21% voor esketamine en 47% en 56% voor placebo neusspray.

De inclusie van patiënten in TRD3003 was uitgespreid over ongeveer 2 jaar. De onderhoudsfase was van variabele duur en duurde voort tot de individuele patiënt een recidief had van depressieve symptomen of om een andere reden stopte, of als de studie eindigde omdat het vereiste aantal recidieven was opgetreden. De blootstellingsaantallen werden beïnvloed door het beëindigen van de studie bij een vooraf vastgesteld aantal recidieven op basis van de interimanalyse. Na de eerste 16 weken behandeling met esketamine plus oraal AD was de mediane duur van de blootstelling aan esketamine in de onderhoudsfase 4,2 maanden (spreiding: 1 dag tot 21,2 maanden) bij met Spravato behandelde patiënten (stabiele remissie en stabiele respons). In deze studie kreeg in de onderhoudsfase 31,6% van de patiënten esketamine gedurende meer dan 6 maanden en 7,9% van de patiënten kreeg esketamine meer dan 1 jaar.

Doseringsfrequentie

De doseringsfrequentie die tijdens de onderhoudsfase meestentijds werd gebruikt, is weergegeven in tabel 7. Van de patiënten die bij randomisatie in de Spravato-groep kwamen, kreeg 60% 84 mg en 40% kreeg een dosis van 56 mg.

Tabel 7: Toedieningsfrequentie meestentijds gebruikt; onderhoudsfase (Studie TRD3003)

	Stabiele remissie		Stabiele responders	
	Spravato + oraal AD (N=90)	Oraal AD + placebo neusspray (N=86)	Spravato + oraal AD (N=62)	Oraal AD + placebo neusspray (N=59)
Meerderheid toedieningsfrequentie				
Wekelijks	21 (23,3%)	27 (31,4%)	34 (54,8%)	36 (61,0%)
Om de week	62 (68,9%)	48 (55,8%)	21 (33,9%)	19 (32,2%)
Wekelijks of om de week	7 (7,8%)	11 (12,8%)	7 (11,3%)	4 (6,8%)

Studie TRD3013 (ESCAPE-TRD)

De werkzaamheid van Spravato werd geëvalueerd in een langdurige gerandomiseerde, open-labelstudie met actieve controle en geblindeerd voor beoordelaars (TRD3013) waarin esketamine werd vergeleken met quetiapine met verlengde afgifte (XR) bij 676 volwassen patiënten (18-74 jaar) met TRD, die doorgingen met het innemen van hun huidige orale AD (een SSRI of een SNRI). Patiënten werden behandeld met flexibel gedoseerd esketamine (28, 56 of 84 mg) of quetiapine XR, overeenkomstig de doseringsaanbevelingen in de SmPC's die in gebruik waren ten tijde van het begin van de studie.

Het primaire eindpunt voor werkzaamheid was remissie (MADRS-totaalscore ≤ 10) in week 8 en het belangrijkste secundaire eindpunt was het recidiefvrij blijven t/m week 32 na remissie in week 8. Recidief was gedefinieerd als een MADRS-totaalscore ≥ 22 gedurende 2 opeenvolgende weken of hospitalisatie vanwege verergerende depressie, of enig ander klinisch relevant voorval dat op recidief wijst.

De demografische kenmerken en ziektekenmerken van patiënten op *baseline* waren vergelijkbaar voor de groep esketamine plus oraal AD en de groep quetiapine XR plus oraal AD. De gemiddelde (SD) MADRS-totaalscores op *baseline* waren 31,4 (6,06) voor de groep esketamine plus oraal AD en 31,0 (5,83) voor de groep quetiapine XR plus oraal AD.

Esketamine plus oraal AD bleek klinisch betekenisvol en statistisch superieur ten opzichte van quetiapine XR plus oraal AD op zowel de primaire (tabel 8) als de belangrijkste secundaire (tabel 9) uitkomstmaat voor werkzaamheid.

Tabel 8: Primaire resultaten betreffende de werkzaamheid voor studie TRD3013^a

Behandelgroep	Spravato + oraal AD	Quetiapine XR + oraal AD
Aantal patiënten in remissie in week 8	91/336 (27,1%)	60/340 (17,6%)
Gecorrigeerd risicoverschil als percentage (95%-BI) ^b	9,5 (3,3; 15,8)	—
P-waarde ^c	P = 0,003	—

BI = betrouwbaarheidsinterval; AD = antidepressivum; XR = *extended release* (verlengde afgifte)

^a Een patiënt die voor week 8 stopte met de studie-interventie werd beschouwd als een negatief resultaat (d.w.z. non-remissie). Voor patiënten voor wie er geen MADRS-resultaat beschikbaar was bij het week 8-bezoek, maar die niet stopten met de studie-interventie of zich voor week 8 terugtrokken uit de studie, werd *last observation carried forward* (LOCF) van MADRS toegepast.

^b Mantel-Haenszel-schatting van het risicoverschil is gebruikt, gestratificeerd naar leeftijdsgroep (18-64; ≥ 65) en naar het totaal aantal gefaalde behandelingen. Dit geschatte verschil wijst op een voordeel voor esketamine.

^c Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-test, gecorrigeerd voor leeftijdsgroep (18-64; ≥ 65) en totaal aantal gefaalde behandelingen.

Tabel 9: Belangrijkste secundaire resultaten betreffende de werkzaamheid voor studie TRD3013^a

Behandelgroep	Spravato + oraal AD	Quetiapine XR + oraal AD
Aantal patiënten zowel in remissie in week 8 als recidiefvrij in week 32	73/336 (21,7%)	48/340 (14,1%)
Gecorrigeerd risicoverschil als percentage (95%-BI) ^b	7,7 (2,0; 13,5)	–
P-waarde ^c	P = 0,008	–

BI = betrouwbaarheidsinterval; AD = antidepressivum; XR = *extended release* (verlengde afgifte)

^a Een patiënt die stopte met de studie-interventie werd beschouwd als een negatief resultaat. Voor patiënten voor wie er geen MADRS-resultaat beschikbaar was bij het week 8-bezoek, maar die niet stopten met de studie-interventie of zich voor week 8 terugtrokken uit de studie, werd *last observation carried forward* (LOCF) van MADRS toegepast.

^b Mantel-Haenszel-schatting van het risicoverschil is gebruikt, gestratificeerd naar leeftijdsgroep (18-64; ≥ 65) en naar het totaal aantal gefaalde behandelingen. Dit geschatte verschil wijst op een voordeel voor esketamine.

^c Cochran–Mantel–Haenszel (CMH)-test, gecorrigeerd voor leeftijdsgroep (18-64; ≥ 65) en totaal aantal gefaalde behandelingen.

De percentages patiënten die in de loop van de 32 weken durende behandelperiode stopten met de behandeling vanwege bijwerkingen, gebrek aan werkzaamheid en over het geheel, waren respectievelijk 4,2%, 8,3% en 23,2% voor patiënten in de groep esketamine plus oraal AD en 11,5%, 15,0% en 40,3% voor de patiënten in de groep quetiapine XR plus oraal AD.

Therapieresistente depressie – kortdurende studie bij Japanse patiënten

De werkzaamheid van Spravato werd ook geëvalueerd in een kortdurende (4 weken) gerandomiseerde, dubbelblinde studie met actieve controle (TRD2005) bij 202 volwassen Japanse patiënten met TRD. De patiënten kregen 4 weken een inductiebehandeling met een vaste dosis esketamine van 28 mg, 56 mg, 84 mg of placebo neusspray boven op voortzetting van lopend oraal AD. Het primaire eindpunt voor werkzaamheid was verandering in de MADRS-totaalscore vanaf *baseline* tot dag 28. De demografische en ziektekenmerken van de patiënten bij *baseline* waren vergelijkbaar tussen de esketamine plus AD-groep en de placebo neusspray plus AD-groep.

In studie TRD2005 werd aan het eind van de 4 weken durende inductiefase geen statistisch significant verschil gezien in verandering in de MADRS-totaalscores vanaf *baseline*. Dit gold voor alle doses esketamine plus oraal AD ten opzichte van oraal AD plus placebo neusspray (tabel 10).

Tabel 10: Primaire resultaten betreffende de werkzaamheid: verandering in de MADRS-totaalscore in de 4 weken durende studie bij Japanse patiënten TRD2005 (MMRM)

Behandelgroep	Aantal patiënten	Gemiddelde score bij <i>baseline</i> (SD)	LS gemiddelde verandering vanaf <i>baseline</i> t/m week 4 (SE)	LS gemiddelde verschil (90%-BI) ^{†,#}
Spravato 28 mg + oraal AD	41	38,4 (6,1)	-15,6 (1,8)	-1,0 -5,77; 3,70
Spravato 56 mg + oraal AD	40	37,9 (5,4)	-14,0 (1,9)	0,6 -4,32; 5,47
Spravato 84 mg + oraal AD	41	35,9 (5,3)	-15,5 (1,8)	-0,9 -5,66; 3,83
Oraal AD + placebo neusspray	80	37,7 (5,7)	-14,6 (1,3)	

SD = standaarddeviatie; SE = *standard error*; LS gemiddelde = *least-squares* gemiddelde; BI = betrouwbaarheidsinterval; AD = antidepressivum.

[†] Verschil (Spravato + oraal AD minus oraal AD + placebo neusspray) in *least-squares* gemiddelde verandering vanaf *baseline*.

[#] Het betrouwbaarheidsinterval is gebaseerd op de Dunnett-correctie.

Therapieresistente depressie – kortdurende studie bij Chinese patiënten

De werkzaamheid van Spravato werd ook geëvalueerd in een kortdurende (4 weken) gerandomiseerde, dubbelblinde studie met actieve controle (TRD3006) bij 252 volwassen patiënten (224 Chinese patiënten, 28 niet-Chinese patiënten) met TRD.

De patiënten kregen 4 weken een inductiebehandeling met een flexibele dosis esketamine (56 mg of 84 mg) of placebo neusspray boven op een nieuw geïnitieerd oraal AD. Het primaire eindpunt voor werkzaamheid was verandering in de MADRS-totaalscore vanaf *baseline* tot dag 28. De demografische en ziektekenmerken van de patiënten bij *baseline* waren vergelijkbaar tussen de esketamine plus AD-groep en de placebo neusspray plus AD-groep.

In studie TRD3006 werd aan het eind van de 4 weken durende inductiefase geen statistisch significant verschil gezien in verandering in de MADRS-totaalscores vanaf *baseline* voor esketamine plus oraal AD ten opzichte van oraal AD plus placebo neusspray (tabel 11).

Tabel 11: Primaire resultaten betreffende de werkzaamheid: verandering in de MADRS-totaalscore in de 4 weken durende studie TRD3006 (MMRM)

Behandelgroep	Aantal patiënten [#]	Gemiddelde score bij <i>baseline</i> (SD)	LS gemiddelde verandering vanaf <i>baseline</i> t/m week 4 (SE)	LS gemiddelde verschil (95%-BI) [†]
Alle patiënten				
Spravato (56 mg of 84 mg) + oraal AD	124	36,5 (5,21)	-11,7 (1,09)	-2,0 -4,64; 0,55
Oraal AD + placebo neusspray	126	35,9 (4,50)	-9,7 (1,09)	
Chinese populatie				
Spravato (56 mg of 84 mg) + oraal AD	110	36,2 (5,02)	-8,8 (0,95)	-0,7 -3,35; 1,94
Oraal AD + placebo neusspray	112	35,9 (4,49)	-8,1 (0,95)	

SD = standaarddeviatie; SE = *standard error*; LS gemiddelde = *least-squares* gemiddelde; BI = betrouwbaarheidsinterval; AD = antidepressivum.

[#] Twee patiënten kregen geen oraal AD en werden niet geïncloseerd in de werkzaamheidsanalyse.

[†] Verschil (Spravato + oraal AD minus oraal AD + placebo neusspray) in *least-squares* gemiddelde verandering vanaf *baseline*.

Acute kortdurende behandeling van een psychiatrische noodsituatie als gevolg van een depressieve stoornis

Spravato werd onderzocht in twee identieke kortdurende (4 weken), gerandomiseerde, dubbelblinde, multicentrische, placebogecontroleerde fase III-studies, Aspire I (SUI3001) en Aspire II (SUI3002) bij volwassen patiënten met een matige tot ernstige depressieve stoornis (totaalscore op de MADRS >28) die bevestigende antwoorden gaven op MINI-vragen B3 ('Denken [zelfs kortstondig] aan jezelf schade toebrengen of pijn doen of jezelf verwonden; met minstens enige bedoeling of enig bewustzijn dat je daaraan kunt overlijden; of denken aan zelfmoord [i.e. aan jezelf doden]?') en B10 ('Intentie om te handelen naar gedachten om jezelf te doden in de afgelopen 24 uur?'). In deze studies werden patiënten gedurende 4 weken tweemaal per week behandeld met esketamine 84 mg of met placebo neusspray. Alle patiënten kregen behandeling met uitgebreide standaardzorg (*standard of care*, SOC), waaronder een initiële opname en een nieuw ingestelde of geoptimaliseerde behandeling met orale antidepressiva (AD) (AD monotherapie of AD plus augmentatie), zoals bepaald door de onderzoeker. Naar de mening van de arts was een acute psychiatrische opname klinisch gerechtvaardigd vanwege het directe risico op zelfmoord van de proefpersoon. Na de eerste dosis was een eenmalige verlaging tot esketamine 56 mg toegestaan voor patiënten die de dosis van 84 mg niet konden verdragen.

De demografische en ziektekenmerken bij *baseline* van patiënten in SUI3001 en SUI3002 waren vergelijkbaar voor de groepen met esketamine plus SOC of met placebo-neusspray plus SOC. De mediane leeftijd van patiënten was 40 jaar (bereik 18 t/m 64 jaar), 61% was vrouw; 73% Kaukasisch en 6% zwart; en 63% van de patiënten had minimaal één eerdere suïcidepoging ondernomen. 92% van de patiënten kregen antidepressiva voordat ze in de studie werden opgenomen. Tijdens de studie kreeg 40% van de patiënten AD-monotherapie als onderdeel van de standaardzorg, 54% van de patiënten kreeg een schema van AD plus augmentatie en 6% kreeg zowel AD-monotherapie als een schema met AD plus augmentatie.

De primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid was de afname van symptomen van depressieve stoornis, gemeten als de verandering in de MADRS-totaalscore t.o.v. *baseline*, 24 uur na de eerste dosis (dag 2).

In SUI3001 en SUI3002 vertoonde Spravato plus SOC statistische superioriteit op de primaire werkzaamheidsparameter in vergelijking met placebo-neusspray plus SOC (zie tabel 12).

Tabel 12: Primaire resultaten betreffende de werkzaamheid – verandering in de MADRS-totaalscore t.o.v. *baseline* 24 uur na de eerste dosis (studie SUI3001 en SUI3002) (ANCOVA-BOCF*)

Studie nr.	Behandelgroep [‡]	Aantal patiënten	Gemiddelde <i>baseline</i> -score (SD)	LS gemiddelde verandering t.o.v. <i>baseline</i> tot 24 uur na de eerste dosis (SE)	LS gemiddelde verschil (95%-BI) [§]
Studie 1 (SUI3001)	Spravato 84 mg + SOC	112	41,2 (5,87)	-15,7 (1,05)	-3,7 (-6,41; -0,92) [#] P=0,006
	Placebo-neusspray + SOC	112	41,0 (6,29)	-12,1 (1,03)	–
Studie 2 (SUI3002)	Spravato 84 mg + SOC	114	39,5 (5,19)	-15,9 (1,02)	-3,9 (-6,65; -1,12) [#] P=0,006
	Placebo-neusspray + SOC	113	39,9 (5,76)	-12,0 (1,06)	–
Samengevoegde studie 1 en 2	Spravato 84 mg + SOC	226	40,3 (5,60)	-15,8 (0,73)	-3,8 (-5,69; -1,82)
	Placebo-neusspray + SOC	225	40,4 (6,04)	-12,1 (0,73)	–

SD=standaarddeviatie; SE=standard error; LS=least-squares; BI=betrouwbaarheidsinterval; SOC=standard of care

* ANCOVA-analyse m.b.v. *Baseline Observation Carried Forward*: in SUI3001 hadden 2 proefpersonen (1 in elke groep) geen MADRS-totaalscore voor dag 2 (24 uur na de eerste dosis) en in SUI3002 hadden 6 proefpersonen (4 in de esketaminegroep en 2 in de placebogroep) geen MADRS-totaalscore voor dag 2 (24 uur na de eerste dosis). Voor deze proefpersonen wordt aangenomen dat het depressieniveau terugkeert naar het *baseline*-niveau (d.w.z. dat het depressieniveau hetzelfde is als voor het begin van de behandeling) en de MADRS-totaalscores vanaf *baseline* werden doorgetrokken voor de analyse

[‡] Nasaal toegediend esketamine of placebo

[§] Verschil (Spravato + SOC minus placebo-neusspray + SOC) in *least-squares* gemiddelde verandering t.o.v. *baseline*

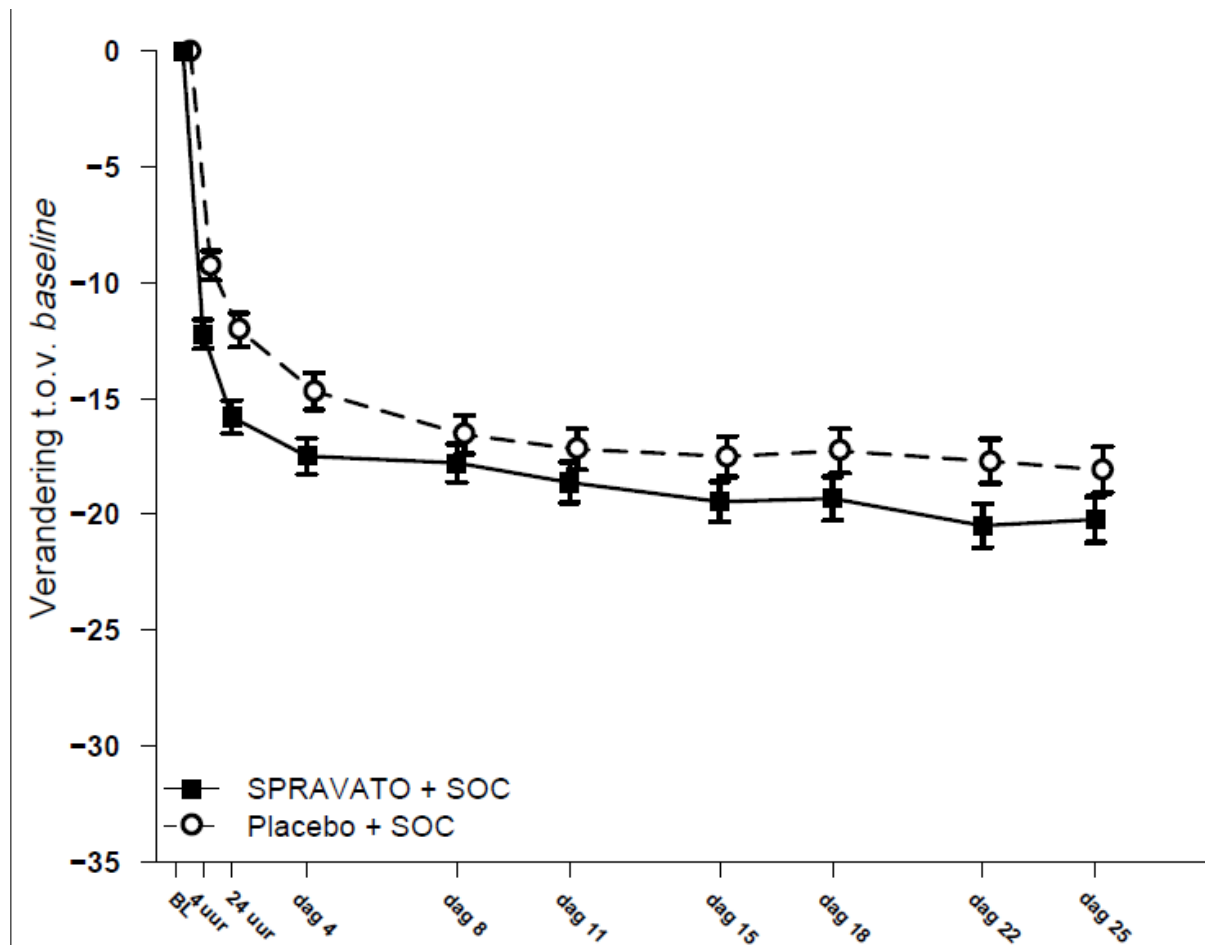
[#] Behandelgroepen die statistisch significant superieur waren aan placebo-neusspray + SOC

De behandelverschillen (95%-BI) in de verandering in MADRS-totaalscore t.o.v. *baseline* tussen esketamine + SOC en placebo + SOC waren op dag 2 (24 uur na de eerste dosis) -4,70 (-7,16; -2,24) voor de subpopulatie die een eerdere suïcidepoging had gemeld (N=284) en -2,34 (-5,59; 0,91) voor de subpopulatie die geen eerdere suïcidepoging had gemeld (N=166).

Tijdverloop van de behandelrespons

Zowel in SUI3001 als in SUI3002 werd het behandelverschil bij esketamine ten opzichte van placebo waargenomen vanaf 4 uur. Tussen 4 uur en dag 25, het eind van de behandel fase, bleven zowel de esketamine- als de placebogroep verder verbeteren; het verschil tussen de groepen bleef in algemene zin aanwezig, maar leek in de loop van de tijd tot en met dag 25 niet toe te nemen. Figuur 3 toont het tijdverloop van de primaire werkzaamheidsparameter – verandering in MADRS-totaalscore – gebruikmakend van de samengevoegde studies SUI3001 en SUI3002.

Figuur 3: *Least squares-gemiddelde verandering t.o.v. baseline in de MADRS-totaalscore in de loop van de tijd in SUI3001 en SUI3002* (samengevoegde gegevens, Safety Analysis Set) – ANCOVA-BOCF*



* N.B.: in deze studies was na de eerste dosis een eenmalige dosisverlaging tot Spravato 56 mg toegestaan voor patiënten die de dosis van 84 mg niet konden verdragen. Ongeveer 16% van de patiënten had een verlaging in de dosis van Spravato van 84 mg naar 56 mg tweemaal per week.

Percentage remissie

In de fase III-studies was het percentage patiënten die remissie bereikten (MADRS-totaalscore ≤ 12 op enig moment tijdens de studie) op alle tijdpunten tijdens de 4 weken durende dubbelblinde behandelphase groter in de esketamine + SOC-groep dan in de placebo + SOC-groep (tabel 13).

Tabel 13: Patiënten die remissie van hun depressieve stoornis bereikten; dubbelblinde behandelfase; volledige efficacy analysis set

	SUI3001		SUI3002		Samengevoegde studies (SUI3001 en SUI3002)	
	Placebo + SOC 112	Spravato + SOC 112	Placebo + SOC 113	Spravato + SOC 114	Placebo + SOC 225	Spravato + SOC 226
Dag 1, 4 uur na de eerste toediening Patiënten met remissie van depressieve stoornis	9 (8,0%)	12 (10,7%)	4 (3,5%)	12 (10,5%)	13 (5,8%)	24 (10,6%)
Dag 2, 24 uur na de eerste toediening Patiënten met remissie van depressieve stoornis	10 (8,9%)	21 (18,8%)	12 (10,6%)	25 (21,9%)	22 (9,8%)	46 (20,4%)
Dag 25 (voor toediening) Patiënten met remissie van depressieve stoornis	38 (33,9%)	46 (41,1%)	31 (27,4%)	49 (43,0%)	69 (30,7%)	95 (42,0%)
Dag 25 (4 uur na de toediening) Patiënten met remissie van depressieve stoornis	42 (37,5%)	60 (53,6%)	42 (37,2%)	54 (47,4%)	84 (37,3%)	114 (50,4%)

SOC = *standard of care*

N.B.: remissie is gebaseerd op een MADRS-totaalscore van ≤ 12 . Proefpersonen die niet aan dit criterium voldeden of die vóór het tijdpunt met de behandeling stopten om welke reden dan ook, worden niet als in remissie beschouwd.

Effecten op suïcidaliteit

Over het geheel ervoeren patiënten in beide behandelgroepen verbetering in de ernst van hun suïcidaliteit, gemeten met de *Clinical Global Impression – Severity of Suicidality – revised (CGI-SS-r) scale* op het eindpunt van 24 uur, hoewel er geen statistisch significant verschil tussen de behandelgroepen was.

De werkzaamheid van esketamine op de lange termijn voor de preventie van suïcide is niet vastgesteld.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Spravato in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met depressieve stoornis (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van 84 mg esketamine toegediend als neusspray is ongeveer 48%.

Esketamine wordt snel geabsorbeerd door de neusmucosa na nasale toediening en kan binnen 7 minuten na een dosis van 28 mg in het plasma worden gemeten. De tijd om de maximale plasmaconcentratie (t_{max}) te bereiken is in de meeste gevallen 20 tot 40 minuten na de laatste neusspray van een behandelsessie (zie rubriek 4.2).

Dosisafhankelijke toenames van de maximale plasmaconcentratie ($C_{\max}$) en de *area under the plasma concentration-time curve* (AUC_{∞}) van esketamine neusspray werden geproduceerd met doses van 28 mg, 56 mg en 84 mg.

Het farmacokinetisch profiel van esketamine is na een eenmalige toediening en na herhaalde dosistoedieningen vergelijkbaar, zonder accumulatie in plasma als esketamine tweemaal per week wordt toegediend.

Distributie

Het gemiddelde *steady-state* verdelingsvolume van esketamine toegediend via de intraveneuze route is 709 l.

Het deel van de totale concentratie esketamine dat is gebonden aan humane plasma-eiwitten is gemiddeld 43 tot 45%. De mate waarin esketamine is gebonden aan plasma-eiwitten is niet afhankelijk van de lever- of nierfunctie.

Esketamine is geen substraat van de transporters P-glycoproteïne (P-gp; *multidrug resistance protein-1*), *breast cancer resistance protein* (BCRP), of *organic anion transporter* (OATP) 1B1 of OATP1B3. Esketamine remt deze transporters niet, noch *multi-drug and toxin extrusion-1* (MATE1) en MATE2-K, of *organic cation transporter-2* (OCT2), OAT1 of OAT3.

Biotransformatie

Esketamine wordt uitgebreid gemetaboliseerd in de lever. De primaire metabole route van esketamine in menselijke levermicrosomen is N-demethylering waarbij noresketamine wordt gevormd. De voornaamste cytochroom P450 (CYP)-enzymen verantwoordelijk voor N-demethylering van esketamine zijn CYP2B6 en CYP3A4. Andere CYP-enzymen, waaronder CYP2C19 en CYP2C9, dragen in veel mindere mate bij. Noresketamine wordt vervolgens via CYP-afhankelijke routes gemetaboliseerd tot andere metabolieten, waarvan sommige glucuronidering ondergaan.

Eliminatie

De gemiddelde klaring van esketamine toegediend via de intraveneuze route was ongeveer 89 l/uur. Nadat de $C_{\max}$ was bereikt na nasale toediening, was de afname van de esketamineconcentraties in plasma snel gedurende de eerste uren en daarna meer geleidelijk. De gemiddelde terminale halfwaardetijd na toediening als neusspray varieerde over het algemeen van 7 tot 12 uur.

Na intraveneuze toediening van radiogelabeld esketamine werd respectievelijk ongeveer 78% en 2% van de toegediende radioactiviteit teruggevonden in de urine en de feces. Na orale toediening van radiogelabeld esketamine werd respectievelijk ongeveer 86% en 2% van de toegediende radioactiviteit teruggevonden in de urine en de feces. De teruggevonden radioactiviteit bestond in hoofdzaak uit esketaminemetabolieten. Bij intraveneuze en orale toedieningsroutes werd < 1% van de dosis in de urine uitgescheiden als onveranderd geneesmiddel.

Lineariteit/non-lineariteit

De blootstelling aan esketamine neemt toe met de dosis van 28 mg tot 84 mg. De toename in de waarden van de $C_{\max}$ en de AUC was tussen 28 mg en 56 mg of 84 mg minder dan proportioneel aan de dosis, maar tussen 56 mg en 84 mg was het bijna proportioneel aan de dosis.

Interacties

Effect van andere geneesmiddelen op esketamine

Remmers van leverenzymen

Voorbehandeling van gezonde proefpersonen met oraal ticlopidine, een remmer van de activiteit van het leverenzym CYP2B6, (250 mg tweemaal daags gedurende 9 dagen voor en op de dag van de toediening van esketamine) had geen effect op de $C_{\max}$ van esketamine toegediend als neusspray. De AUC_{∞} van esketamine was met ongeveer 29% toegenomen. De terminale halfwaardetijd van esketamine werd niet beïnvloed door de voorbehandeling met ticlopidine.

Voorbehandeling met oraal claritromycine, een remmer van het leverenzym CYP3A4, (500 mg tweemaal daags gedurende 3 dagen voor en op de dag van de toediening van esketamine) liet de gemiddelde $C_{\max}$ en AUC_{∞} van nasaal toegediend esketamine toenemen met respectievelijk ongeveer 11% en 4%. De terminale halfwaardetijd van esketamine werd niet beïnvloed door de voorbehandeling met claritromycine.

Inductoren van leverenzymen

Voorbehandeling met oraal rifampicine, een krachtige inductor van de activiteit van meerdere lever-CYP-enzymen zoals CYP3A4 en CYP2B6 (600 mg per dag gedurende 5 dagen voor de toediening van esketamine) liet de gemiddelde waarden van $C_{\max}$ en AUC_{∞} van esketamine toegediend als neusspray met respectievelijk ongeveer 17% en 28% dalen.

Andere neussprayproducten

Voorbehandeling van proefpersonen met een voorgeschiedenis van allergische rinitis en eerder blootgesteld aan graspollen, met oxymetazoline toegediend als neusspray (2 sprays van 0,05% oplossing toegediend 1 uur voor de nasale toediening van esketamine) had weinig effect op de farmacokinetiek van esketamine.

Voorbehandeling van gezonde proefpersonen met nasale toediening van mometasonfuroaat (200 mcg per dag gedurende 2 weken met de laatste dosis mometasonfuroaat toegediend 1 uur voor de nasale toediening van esketamine) had weinig effect op de farmacokinetiek van esketamine.

Effect van esketamine op andere geneesmiddelen

Nasale toediening van 84 mg esketamine tweemaal per week gedurende 2 weken verminderde de gemiddelde plasma- AUC_{∞} van oraal midazolam (eenmalige dosis 6 mg), een substraat van lever-CYP3A4, met ongeveer 16%.

Nasale toediening van 84 mg esketamine tweemaal per week gedurende 2 weken had geen invloed op de gemiddelde plasma- AUC van oraal bupropion (eenmalige dosis 150 mg), een substraat van lever-CYP2B6.

Speciale populaties

Ouderen (65 jaar en ouder)

De farmacokinetiek van esketamine toegediend als neusspray werd vergeleken tussen oudere, maar verder gezonde proefpersonen en jongere gezonde volwassenen. De gemiddelde $C_{\max}$ - en AUC_{∞} -waarden van esketamine die een dosis van 28 mg opleverde, waren respectievelijk 21% en 18% hoger bij oudere proefpersonen (leeftijdsspreiding 65 tot 81 jaar) in vergelijking met jongere volwassen proefpersonen (leeftijdsspreiding 22 tot 50 jaar). De gemiddelde $C_{\max}$ - en AUC_{∞} -waarden van esketamine die een dosis van 84 mg opleverde, waren respectievelijk 67% en 38% hoger bij oudere proefpersonen (leeftijdsspreiding 75 tot 85 jaar) in vergelijking met jongere volwassen proefpersonen (leeftijdsspreiding 24 tot 54 jaar). De terminale halfwaardetijd van esketamine was bij oudere en jongere volwassen proefpersonen vergelijkbaar (zie rubriek 4.2).

Nierinsufficiëntie

In vergelijking met proefpersonen met een normale nierfunctie (creatinineklaring [CL_{CR}] 88 tot 140 ml/min), was de C_{max} van esketamine bij proefpersonen met lichte (CL_{CR} 58 tot 77 ml/min), matige (CL_{CR} 30 tot 47 ml/min), of ernstige (CL_{CR} 5 tot 28 ml/min, niet in dialyse) nierinsufficiëntie na toediening van een dosis van 28 mg esketamine neusspray gemiddeld 20 tot 26% hoger. De AUC_{∞} was 13 tot 36% hoger bij proefpersonen met lichte tot ernstige nierinsufficiëntie.

Er is geen klinische ervaring met esketamine toegediend als neusspray bij dialysepatiënten.

Leverinsufficiëntie

De C_{max} en AUC_{∞} van esketamine die een dosis van 28 mg opleverde, waren vergelijkbaar tussen proefpersonen met Child-Pugh-klasse A (lichte) leverinsufficiëntie en gezonde proefpersonen. De C_{max} en AUC_{∞} van esketamine waren bij proefpersonen met Child-Pugh-klasse B (matige) leverinsufficiëntie respectievelijk 8% hoger en 103% hoger dan bij gezonde proefpersonen.

Er is geen klinische ervaring met esketamine toegediend als neusspray bij patiënten met Child-Pugh-klasse C (ernstige) leverinsufficiëntie (zie de rubrieken 4.2 en 4.4).

Ras

De farmacokinetiek van esketamine neusspray werd vergeleken tussen gezonde Aziatische proefpersonen en blanke proefpersonen. De gemiddelde C_{max} - en AUC_{∞} -waarden van esketamine in plasma die een eenmalige dosis van 56 mg opleverde, waren bij Chinese proefpersonen respectievelijk ongeveer 14% en 33% hoger in vergelijking met blanke proefpersonen. Bij Koreaanse proefpersonen was de esketamine- C_{max} gemiddeld 10% lager en was de AUC_{∞} 17% hoger ten opzichte van blanke proefpersonen. Er werd een farmacokinetische populatieanalyse uitgevoerd met zowel Japanse patiënten met therapieresistente depressie als gezonde Japanse proefpersonen. Op basis van deze analyse waren voor een gegeven dosis de C_{max} - en AUC_{24h} -waarden van esketamine in plasma bij Japanse proefpersonen ongeveer 20% hoger ten opzichte van de waarden bij niet-Aziatische proefpersonen. De gemiddelde terminale halfwaardetijd van esketamine in het plasma van Aziatische proefpersonen varieerde van 7,1 tot 8,9 uur en was bij blanke proefpersonen 6,8 uur.

Geslacht en lichaamsgewicht

Er werden geen significante verschillen opgemerkt in de farmacokinetiek van esketamine neusspray voor geslacht en totaal lichaamsgewicht (> 39 tot 170 kg) op basis van populatie-PK-analyse.

Allergische rinitis

De farmacokinetiek van een eenmalige dosis van 56 mg esketamine toegediend als neusspray was bij proefpersonen met allergische rinitis die werden blootgesteld aan graspollen vergelijkbaar met die bij gezonde proefpersonen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, neurotoxiciteit, reproductietoxiciteit en carcinogeen potentieel. Dierstudies met ketamine toonden bewijs van ontwikkeling van neurotoxiciteit. Het potentieel van esketamine om neurotoxische effecten te hebben op foetussen in ontwikkeling kan niet worden uitgesloten (zie rubriek 4.6).

Genotoxiciteit

Esketamine was niet mutageen, met of zonder metabole activatie in de Ames-test. Genotoxische effecten met esketamine werden gezien in een screenende micronucleustest *in vitro* in aanwezigheid van metabole activatie. Intraveneus toegediend esketamine vertoonde echter geen genotoxische eigenschappen in een beenmerg-micronucleustest *in vivo* bij ratten en een *in vivo* Comet-assay in levercellen van de rat.

Reproductietoxiciteit

In een onderzoek naar de toxiciteit voor embryo-foetale ontwikkeling met nasaal toegediend ketamine bij ratten werd het nageslacht niet ongunstig beïnvloed - terwijl er wel toxiciteit was voor de moeder - bij doseringen die leidden tot blootstelling tot het 6-voudige van blootstelling bij de mens, op basis van de AUC-waarden. In een onderzoek naar de toxiciteit voor embryo-foetale ontwikkeling met nasaal toegediend ketamine bij konijnen werden skeletmalformaties waargenomen en was het foetale lichaamsgewicht verlaagd bij doseringen die toxisch waren voor de moeder. Op basis van de AUC-waarden was de blootstelling bij konijnen in de orde van grootte van de blootstelling bij de mens.

Gepubliceerde studies bij dieren (met inbegrip van primaten) met doseringen die leidden tot lichte tot matige anesthesie, tonen aan dat het gebruik van anesthetische middelen tijdens de periode van snelle hersengroei of synaptogenese leidt tot celverlies in het zich ontwikkelende brein, wat geassocieerd kan zijn met langdurige cognitieve deficiënties. De klinische betekenis van deze niet-klinische bevindingen is niet bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Citroenzuurmonohydraat
Dinatriumedetaat
Natriumhydroxide (om de pH te corrigeren)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type-I glazen injectieflacon met een chloorbutyl-rubber stop. De gevulde en van een stop voorziene injectieflacon is in een met de hand te bedienen neusspraypompje geplaatst. Het pompje geeft twee verstuivingen af.

Binnen elke verpakking is elk pompje afzonderlijk verpakt in een gesealde blisterverpakking.

Verpakkingen van 1, 2, 3 of 6 neusspraypompjes en multiverpakkingen met 12 (4 verpakkingen van 3) of 24 (8 verpakkingen van 3) neusspraypompjes.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 december 2019
Datum van laatste verlenging: 22 augustus 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
België

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan bijzonder en beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

○ Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

○ Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

○ Extra risicobeperkende maatregelen

Voorafgaand aan de lancering van Spravato in elke lidstaat moet de vergunninghouder overeenstemming bereiken met de nationale registratieautoriteit over de inhoud en de vormgeving van de **educatieve materialen en het programma voor de gecontroleerde toegang**, met inbegrip van de communicatiemiddelen, verspreidingsmethoden en andere aspecten van het programma.

De vergunninghouder zal ervoor zorgen dat in elke lidstaat waar Spravato in de handel wordt gebracht, een programma voor gecontroleerde toegang wordt geïmplementeerd om belangrijke bekende risico's van geneesmiddelmisbruik te voorkomen of tot een minimum te beperken.

Spravato is bedoeld om door de patiënt zelf te worden toegediend onder direct toezicht van een professionele zorgverlener, en dient te worden afgeleverd aan de zorginstelling waar toediening plaatsvindt, zoals overeengekomen in de lidstaat zelf op basis van plaatselijke wettelijke vereisten en/of de plaatselijke gezondheidszorgsystemen. Indien de toediening bedoeld is voor ambulante patiënten, dient deze uitsluitend plaats te vinden in een omgeving waar de patiënt op de juiste wijze opgevolgd kan worden.

Spravato kan voorbijgaande sedatie, dissociatieve en waarnemingsstoornissen induceren en/of de bloeddruk verhogen. Patiënten moeten daarom worden gecontroleerd door een professionele zorgverlener tijdens en na elke behandelsessie. Hierbij hoort ook een beoordeling om vast te stellen of de patiënt beschouwd kan worden als klinisch stabiel en klaar om de zorginstelling te verlaten. Bij patiënten met klinisch relevante of instabiele cardiovasculaire of respiratoire aandoeningen dient Spravato te worden toegediend in een setting waar geschikte reanimatieapparatuur en professionele zorgverleners getraind in cardiopulmonale reanimatie aanwezig zijn.

Professionele zorgverleners dienen te worden voorzien van de volgende educatieve materialen (en bevestiging van ontvangst dient te worden vastgelegd):

- **De brochure voor professionele zorgverleners, die de risico's van voorbijgaande dissociatieve toestanden en waarnemingsstoornissen, geneesmiddelmisbruik, bewustzijnsstoornissen en verhoogde bloeddruk behandelt,** dient voldoende aandacht te besteden aan de veiligheid van de patiënt en te benadrukken dat:
 - alle patiënten dienovereenkomstig gecontroleerd dienen te worden na toediening van Spravato totdat ze klinisch stabiel worden geacht en de zorginstelling kunnen verlaten;
 - bij patiënten met klinisch relevante of instabiele cardiovasculaire of respiratoire aandoeningen Spravato dient te worden toegediend in een klinische setting waar apparatuur voor cardiopulmonale reanimatie en professionele zorgverleners getraind in cardiopulmonale reanimatie aanwezig zijn;
 - vanwege het mogelijke risico van cardiale bijwerkingen de bloeddruk van de patiënt nauwlettend gecontroleerd dient te worden voor en na de toediening van Spravato.
- De 'checklist voor zorgverleners' (bijlage bij de brochure voor professionele zorgverleners): het doel van dit educatieve materiaal is professionele zorgverleners te helpen bij het evalueren wanneer een patiënt na toediening van Spravato stabiel geacht wordt en toestemming kan krijgen om veilig de zorginstelling te verlaten waar Spravato is toegediend.

Patiënten dienen de volgende educatieve materialen te ontvangen:

- **De patiëntenbrochure,** die de risico's van voorbijgaande dissociatieve toestanden en waarnemingsstoornissen, geneesmiddelmisbruik, bewustzijnsstoornissen en verhoogde bloeddruk behandelt. Het doel van dit educatieve materiaal is om uitleg te geven over:
 - welke bijwerkingen men kan verwachten na toediening van Spravato en hoe men deze effecten tot een minimum kan beperken;
 - risicofactoren/-groepen, tekenen van misbruik en afhankelijkheid, die regelmatig beoordeeld en gecontroleerd dienen te worden;
 - de procedure voor de nasale toediening van Spravato, inclusief de voorbereiding (2 uur niet eten, 30 minuten niet drinken) en de observatie van de patiënt.

De patiëntenbrochure heeft ook als doel om het bewustzijn te vergroten over:

- de stappen voor het zelf toedienen van Spravato onder rechtstreeks toezicht van de professionele zorgverlener;
- controle van de bloeddruk voor en na toediening van Spravato;
- de noodzaak voor toezicht door een professionele zorgverlener en observatie na de toediening, totdat de professionele zorgverlener bevestigt dat de patiënt klinisch stabiel is en toestemming krijgt de zorginstelling waar Spravato is toegediend te verlaten;
- de invloed van Spravato op de rijvaardigheid van de patiënt en het vermogen om machines te bedienen.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**KARTONNEN DOOS (voor 1 en 6 neusspraypompjes)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Spravato 28 mg neusspray, oplossing
esketamine

2. GEHALTE AAN werkzame stof(fen)

Elk neusspraypompje bevat esketaminehydrochloride overeenkomend met 28 mg esketamine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: citroenzuurmonohydraat, dinatriumedetaat, natriumhydroxide, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Neusspray, oplossing

1 neusspraypompje

6 neusspraypompjes

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Nasaal gebruik
Niet activeren of testen voor gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1410/001 (1 spuitbus)
EU/1/19/1410/004 (6 spuitbussen)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

spravato

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

KARTONNEN DOOS (voor 2 en 3 neusspraypompjes)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Spravato 28 mg neusspray, oplossing
esketamine

2. GEHALTE AAN werkzame stof(fen)

Elk neusspraypompje bevat esketaminehydrochloride overeenkomend met 28 mg esketamine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: citroenzuurmonohydraat, dinatriumedetaat, natriumhydroxide, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Neusspray, oplossing

2 neusspraypompjes

3 neusspraypompjes

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
nasaal gebruik
Niet activeren of testen voor gebruik.

56 mg verpakking = 2 neusspraypompjes

84 mg verpakking = 3 neusspraypompjes

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

spravato

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Spravato 28 mg neusspray, oplossing
esketamine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Janssen-Cilag International NV

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

NEUSSPRAY/POMPETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Spravato 28 mg neusspray, oplossing
esketamine
nasaal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

28 mg

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS (voor 3 neusspraypompjes) ALS TUSSENVERPAKKING/ONDERDEEL VAN EEN MULTIVERPAKKING (ZONDER *BLUE BOX*)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Spravato 28 mg neusspray, oplossing
esketamine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elk neusspraypompje bevat esketaminehydrochloride overeenkomend met 28 mg esketamine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: citroenzuurmonohydraat, dinatriumedetaat, natriumhydroxide, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Neusspray, oplossing

3 neusspraypompjes
Onderdeel van een multiverpakking, mag niet afzonderlijk worden verkocht

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
nasaal gebruik
Niet activeren of testen voor gebruik.

84 mg verpakking = 3 neusspraypompjes

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

spravato

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS VOOR MULTIVERPAKKINGEN MET 12 NEUSSPRAYPOMPJES (4 verpakkingen van 3 neusspraypompjes) of 24 NEUSSPRAYPOMPJES (8 verpakkingen van 3 neusspraypompjes) (MET *BLUE BOX*)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Spravato 28 mg neusspray, oplossing
esketamine

2. GEHALTE AAN werkzame stof(fen)

Elk neusspraypompje bevat esketaminehydrochloride overeenkomend met 28 mg esketamine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: citroenzuurmonohydraat, dinatriumedetaat, natriumhydroxide, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Neusspray, oplossing

Multiverpakking: 24 (8 verpakkingen van 3) neusspraypompjes

Multiverpakking: 12 (4 verpakkingen van 3) neusspraypompjes

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

nasaal gebruik

Niet activeren of testen voor gebruik.

84 mg verpakking = 3 neusspraypompjes

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1410/005 (8 verpakkingen, elk met 3 spuitbussen)
EU/1/19/1410/006 (4 verpakkingen, elk met 3 spuitbussen)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Spravato 28 mg neusspray, oplossing esketamine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Spravato en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Spravato en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Spravato?

Dit medicijn bevat de werkzame stof esketamine. Deze stof hoort bij een groep medicijnen die anti-depressiva heten. U krijgt dit medicijn om uw depressie te behandelen.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Dit medicijn wordt bij volwassenen gebruikt om de klachten van depressie te verminderen.

Bijvoorbeeld:

- u voelt zich verdrietig, angstig of waardeloos;
- u slaapt slecht;
- u heeft minder of meer eetlust;
- u heeft geen belangstelling meer voor dingen die u graag deed;
- u doet alles langzamer, of het voelt zo.

Het wordt samen met een ander medicijn tegen depressie gegeven. U heeft ook al minstens 2 andere medicijnen tegen depressie geprobeerd maar die hebben niet geholpen.

Spravato wordt ook gebruikt bij volwassenen om hun klachten van depressie snel te verminderen als onmiddellijke behandeling nodig is (dit heet een psychiatrisch spoedgeval).

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor esketamine of voor eenzelfde soort geneesmiddel dat ketamine heet. Dat wordt gebruikt voor verdoving bij een operatie. Of u bent allergisch voor een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft eerder een bepaalde ziekte gehad, zoals:
 - een dunne en zwakke plek in een bloedvat en uw bloedvat wordt wijder (aneurysma)
 - een bloeding in uw hersenen
- U heeft onlangs (minder dan 6 weken geleden) een hartaanval gehad. Dit is omdat uw bloeddruk tijdelijk hoger kan worden door Spravato. Bij de ziektes die hierboven zijn genoemd, kan een verhoging van de bloeddruk ernstige gevolgen hebben.

Gebruik dit medicijn niet als een van de bovenstaande situaties bij u het geval is. Als u hier niet zeker van bent, raadpleeg dan uw arts voordat u dit medicijn gaat gebruiken. Uw arts zal besluiten of u dit medicijn wel of niet kunt gebruiken.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem in de volgende gevallen contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

- U heeft een probleem met uw hart en dat probleem is niet goed onder controle. Bijvoorbeeld:
 - regelmatig een pijnlijk en drukkend gevoel op de borst (angina pectoris; dit komt doordat het bloed in de bloedvaten van uw hart slecht doorstroomt);
 - een hoge bloeddruk;
 - slechte hartkleppen;
 - hartfalen.
- U heeft ooit een slechte bloedtoevoer naar uw hersenen gehad (bijvoorbeeld een beroerte).
- U heeft ooit problemen met middelenmisbruik gehad. Dat ging om medicijnen die te krijgen zijn op recept of (illegale) drugs.
- U heeft ooit een ziekte gehad die ‘psychose’ heet. U gelooft dan dingen die niet kloppen (waanbeelden) of u ziet, voelt of hoort dingen die er niet zijn (hallucinaties).
- U heeft ooit een ziekte gehad met de naam ‘bipolaire stoornis’. Of u had verschijnselen van een manie. Bij een manie heeft u te veel energie of u bent veel te blij.
- U heeft ooit een schildklier gehad die te hard werkte en dat is niet goed behandeld (hyperthyreoïdie).
- U heeft ooit longproblemen gehad waardoor u moeilijk kon ademen (longinsufficiëntie), zoals COPD (chronische obstructieve longziekte).
- U heeft slaapapneu en extreem overgewicht.
- U heeft ooit een langzame hartslag gehad of juist een snelle hartslag. Daardoor was u benauwd of kortademig, u had hartkloppingen, een vervelend gevoel op de borst, u voelde zich licht in het hoofd of u viel flauw.
- U heeft ooit een ernstige verwonding aan uw hoofd gehad. Of u had ernstige problemen die invloed hadden op uw hersenen. Dat gaat vooral om een verhoogde druk op uw hersenen.
- U heeft ernstige leverproblemen.

Is een van de bovenstaande situaties bij u het geval (of weet u dat niet zeker)? Praat hier dan over met uw arts voordat u dit middel gaat gebruiken. Uw arts zal besluiten of u dit middel wel of niet kunt gebruiken.

De depressie wordt erger

Zeg het meteen tegen uw arts of ga direct naar het dichtstbijzijnde ziekenhuis als u gedachten heeft dat u zichzelf wilt verwonden of doden.

Het kan u helpen om met een familielid of een goede vriend te praten als u zich somber voelt. U kunt hun dan vragen of ze denken dat uw depressie erger wordt en of ze zich zorgen maken over uw gedrag. U kunt hun vragen om deze bijsluiter te lezen.

Bloeddruk

Uw bloeddruk kan hoger worden door het gebruik van dit medicijn, ongeveer 1 tot 2 uur nadat u het heeft toegediend. Daarom wordt uw bloeddruk op verschillende momenten gemeten. Uw bloeddruk wordt gemeten voordat u dit medicijn toedient en na de toediening.

Is uw bloeddruk hoog voordat u dit medicijn gebruikt? Dan zal uw arts besluiten of u begint met het medicijn of dat u moet wachten totdat uw bloeddruk wat gezakt is. Gaat uw bloeddruk omhoog nadat u dit medicijn heeft toegediend en blijft deze meer dan enkele uren na de toediening hoog? Dan kan het zijn dat er extra onderzoeken bij u worden gedaan.

Dit medicijn kan ervoor zorgen dat uw bloeddruk tijdelijk omhooggaat nadat u een dosis heeft toegediend. Uw bloeddruk zal gecontroleerd worden voor en nadat u dit medicijn heeft toegediend. Zeg het meteen tegen het medisch personeel als u na toediening van dit medicijn last krijgt van:

- pijn op de borst;

- kortademigheid;
- plotselinge ernstige hoofdpijn;
- als uw gezichtsvermogen (zien) verandert;
- of als u toevallen (stuipen) krijgt.

Zeg het tegen uw arts als u tijdens het gebruik van dit medicijn een van de volgende problemen krijgt.

- U heeft problemen met uw aandacht, met beoordelen en met denken (zie ook 'Rijvaardigheid en het gebruik van machines' en 'Mogelijke bijwerkingen'). Tijdens en na elke toediening van dit medicijn zal uw arts u in de gaten houden. De arts zal besluiten hoe lang u in de gaten gehouden moet worden.
- - Slaperigheid;
- flauwvallen, duizeligheid, een draaierig gevoel;
- angst of het gevoel dat u geen contact meer heeft met uzelf, uw gedachten, uw gevoelens, de ruimte en de tijd (dit heet dissociatie);
- moeite met ademen (dit heet een ademhalingsdepressie).
Heeft u het gevoel dat u niet wakker kunt blijven of dat u flauwvalt? Zeg dat dan meteen tegen het medisch personeel.
- U heeft pijn bij het plassen of u ziet bloed in uw urine. Dit kan wijzen op problemen met uw blaas. Deze problemen kunnen voorkomen bij langdurig gebruik van hoge dosissen van een vergelijkbaar medicijn (dit heet ketamine).

Zeg het tegen uw arts als u een van de bovenstaande problemen krijgt terwijl u dit middel gebruikt.

Ouderen (65 jaar of ouder)

Als u ouder bent (65 jaar of ouder), zult u nauwlettend worden gecontroleerd, aangezien bij u het risico om te vallen groter kan zijn als u na de behandeling weer op de been bent.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit medicijn niet aan kinderen en jongeren onder de 18 jaar. Dit is omdat dit medicijn bij deze leeftijdsgroep niet is onderzocht voor depressie.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Spravato nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Gebruik van dit medicijn samen met bepaalde andere medicijnen kan bijwerkingen geven. Zeg het vooral tegen uw arts als u de volgende medicijnen gebruikt.

- Medicijnen die worden gebruikt voor de behandeling van zenuwaandoeningen of van ernstige pijn (bijvoorbeeld benzodiazepinen of opiaten).
- Medicijnen die stimulerend werken. Bijvoorbeeld medicijnen die worden gebruikt voor aandoeningen zoals slaapziekte (narcolepsie) of medicijnen bij ADHD (bijvoorbeeld amfetamine, methylfenidaat, modafinil, armodafinil).
- Medicijnen die uw bloeddruk kunnen verhogen zoals schildklierhormonen, medicijnen tegen astma (zogenaamde xanthinederivaten), medicijnen om bloeding na de bevalling te stoppen (ergometrine) en medicijnen voor uw hart (zoals vasopressine).
- Medicijnen tegen depressie of de ziekte van Parkinson (zogenaamde monoamine-oxidaseremmers). Bijvoorbeeld tranylcypromine, selegiline, fenelzine.

Waarop moet u letten met eten, drinken en alcohol?

Sommige patiënten die dit medicijn gebruiken, kunnen last krijgen van misselijkheid of braken. U mag binnen 2 uur vóór de behandeling niets eten en u mag binnen 30 minuten vóór de behandeling niets drinken. Zeg het tegen uw arts als u medicijnen of dranken gebruikt waar alcohol in zit.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Anticonceptie

Kunt u zwanger worden? Gebruik dan tijdens de behandeling een voorbehoedsmiddel waardoor u zeker niet zwanger wordt. Bespreek met uw arts welke soorten anticonceptie geschikt zijn.

Zwangerschap

Gebruik dit medicijn niet als u zwanger bent.

Bent u toch zwanger geworden terwijl u dit medicijn gebruikt? Ga dan direct naar uw arts. Uw arts kan dan beslissen of u met de behandeling moet stoppen. Ook kan de arts kijken naar andere mogelijkheden om u te behandelen.

Borstvoeding

Gebruik dit medicijn niet als u borstvoeding geeft. Geeft u borstvoeding? Vertel dat dan aan uw arts voordat u dit medicijn gaat gebruiken. Uw arts zal met u bespreken of u beter de borstvoeding kunt stoppen of met dit medicijn kunt stoppen. Uw arts zal daarbij rekening houden met het voordeel van borstvoeding voor u en uw kind tegenover het voordeel van behandeling voor u.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit medicijn kan ervoor zorgen dat u zich slaperig voelt, of duizelig. Het kan ook andere bijwerkingen hebben die tijdelijk invloed hebben op uw rijvaardigheid of uw vermogen om machines te bedienen en dingen te doen waarbij u helemaal alert moet zijn. Bent u behandeld met dit medicijn? Doe deze activiteiten pas weer de volgende dag, na een goede nachtrust.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

U zult de neusspray zelf toedienen. Er is altijd een arts of een andere professionele zorgverlener om u te helpen. Toediening gebeurt in een medische praktijk. Bijvoorbeeld een dokterspraktijk of een polikliniek.

Uw arts of een andere professionele zorgverlener zal u laten zien hoe u het neusspraypompje moet gebruiken (zie ook de **Gebruiksaanwijzing**).

Hoeveel moet u gebruiken?

Uw arts zal beslissen of u 1, 2 of 3 neusspraypompjes nodig heeft en hoe vaak u naar de praktijk of de polikliniek moet gaan voor het medicijn.

Dit medicijn wordt zo gebruikt:

- één neusspraypompje geeft 2 verstuivingen af (voor elk neusgat 1).
- de eerste 4 weken: 2x per week

Als uw behandeling wordt voortgezet:

- de volgende 4 weken: meestal 1x per week
- daarna: meestal 1x per week of 1x per 2 weken.

Tijdens en na elke toediening van dit medicijn zal uw arts u in de gaten houden en beslissen hoe lang u onder controle blijft.

Neussprays

Heeft u andere neussprays nodig, met een middel dat ontstekingen en allergische reacties minder erg maakt (steroïd) of met een medicijn dat het neusslijmvlies minder dik maakt? Gebruik deze middelen dan niet in het uur voordat u Spravato toedient.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

U zult dit medicijn gebruiken onder toezicht van uw arts in de praktijk van uw arts of in de kliniek. Daarom is het onwaarschijnlijk dat u te veel gebruikt.

Als u te veel van dit medicijn gebruikt, heeft u grotere kans op bijwerkingen (zie 'Mogelijke bijwerkingen').

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Om ervoor te zorgen dat dit medicijn werkt voor u, is het belangrijk dat u steeds naar de geplande afspraken komt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vertel het aan uw arts als u een van de volgende bijwerkingen krijgt.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- het gevoel alsof u geen contact heeft met uzelf, uw gedachten, uw gevoelens en de dingen om u heen
- duizeligheid
- hoofdpijn
- slaperigheid
- eten en drinken smaakt anders dan normaal
- minder gevoel in de huid bij aanraking, ook rond de mond
- een draaierig gevoel (vertigo)
- braken
- misselijkheid
- een verhoogde bloeddruk.

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- een angstig gevoel
- zich veel te vrolijk voelen (euforie)
- een verward gevoel
- gevoel van verminderd contact met de werkelijkheid
- een prikkelbaar gevoel
- dingen zien, voelen, horen of ruiken die er niet zijn (hallucinaties)
- een opgejaagd gevoel
- uw ogen, oren of tastzin worden op de een of andere manier voor de gek gehouden (iets ervaren wat er niet is)
- paniekaanvallen
- de ervaring van tijd verandert
- een ongewoon gevoel in de mond (zoals tinteling of kriebel)
- trillende spieren
- moeite met denken
- zich heel erg slaperig voelen met weinig energie
- praten gaat moeilijk
- concentreren gaat moeilijk
- wazig zien
- oorsuizen
- gevoeliger voor lawaai of geluiden

- snelle hartslag
- een hoge bloeddruk
- vervelend gevoel in de neus
- last van de keel
- keelpijn
- een droge neus, met mogelijk droge korstjes in de neus
- jeuk aan de neus
- minder gevoel of gevoeligheid in de mond
- droge mond
- erg veel zweten
- erg vaak plassen
- pijn bij het plassen
- dringend moeten plassen
- zich abnormaal voelen
- dronken gevoel
- zich slap voelen
- huilen
- het gevoel dat uw lichaamstemperatuur verandert

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- denken, praten en bewegingen van het lichaam worden langzamer
- emotionele pijn
- een ongemakkelijk of gespannen gevoel
- uw ogen bewegen snel, daar heeft u geen controle over
- u bent overactief
- meer speeksel in de mond
- koud zweet
- problemen met lopen
- lage bloeddruk
- langzame hartslag

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)

- problemen met ademen (ademhalingsdepressie)
- aanval

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en op het etiket. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de

juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is esketamine.

Elk neusspraypompje bevat esketaminehydrochloride overeenkomend met 28 mg esketamine.

De andere stoffen in dit middel zijn:

- Citroenzuurmonohydraat
- Dinatriumedetaat
- Natriumhydroxide (om de pH te corrigeren)
- Water voor injecties

Hoe ziet Spravato eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Spravato is een oplossing voor neusspray. Dit medicijn is een heldere, kleurloze oplossing in een neusspraypompje. Het is voor eenmalig gebruik.

Dit medicijn is beschikbaar in verpakkingen met 1, 2, 3, of 6 neusspray-pompjes en in een multiverpakking met 12 (4 doosjes van 3) of 24 (8 doosjes van 3) neusspraypompjes.

Elk pompje is afzonderlijk verpakt in een afgesloten blisterverpakking.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
België

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

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

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

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

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

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā

Tel: +371 678 93561

lv@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC

Tel: +44 1 494 567 444

medinfo@its.jnj.com

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

**Gebruiksaanwijzing
SPRAVATO
(esketamine)
Neusspraypompje**



28 mg per pompje

Elk neusspraypompje geeft in totaal
28 mg esketamine af in twee verstuivingen.

Belangrijk

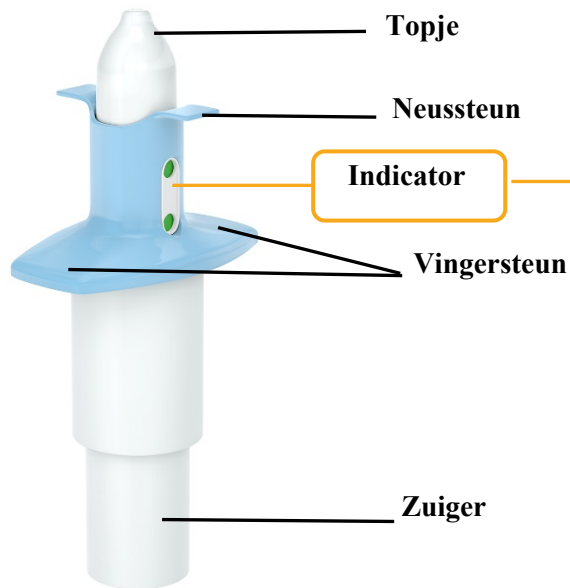
Dit pompje is bedoeld voor toediening door de patiënt zelf, **onder toezicht van een professionele zorgverlener**. Lees deze gebruiksaanwijzing in zijn geheel door voordat u training geeft aan en toezicht houdt op de patiënt.



Hulp nodig?

Voor aanvullende hulp of om uw feedback door te geven: kijk in de bijsluiter voor de contactinformatie van de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

Neusspraypompje

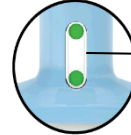


Elk neusspraypompje geeft 28 mg esketamine af in twee verstuivingen.

Indicator

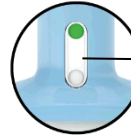
1 pompje bevat 2 verstuivingen
(voor elk neusgat 1 verstuiving)

2 groene stippen (0 mg afgegeven)



Vol pompje

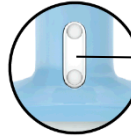
1 groene stip



1 verstuiving
afgegeven

geen groene stippen

2 verstuivingen (28 mg) afgegeven



Leeg pompje

Stap 1 Voorbereiding

Alleen voor het eerste pompje:



Instrueer de patiënt **alleen voor het eerste pompje** de neus te snuiten.



Bevestig het aantal benodigde pompjes.

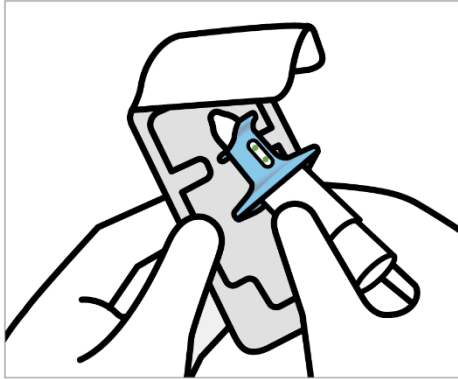
28 mg = 1 pompje

56 mg = 2 pompjes

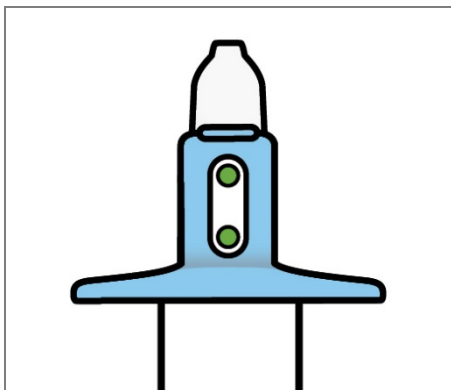
84 mg = 3 pompjes

Stap 2

Maak het pompje klaar voor gebruik

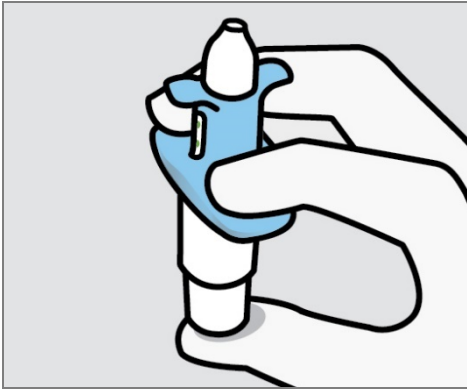


- Controleer de vervaldatum ('EXP'). Neem een nieuw pompje als de vervaldatum is verstreken.
- Verwijder de blisterfolie en haal het pompje uit de verpakking.



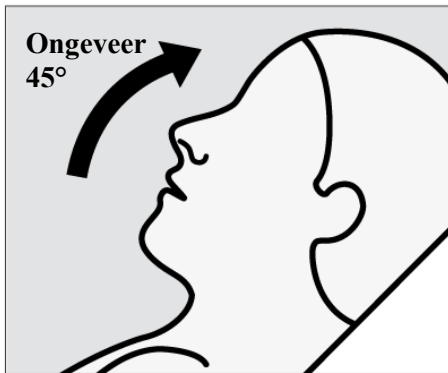
- **Test het pompje niet.** Dit leidt tot verlies van medicatie.
- Controleer of de indicator 2 groene stippen laat zien. Zo niet, gooi het pompje weg en neem een nieuw pompje.
- Geef het pompje aan de patiënt.

Stap 3 ➤ Bereid de patiënt voor



Instrueer de patiënt als volgt:

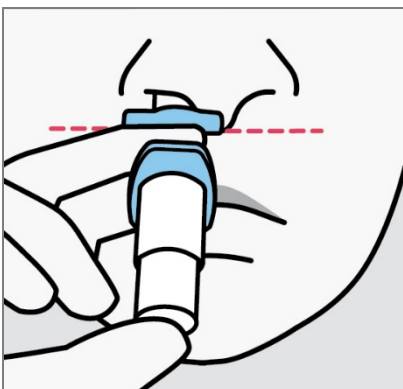
- Houd het pompje vast zoals afgebeeld, met de duim zachtjes onderaan op de zuiger.
- Druk de zuiger **niet** in.



Instrueer de patiënt als volgt:

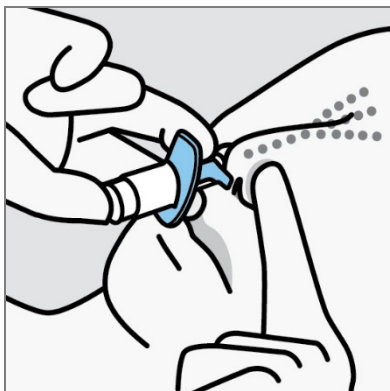
- Houd tijdens de toediening het hoofd ongeveer 45 graden schuin achterover. Zo blijft de medicatie in de neus.

Stap 4 ➤ Patiënt verstuift één keer in elk neusgat



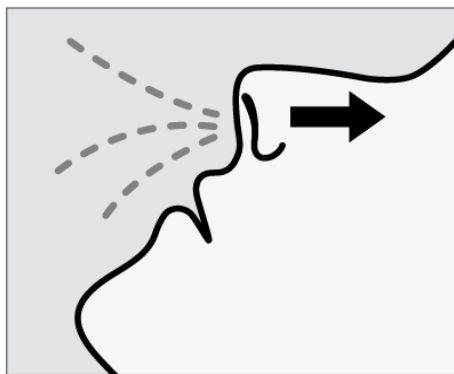
Instrueer de patiënt als volgt:

- Breng het topje recht in het **eerste neusgat** in.
- De neussteun moet de **huid tussen de neusgaten** raken.



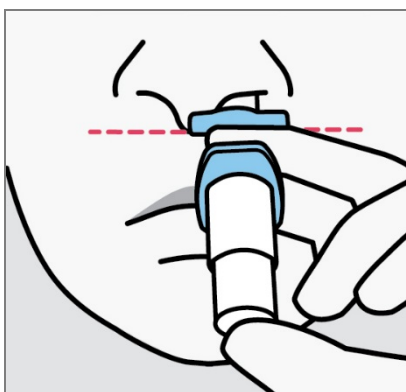
Instrueer de patiënt als volgt:

- Houd het andere neusgat dicht.
- **Adem in door de neus** terwijl de zuiger helemaal omhooggeduwd wordt totdat deze niet verder kan.



Instrueer de patiënt als volgt:

- Haal na de verstuiving **voorzichtig de neus op** om de medicatie in de neus te houden.

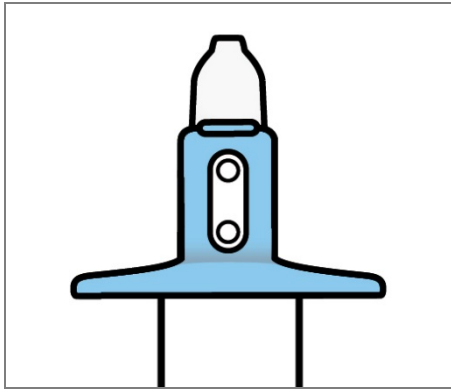


Instrueer de patiënt als volgt:

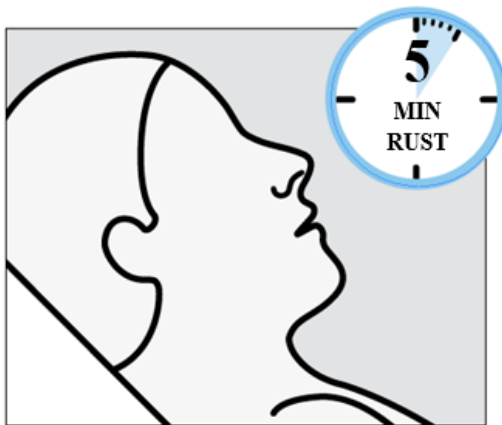
- Neem het pompje in de andere hand om het **topje** in te brengen in het **tweede neusgat**.
- Herhaal stap 4 om de medicatie in het tweede neusgat te verstuiven.

Stap 5

Bevestiging van de afgifte en rustperiode



- Neem het pompje over van de patiënt.
- Controleer of de indicator **geen groene stippen** meer laat zien. Ziet u een groene stip? Laat de patiënt dan nogmaals in het tweede neusgat verstuiwen.
- Controleer de indicator opnieuw om te bevestigen dat het pompje leeg is.



Instrueer de patiënt als volgt:

- Rust **na elk pompje 5 minuten** in een comfortabele houding (bij voorkeur een beetje achterover).
- Dep de neus met een tissue als er vloeistof uit druppelt.
De neus **niet snuiten**.



Volgend pompje (indien nodig)

28 mg						
56 mg						
84 mg						

- **Herhaal de stappen 2-5** als er meer dan één pompje nodig is.

BELANGRIJK: Zorg ervoor dat de patiënt **na elk pompje 5 minuten wacht** zodat de medicatie geabsorbeerd kan worden.

Weggoaien

Gooi het (de) gebruikte pompje(s) weg volgens de plaatselijke voorschriften.

Herzien: {maand JJJ}

BIJLAGE IV

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE VOORWAARDEN VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor esketamine, heeft het PRAC de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens over bradycardie en insult uit klinische studie(s), spontane meldingen, waaronder gevallen met een nauw tijdsverband, een positieve *de-challenge* en *re-challenge*, en gezien een plausibel werkingsmechanisme, acht het PRAC een causaal verband tussen esketamine (nasaal) en bradycardie en insult op zijn minst een redelijke mogelijkheid. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die esketamine (nasaal) bevatten dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt het CHMP in met de algemene conclusies van het PRAC en de redenen voor die aanbeveling.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor esketamine is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) esketamine bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.