BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Spravato 28 mg nässpray, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje nässpraybehållare innehåller esketaminhydroklorid motsvarande 28 mg esketamin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Nässpray, lösning.
Klar, färglös, vattenlösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Spravato, i kombination med SSRI eller SNRI, är indicerat för vuxna med behandlingsresistent egentlig depression som inte har svarat på minst två olika behandlingar med antidepressiva läkemedel i den pågående måttliga till svåra depressiva episoden.

Spravato, i kombination med oral antidepressiv behandling, är indicerat som akut korttidsbehandling hos vuxna patienter med en måttlig till svår episod av egentlig depression för snabb reducering av depressiva symtom som kliniskt bedöms utgöra en psykiatrisk nödsituation.

Se avsnitt 5.1 för en beskrivning av den studerade populationen.

4.2 Dosering och administreringssätt

Förskrivningen av detta läkemedel bör beslutas av en psykiatriker.

Det är avsett för självadministrering av patienten under direkt uppsikt av sjukvårdspersonal.

Ett behandlingstillfälle består av nasal administrering och en efterföljande observationsperiod. Både administrering och den efterföljande observationsperioden ska genomföras på lämplig vårdinrättning.

<u>Bedömning före behandling</u>

Blodtrycket ska mätas före dosering av Spravato.

Om blodtrycket vid baseline är förhöjt ska riskerna med kortvariga blodtrycksökningar vägas mot nyttan med behandlingen (se avsnitt 4.4). Läkemedlet ska inte administreras om en ökning av blodtryck eller intrakraniellt tryck utgör en allvarlig risk (se avsnitt 4.3).

Patienter med kliniskt signifikanta eller instabila kardiovaskulära eller respiratoriska tillstånd kräver ytterligare försiktighetsåtgärder. Hos dessa patienter ska läkemedlet administreras på en vårdinrättning där det finns lämplig återupplivningsupprustning och vårdpersonal med utbildning i hjärt-lungräddning (se avsnitt 4.4).

Observation efter administrering

Efter dosering av Spravato ska blodtrycket mätas igen efter cirka 40 minuter och därefter enligt vad som är kliniskt motiverat (se avsnitt 4.4).

På grund av risken för sedering, dissociation och förhöjt blodtryck måste patienterna övervakas av vårdpersonal tills patienterna bedöms vara kliniskt stabila och redo att lämna vårdinrättningen (se avsnitt 4.4).

Dosering

Behandlingsresistent egentlig depression
Dosrekommendationer vid behandlingsresistent egentlig depression visas i tabell 1 och tabell 2 (vuxna ≥ 65 år). Det rekommenderas att patienten fortsätter få samma dos i underhållsfasen som han/hon får i slutet av induktionsfasen. Dosjusteringar ska göras utifrån effekt och tolerabilitet av den tidigare dosen. Under underhållsfasen ska doseringen individanpassas till den lägsta frekvens som bibehåller remission/svar.

Tabell 1: Rekommenderad dos för Spravato hos vuxna < 65 år med behandlingsresistent egentlig depression

Induktionsfas	**Underhållsfas**
Vecka 1-4: Startdos dag 1: 56 mg Efterföljande doser: 56 mg eller 84 mg två gånger i veckan	**Vecka 5-8**: 56 mg eller 84 mg en gång i veckan **Från vecka 9:** 56 mg eller 84 mg varannan vecka eller en gång i veckan
Evidens på terapeutisk nytta ska utvärderas i slutet av induktionsfasen för att fastställa behovet av fortsatt behandling.	Behovet av fortsatt behandling ska undersökas på nytt med jämna mellanrum.

Tabell 2: Rekommenderad dos för Spravato hos vuxna ≥ 65 år med behandlingsresistent egentlig depression

Induktionsfas	**Underhållsfas**
Vecka 1-4: Startdos dag 1: 28 mg Efterföljande doser: 28 mg, 56 mg eller 84 mg två gånger i veckan, alla dosändringar ska göras i steg om 28 mg	**Vecka 5-8**: 28 mg, 56 mg eller 84 mg en gång i veckan, alla dosändringar ska göras i steg om 28 mg **Från vecka 9:** 28 mg, 56 mg eller 84 mg varannan vecka eller en gång i veckan, alla dosändringar ska göras i steg om 28 mg
Evidens på terapeutisk nytta ska utvärderas i slutet av induktionsfasen för att fastställa behovet av fortsatt behandling.	Behovet av fortsatt behandling ska undersökas på nytt med jämna mellanrum.

Efter att de depressiva symtomen har förbättrats rekommenderas behandling i minst 6 månader.

Akut korttidsbehandling vid psykiatrisk nödsituation på grund av egentlig depression
Den rekommenderade doseringen för vuxna patienter (< 65 år) är 84 mg två gånger per vecka i 4 veckor. Dosreducering till 56 mg ska göras baserat på tolerabilitet. Efter 4 veckors behandling med Spravato ska den orala antidepressiva (AD) behandlingen fortsätta, baserat på en klinisk bedömning.

Hos dessa patienter ska behandling med Spravato utgöra en del av den totala kliniska behandlingsplanen.

Rekommendationer för intag av mat och vätska före administrering
Eftersom vissa patienter kan må illa eller kräkas efter administrering av läkemedlet ska patienterna rådas att inte äta under minst 2 timmar före administreringen och inte dricka under minst 30 minuter före administreringen (se avsnitt 4.8).

Nasala kortikosteroider eller nasala avsvällande medel
Patienter som behöver ta en nasal kortikosteroid eller ett nasalt avsvällande medel på en doseringsdag ska rådas att inte använda dessa läkemedel under minst 1 timme före administreringen.

Missade behandlingstillfällen
Patienter som har missat ett eller flera behandlingstillfällen under behandlingens första 4 veckor ska fortsätta enligt det aktuella doseringsschemat.

För patienter med behandlingsresistent egentlig depression som missar ett eller flera behandlingstillfällen under underhållsfasen och vars depressionssymtom förvärras, enligt en klinisk bedömning, ska en återgång till det tidigare doseringsschemat övervägas (se tabell 1 och 2).

Särskilda populationer

Äldre (65 år och äldre)
Hos äldre patienter är den inledande dosen av Spravato 28 mg esketamin (dag 1, startdos, se tabell 2 ovan) vid behandlingsresistent egentlig depression. Efterföljande doser ska ökas i steg om 28 mg upp till 56 mg eller 84 mg, baserat på effekt och tolerabilitet.

Spravato har inte studerats hos äldre patienter som akut kortvarig behandling vid psykiatrisk nödsituation vid egentlig depression.

Nedsatt leverfunktion
Ingen dosjustering behövs hos patienter med lätt (Child-Pugh-klass A) eller måttligt (Child-Pugh-klass B) nedsatt leverfunktion. Den högsta dosen på 84 mg ska dock användas med försiktighet hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion.

Spravato har inte studerats hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klass C). Användning för denna population rekommenderas inte (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion
Ingen dosjustering behövs hos patienter med lätt till svår nedsatt njurfunktion. Patienter i dialys har inte studerats.

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för Spravato för barn i åldern 17 år och yngre har inte fastställts. Det finns ingen relevant användning av Spravato för barn yngre än 7 år.

Administreringssätt

Detta läkemedel är endast avsett för nasal användning. Nässpraybehållaren är en engångsbehållare som tillför totalt 28 mg esketamin, i två sprayningar (en sprayning per näsborre). För att förhindra förlust av läkemedlet ska behållaren inte provsprayas före användning. Den är avsedd att administreras av patienten under vägledning av sjukvårdspersonal, där patienten använder 1 behållare (för en dos på 28 mg), 2 behållare (för en dos på 56 mg) eller 3 behållare (för en dos på 84 mg), med 5 minuters vila mellan varje behållare.

Nysning efter administrering
Om patienten nyser direkt efter administrering ska ingen ersättningsbehållare användas.

Användning av samma näsborre för 2 sprayningar i följd
Om administrering sker i samma näsborre ska ingen ersättningsbehållare användas.

Om behandlingen behöver avbrytas krävs ingen nedtrappning; baserat på data från kliniska prövningar är risken för abstinenssymtom låg.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, ketamin, eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Patienter för vilka en ökning av blodtrycket eller det intrakraniella trycket utgör en allvarlig risk (se avsnitt 4.8):
  - Patienter med aneurysmatisk kärlsjukdom (inklusive intrakraniella artärer, bröstaorta, bukaorta eller perifera artärer).
  - Patienter med anamnes på intracerebral blödning.
  - Nyligen (de senaste 6 veckorna) genomgången kardiovaskulär händelse, inklusive hjärtinfarkt.

4.4 Varningar och försiktighet

Suicid/suicidtankar eller klinisk försämring

Esketamins effektivitet när det gäller att förebygga självmord eller reducera självmordstankar eller -beteenden har inte påvisats (se avsnitt 5.1). Användning av esketamin utesluter inte att patienten behöver läggas in för psykiatrisk heldygnsvård om detta är kliniskt motiverat, även om patienten upplever en förbättring efter den inledande esketamindosen.

Patienter, och speciellt högriskpatienter för suicidalt beteende, ska följas noga i de tidiga faserna av behandlingen och vid dosförändringar. Patienter (och deras vårdgivare) ska uppmanas att vara observanta på tecken till klinisk försämring, suicidalt beteende/suicidtankar eller andra beteendeförändringar och att omgående kontakta läkare om sådana tecken uppkommer.

Depression är förknippat med en ökad risk för suicidtankar, självskador och suicid (suicidrelaterade händelser). Denna risk kvarstår tills signifikant remission inträtt. Patienterna bör därför följas noga. Det är en generell klinisk erfarenhet att suicidrisken kan öka under de tidiga förbättringsfaserna.

Det är känt att patienter som tidigare uppvisat suicidalitet eller påtagliga suicidtankar innan en behandling påbörjas har en ökad risk för suicidtankar eller suicidförsök och de bör observeras noga under behandling.

Neuropsykiatrisk och motorisk funktionsnedsättning

Esketamin har rapporterats orsaka somnolens, sedering, dissociativa symtom, perceptionsstörningar, yrsel, vertigo och oro under kliniska prövningar (se avsnitt 4.8). Dessa effekter kan försämra uppmärksamhet, omdöme, tankeförmåga, reaktionsförmåga och motoriska färdigheter. Vid varje behandlingstillfälle ska patienterna övervakas under uppsikt av sjukvårdspersonal för att bedöma när patienten kan anses vara stabil baserat på klinisk bedömning (se avsnitt 4.7).

Andningssvikt

Andningssvikt kan uppstå vid höga doser efter snabb intravenös injektion av esketamin eller ketamin vid användning som anestetika. Sällsynta fall av djup sedering har rapporterats. Samtidig användning av esketamin och CNS-depressiva läkemedel kan öka risken för sedering (se avsnitt 4.5). Efter marknadsföringsgodkännandet har sällsynta fall av andningssvikt observerats. De flesta av dessa fall har rapporterats vid samtidig användning med CNS-depressiva läkemedel och/eller hos patienter med komorbiditeter såsom fetma, ångest, hjärt-kärlsjukdomar och andningssjukdomar. Dessa händelser var av övergående natur och försvann efter verbal/taktil stimulering eller syrgasbehandling. Noggrann övervakning beträffande sedering och andningssvikt är nödvändig.

Effekt på blodtrycket

Esketamin kan orsaka övergående ökningar av det systoliska och/eller diastoliska blodtrycket. Dessa ökningar når sin topp ungefär 40 minuter efter läkemedelsadministreringen och varar i cirka 1-2 timmar (se avsnitt 4.8). En avsevärd ökning av blodtrycket kan förekomma efter ett behandlingstillfälle. Esketamin är kontraindicerat för patienter för vilka en ökning av blodtrycket eller det intrakraniella trycket utgör en allvarlig risk (se avsnitt 4.3). Före förskrivning av esketamin ska patienter med andra kardiovaskulära eller cerebrovaskulära tillstånd utvärderas noggrant för att fastställa om den potentiella nyttan med esketamin överväger riskerna.

För patienter vars blodtryck bedöms vara förhöjt före dosadministrering (som allmän vägledning: > 140/90 mmHg för patienter < 65 år och > 150/90 mmHg för patienter ≥ 65 år) är det lämpligt att göra livsstilsförändringar och/eller justera farmakologiska behandlingar för att sänka blodtrycket innan behandlingen med esketamin påbörjas. Om blodtrycket är förhöjt innan behandling med esketamin ska beslut om att senarelägga behandlingen vägas mot nyttan och risken hos varje enskild patient.

Blodtrycket ska övervakas efter dosadministrering. Blodtrycket ska mätas cirka 40 minuter efter doseringen och därefter enligt vad som är kliniskt motiverat tills värdena sjunker. Om blodtrycket fortsätter vara förhöjt under en längre tid ska hjälp genast sökas från läkare med erfarenhet av blodtryckshantering. Patienter som upplever symtom på hypertensiv kris ska omedelbart remitteras till akutvård.

Patienter med kliniskt signifikanta eller instabila kardiovaskulära eller respiratoriska tillstånd

Behandling med esketamin får endast inledas hos patienter med kliniskt signifikanta eller instabila kardiovaskulära eller respiratoriska tillstånd om nyttan överväger risken. För dessa patienter gäller att esketamin ska administreras på en vårdinrättning där det finns lämplig återupplivningsupprustning och vårdpersonal med utbildning i hjärt-lungräddning. Exempel på tillstånd som ska övervägas innefattar, men är inte begränsade till:

- Signifikant lunginsufficiens, inklusive KOL;
- Sömnapné med sjuklig fetma (BMI ≥ 35);
- Patienter med okontrollerad bradyarytmi eller takyarytmi som leder till hemodynamisk instabilitet;
- Patienter med en anamnes på hjärtinfarkt. Dessa patienter ska vara kliniskt stabila och fria från hjärtsymtom före administrering;
- Hemodynamiskt signifikant hjärtklaffsjukdom eller hjärtsvikt (NYHA klass III-IV).

Drogmissbruk, beroende och abstinens

Personer med anamnes på drogmissbruk eller beroende kan löpa större risk för missbruk eller felanvändning av esketamin. Innan esketamin förskrivs ska varje patients risk för missbruk eller felanvändning bedömas. Patienter som behandlas med esketamin ska övervakas beträffande utveckling av beteenden eller tillstånd som indikerar missbruk eller felanvändning, inklusive drogsökande beteende.

Beroende och tolerans har rapporterats vid långvarig användning av ketamin. Hos personer som var beroende av ketamin har abstinenssymtom som sug, oro, skakningar, svettningar och hjärtklappning rapporterats efter avslutad ketaminanvändning.

Missbruk av ketamin, den racemiska blandningen av R-ketamin och esketamin (S-ketamin), har rapporterats. Risken för missbruk, felanvändning och olaglig spridning av esketamin minimeras då administreringen sker under direkt uppsikt av vårdpersonal. Spravato innehåller esketamin och kan bli föremål för missbruk och olaglig spridning.

Övriga riskpopulationer

Spravato ska användas med försiktighet hos patienter med följande tillstånd. Dessa patienter ska utvärderas noggrant före förskrivning av Spravato och behandling endast påbörjas om nyttan överväger riskerna:

- pågående eller anamnes på psykos
- pågående eller anamnes på mani eller bipolär sjukdom
- otillräckligt behandlad hypertyreos
- anamnes på hjärnskada, hypertensiv encefalopati, intratekal behandling med ventrikelshunt eller annat tillstånd som är associerat med ökat intrakraniellt tryck.

Äldre (65 år och äldre)

Äldre patienter som behandlas med Spravato löper högre risk för att falla efter mobilisering. Dessa patienter ska därför övervakas noga.

Svår nedsatt leverfunktion

På grund av en förväntad exponeringsökning och brist på klinisk erfarenhet rekommenderas inte Spravato för patienter med nedsatt leverfunktion enligt Child-Pugh-klass C (svår).

Hepatotoxicitet har rapporterats vid kronisk ketaminanvändning och därför kan risken för en sådan effekt till följd av långvarig användning av Spravato inte uteslutas. I en klinisk långtidsstudie med patienter som behandlats under en genomsnittlig total exponeringstid på 42,9 månader (upp till 79 månader) observerades inga tecken på hepatotoxicitet.

Urinvägssymtom

Urinvägs- och urinblåssymtom har rapporterats från Spravato-användning (se avsnitt 4.8). Övervakning av urinvägs- och urinblåssymtom rekommenderas under behandlingen. Vid bestående symtom ska patienten remitteras till lämplig vårdinstans.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning av Spravato med CNS-depressiva läkemedel (t.ex. bensodiazepiner, opioider, alkohol) kan öka sederingen och ska därför övervakas noggrant.

Blodtryck ska övervakas noggrant när Spravato används samtidigt som psykostimulantia (t.ex. amfetaminer, metylfenidat, modafinil, armodafinil) eller andra läkemedel som kan öka blodtrycket (t.ex. xantinderivat, ergometrin, tyreoideahormoner, vasopressin eller monoaminoxidashämmare såsom tranylcypromin, selegilin, fenelzin).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Spravato rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av esketamin i gravida kvinnor. Djurstudier har visat att ketamin, den racemiska blandningen av R-ketamin och esketamin (S-ketamin), inducerar neurotoxicitet under fosterutvecklingen (se avsnitt 5.3). En liknande risk med esketamin kan inte uteslutas.

Om en kvinna blir gravid under behandling med Spravato ska behandlingen sättas ut och patienten få rådgivning om den potentiella risken för fostret och kliniska/terapeutiska alternativ så snart som möjligt.

Amning

Det är okänt om esketamin utsöndras i bröstmjölk. Djurdata har visat att esketamin utsöndras i mjölk. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta/avstå från behandling med Spravato efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Djurstudier visade att fertilitet och reproduktionsförmåga inte påverkades negativt av esketamin.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Spravato har påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. I kliniska studier har det rapporterats att Spravato orsakar somnolens, sedering, dissociativa symtom, perceptionsstörningar, yrsel, vertigo och oro (se avsnitt 4.8). Innan Spravato administreras ska patienterna instrueras att inte delta i potentiellt farliga aktiviteter som kräver fullständig sinnesnärvaro och motorisk koordinationsförmåga, t.ex. att framföra ett fordon eller använda maskiner, förrän nästa dag efter en god natts sömn (se avsnitt 4.4).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste observerade biverkningarna hos patienter som behandlades med Spravato var yrsel (31 %), dissociation (27 %), illamående (27 %), huvudvärk (23 %), somnolens (18 %), dysgeusi (18 %), vertigo (16 %), hypestesi (11 %), kräkningar (11 %) och ökat blodtryck (10 %).

Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningar som har rapporterats med esketamin listas i tabell 3. Biverkningarna listas under de olika frekvensrubrikerna inom de tilldelade organsystemklasserna enligt följande konvention: mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100, < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100), sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000), mycket sällsynta (< 1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 3: Lista över biverkningar

Klassificering av organsystem	Läkemedelsbiverkning			
	Frekvens			
	Mycket vanliga	**Vanliga**	**Mindre vanliga**	**Sällsynta**
Psykiatriska tillstånd	dissociation	oro, euforisk känsla, konfusion, derealisation, irritabilitet, hallucination inklusive visuell hallucination, agitation, illusion, panikattack, ändrad tidsuppfattning	psykomotorisk retardation, emotionellt obehag, dysfori	
Centrala och perifera nervsystemet	yrsel, huvudvärk, somnolens, dysgeusi, hypoestesi	parestesi, sedering, tremor, nedsatt mental förmåga, letargi, dysartri, uppmärksamhetsstörningar	nystagmus, psykomotorisk hyperaktivitet	krampanfall
Ögon		dimsyn		
Öron och balansorgan	vertigo	tinnitus, hyperakusi		
Hjärtat		takykardi	bradykardi	
Blodkärl		hypertoni	hypotoni	
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		nasalt obehag, svalgirritation, orofaryngeal smärta, nasal torrhet inklusive sårskorpor i näsan, nasal pruritus		andningssvikt
Magtarmkanalen	illamående, kräkningar	oral hypoestesi, muntorrhet	kraftig salivavsöndring	
Hud och subkutan vävnad		hyperhidros	kallsvett	
Njurar och urinvägar		pollakiuri, dysuri, tvingande trängningar		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		känner sig inte normal, känner sig berusad, asteni, gråt, känner att kroppstemperaturen förändras	gångrubbningar	
Undersökningar och provtagningar	ökat blodtryck			

<u>Långtidssäkerhet</u>

Långtidssäkerheten utvärderades i en öppen fas 3-multicenterförlängningsstudie (TRD3008) på 1 148 vuxna patienter med behandlingsresistent egentlig depression, vilket motsvarar 3 777 patientårs exponering. Patienterna behandlades med esketamin under en genomsnittlig total exponeringstid på 42,9 månader (upp till 79 månader) och 63 % och 28 % av patienterna fick behandling under minst 3 år respektive 5 år. Säkerhetsprofilen för esketamin överensstämde med den kända säkerhetsprofilen som observerats i de pivotala kliniska prövningarna. Inga nya säkerhetsproblem identifierades.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Dissociation
Dissociation (27 %) var en av de vanligaste psykologiska effekterna av esketamin. Andra relaterade termer innefattade derealisation (2,2 %), depersonalisation (2,2 %), illusioner (1,3 %) och förvrängd tidsuppfattning (1,2 %). Dessa biverkningar rapporterades som övergående och självbegränsande och förekom på doseringsdagen. Dissociation rapporterades ha en hög intensitet vid en incidens på mindre än 4 % i alla studierna. Symtom på dissociation gick i regel över 1,5 timme efter doseringen och intensiteten tenderade att minska med tiden vid upprepade behandlingar.

Sedering/somnolens/andningssvikt
I kliniska prövningar var biverkningar av sedering (9,3 %) och somnolens (18,2 %) primärt lindriga till måttliga i allvarlighetsgrad, de förekom på doseringsdagen och gick över spontant samma dag. Sedativa effekter gick i regel över 1,5 timme efter doseringen. Frekvensen för somnolens var relativt stabil över tid vid långvarig behandling. I sederingsfallen observerades inga symtom på andnöd och de hemodynamiska parametrarna (inklusive vitala tecken och syremättnad) höll sig inom normala intervaller. Vid användning efter marknadsföringsgodkännandet har sällsynta fall av andningssvikt observerats (see avsnitt 4.4).

Förändringar i blodtrycket
I kliniska prövningar med behandlingsresistent egentlig depression var ökningarna av det systoliska och diastoliska blodtrycket (SBP och DBP) över tid ungefär 7 till 9 mmHg för SBP och 4 till 6 mmHg för DBP 40 minuter efter dosering respektive 2 till 5 mmHg för SBP och 1 till 3 mmHg för DBP 1,5 timmar efter dosering hos patienter som fick Spravato plus orala antidepressiva (se avsnitt 4.4). Frekvensen för påtagligt onormala blodtryckshöjningar av SBP (ökning på ≥ 40 mmHg) varierade från 8 % (< 65 år) till 17 % (≥ 65 år) och DBP (ökning på ≥ 25 mmHg) varierade från 13 % (< 65 år) till 14 % (≥ 65 år) hos patienter som fick esketamin plus ett oralt antidepresstivt läkemedel. Incidensen för ökat SBP (≥ 180 mmHg) var 3 % och DBP (≥ 110 mmHg) var 4 %.

Nedsatt kognitiv förmåga och försämrat minne
Nedsatt kognitiv förmåga och försämrat minne har rapporterats vid långvarig användning av ketamin eller drogmissbruk. Dessa effekter ökade inte över tid och gick tillbaka efter att ketaminanvändningen avbrutits. I långvariga kliniska prövningar, inklusive en klinisk prövning med patienter som behandlats under en genomsnittlig total exponeringstid på 42,9 månader (upp till 79 månader), utvärderades effekten av esketaminnässpray på den kognitiva funktionen över tid och funktionen förblev stabil.

Urinvägssymtom
Fall av interstitiell cystit har rapporterats vid daglig och långvarig ketaminanvändning i höga doser. I kliniska studier med esketamin fanns inga fall av interstitiell cystit, men en högre frekvens av symtom i de nedre urinvägarna (pollakiuri, dysuri, tvingande trängningar, nokturi och cystit) observerades hos patienter behandlade med esketamin jämfört med patienter som fick placebo. I en klinisk långtidsprövning med patienter som behandlats under en genomsnittlig total exponeringstid på 42,9 månader (upp till 79 månader) observerades inga fall av interstitiell cystit.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Risken för att patienten överdoserar Spravato minimeras tack vare produktens utformning och att administreringen sker under uppsikt av sjukvårdspersonal (se avsnitt 4.2).

Symtom

Den högsta engångsdosen av esketamin nässpray som testats på friska frivilliga var 112 mg och den visade inga evidens på toxicitet och/eller negativa kliniska utfall. Men jämfört med det rekommenderade dosintervallet associerades 112 mg esketamin med högre frekvens av biverkningar, inklusive yrsel, hyperhidros, somnolens, hypoestesi, inte känna sig normal, illamående och kräkningar.

Livshotande symtom är förväntade baserat på erfarenhet av ketamin administrerat som en 25 gånger högre dos än den vanliga anestetiska dosen. Kliniska symtom beskrivs som kramper, hjärtarytmier och andningsstillestånd. Det är inte troligt att en jämförbar supraterapeutisk dos av esketamin intranasalt är möjlig att administrera.

Hantering

Det finns ingen specifik antidot vid överdosering med esketamin. Vid en eventuell överdos ska möjligheten att flera läkemedel är involverade beaktas. Hanteringen vid överdosering av Spravato bör innefatta behandling av kliniska symtom och relevant övervakning. Noggrann uppsikt och övervakning ska fortsätta tills patienten tillfrisknar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Psykoanaleptika, övriga antidepressiva medel, ATC-kod: N06AX27.

Verkningsmekanism

Esketamin är S-enantiomeren av racemiskt ketamin. Det är en icke-selektiv, icke-kompetitiv antagonist av *N*-metyl-*D*-aspartat-receptorn (NMDA), en jonotrop glutamatreceptor. Genom antagonism av NMDA-receptorn producerar esketamin en övergående ökning av glutamatfrisättning, vilket leder till ökningar av stimuleringen av α-amino-3-hydroxi-5-metyl-4-isoxazolpropionsyrareceptorer (AMPAR) och åtföljande ökningar av neurotrofisk signalering vilket kan bidra till återställande av den synaptiska funktionen i hjärnregionerna som är engagerade i regleringen av stämningsläge och emotionellt beteende. Återställande av dopaminerg neurotransmission i hjärnregionerna som är engagerade i belöning och motivation, och minskad stimulering av hjärnregionerna som är engagerade i anhedoni, kan bidra till det snabba behandlingssvaret.

Farmakodynamisk effekt

Missbruksrisk
I en studie av missbruksrisken som genomfördes hos användare som tar flera olika droger i rekreationssyfte (n = 41) producerade engångsdoser av esketamin nässpray (84 mg och 112 mg) och den positiva kontrolldrogen intravenöst ketamin (0,5 mg/kg infusion under 40 minuter) signifikant högre poäng än placebo på subjektiva skattningar av drogbegär och på andra mått av subjektiva drogeffekter.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten och säkerheten för esketamin nässpray undersöktes i fem kliniska fas 3-studier (TRD3001, TRD3002, TRD3003, TRD3004 och TRD3005) på vuxna patienter (18 till 86 år) med behandlingsresistent depression (TRD) som uppfyllde DSM-5-kriterierna för egentlig depression och var icke-svarande på minst två orala antidepressiva (AD) behandlingar, vid adekvat dos och duration, under pågående egentlig depressivepisod. 1 833 vuxna patienter inkluderades i studierna, varav 1 601 patienter exponerades för esketamin. Dessutom randomiserades 202 patienter (122 patienter fick esketamin) i fas 2-studien TRD2005 i Japan, 252 patienter randomiserades (126 patienter fick

esketamin) i fas 3-studien TRD3006 främst i Kina och 676 patienter randomiserades (334 patienter fick esketamin) i fas 3-studien TRD3013.

Effekt och säkerhet för esketamin nässpray undersöktes i två kliniska fas 3-studier på vuxna patienter (18 till 64 år) med måttlig till svår egentlig depression (total MADRS-poäng > 28) som hade bekräftande svar på Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI)-frågorna B3 (”Har du [om ens för ett ögonblick] tänkt på att skada eller göra illa dig själv – med åtminstone en viss avsikt eller medvetenhet om att du kunde dö som följd – eller har du funderat på självmord [d.v.s. att ta ditt liv]?”) och B10 (”Har du det senaste dygnet haft för avsikt att agera i enlighet med dina tankar på att ta ditt liv?”). 456 vuxna patienter inkluderades, varav 227 patienter exponerades för Spravato.

Behandlingsresistent depression – korttidsstudier

Esketamin utvärderades i tre randomiserade, dubbelblinda, aktivt kontrollerade fas III-korttidsstudier (4 veckor) på patienter med TRD. Studierna TRANSFORM-1 (TRD3001) och TRANSFORM-2 (TRD3002) utfördes på vuxna (18 till < 65 år) och studien TRANSFORM-3 (TRD3005) utfördes på vuxna i åldern ≥ 65 år. Patienterna i TRD3001 och TRD3002 inledde behandlingen med esketamin 56 mg plus ett nyinsatt dagligt oralt antidepressivt medel eller ett nyinsatt dagligt oralt antidepressivt medel plus placebonässpray på dag 1. Esketamindosen stod kvar på 56 mg eller titrerades till 84 mg, eller så administrerades matchande placebonässpray två gånger i veckan under den 4 veckor långa dubbelblinda induktionsfasen. Esketamindoserna på 56 mg eller 84 mg var fasta i studie TRD3001 och flexibla i studie TRD3002. I studie TRD3005 inledde patienterna (≥ 65 år) behandlingen med esketamin 28 mg plus ett nyinsatt dagligt oralt antidepressivt medel eller ett nyinsatt dagligt oralt antidepressivt medel plus placebonässpray (dag 1). Esketamindosen titrerades till 56 mg eller 84 mg, eller så administrerades matchande placebonässpray två gånger i veckan under den 4 veckor långa dubbelblinda induktionsfasen. I studierna med flexibel dos, TRD3002 och TRD3005, baserades upptitreringen av esketamindosen på kliniskt bedömning och dosen kunde nedtitreras baserat på tolerabilitet. Öppen behandling med ett nyinsatt oralt AD (SNRI: duloxetin, venlafaxin depåberedning; SSRI: escitalopram, sertralin) sattes in på dag 1 i alla studier. Valet av det nyinsatta orala AD-medlet gjordes av prövaren baserat på patientens tidigare behandlingshistorik. I alla korttidsstudier var det primära effektmåttet förändringen av den totala MADRS-poängen från baseline till dag 28.

Demografiska uppgifter och sjukdomsegenskaper vid baseline för patienterna i TRD3002, TRD3001 och TRD3005 presenteras i tabell 4.

Tabell 4: Demografiska uppgifter vid baseline för TRD3002, TRD3001 och TRD3005 (data för fullständig analys)

	Studie TRD3002 (N = 223)	**Studie TRD3001 (N = 342)**	**Studie TRD3005 (N = 137)**
Ålder, år			
Median (intervall)	47,0 (19; 64)	47,0 (18; 64)	69,0 (65; 86)
Kön, n (%)			
Män	85 (38,1 %)	101 (29,5 %)	52 (38,0 %)
Kvinnor	138 (61,9 %)	241 (70,5 %)	85 (62,0 %)
Etnicitet, n (%)			
Vita	208 (93,3 %)	262 (76,6 %)	130 (94,9 %)
Färgade eller afroamerikaner	11 (4,9 %)	19 (5,6 %)	--
Tidigare orala antidepressiva med uteblivet svar (dvs. misslyckad behandling med antidepressiva)			
Antal specifika antidepressiva, n (%)			
2	136 (61,0 %)	167 (48,8 %)	68 (49,6 %)
3 eller fler	82 (36,8 %)	167 (48,8 %)	58 (42,3 %)
Nyinsatt oralt antidepressivt medel vid randomisering, n (%)			
SNRI	152 (68,2 %)	196 (57,3 %)	61 (44,5 %)
SSRI	71 (31,8 %)	146 (42,7 %)	76 (55,5 %)
Borttagna från studien (oavsett skäl), n/N (%)	30/227 (13,2 %)	31/346 (9,0 %)	16/138 (11,6 %)

I studie TRD3002 med flexibel dos, på dag 28, stod 67 % av patienterna som randomiserats till esketamin på 84 mg. I studie TRD3002 visade esketamin plus ett nyinsatt oralt AD kliniskt betydelsefull och statistisk överlägsenhet jämfört med ett nyinsatt oralt AD (SNRI: duloxetin, venlafaxin depåberedning; SSRI: escitalopram, sertralin) plus placebonässpray (tabell 5) och symtomreducering observerades så tidigt som 24 timmar efter dosen.

I studie TRD3001 observerades en kliniskt betydelsefull behandlingseffekt genom förändrad total MADRS-poäng från baseline i slutet av den 4 veckor långa induktionsfasen, till fördel för esketamin plus nyinsatt oralt AD jämfört med ett nyinsatt oralt AD (SNRI: duloxetin, venlafaxin depåberedning; SSRI: escitalopram, sertralin) plus placebonässpray (tabell 5). I studie TRD3001 var behandlingseffekten för gruppen som fick esketamin 84 mg plus oralt AD jämfört med oralt AD plus placebo inte statistiskt signifikant.

I studie TRD3005, på dag 28, stod 64 % av patienterna som randomiserats till esketamin på 84 mg, 25 % på 56 mg och 10 % på 28 mg. I studie TRD3005 observerades en kliniskt betydelsefull men inte statistiskt signifikant behandlingseffekt genom förändrad total MADRS-poäng från baseline i slutet av den 4 veckor långa induktionsfasen, till fördel för esketamin plus nyinsatt oralt AD jämfört med ett nyinsatt oralt AD (SNRI: duloxetin, venlafaxin depåberedning; SSRI: escitalopram, sertralin) plus placebonässpray (tabell 5). Subgruppsanalyser tyder på begränsad effekt hos populationen över 75 år.

Tabell 5: Primära effektresultat för förändrad total MADRS-poäng för 4 veckor långa kliniska prövningar (ANCOVA BOCF[*])

Studienr	Behandlingsgrupp[§]	Antal patienter	Genomsnittlig poäng vid baseline (SD)	Genomsnittlig (LS mean) förändring från baseline till slutet av vecka 4 (SE)	Genomsnittlig (LS mean) skillnad (95 % KI)†
TRD3001	Spravato 56 mg + oralt AD	115	37,4 (4,8)	-18,9 (1,3)	-4,3 (-7,8, -0,8)[#]
	Spravato 84 mg + oralt AD	114	37,8 (5,6)	-16,2 (1,3)	-1,2 (-4,7, 2,3)[#]
	Oralt AD + placebonässpray	113	37,5 (6,2)	-14,7 (1,3)	
TRD3002	Spravato (56 mg eller 84 mg) + oralt AD	114	37,0 (5,7)	-17,7 (1,3)	-3,5 (-6,7, -0,3)‡
	Oralt AD + placebonässpray	109	37,3 (5,7)	-14,3 (1,3)	
TRD3005 (≥ 65 år)	Spravato (28 mg, 56 mg eller 84 mg) + oralt AD	72	35,5 (5,9)	-10,1 (1,7)	-2,9 (-6,5, 0,6)[#]
	Oralt AD + placebonässpray	65	34,8 (6,4)	-6,8 (1,7)	

SD = standardavvikelse; SE = standardfel; LS mean = minsta-kvadratmedelvärde; KI = konfidensintervall; AD = antidepressivt medel

[*] ANCOVA-analys med Baseline Observation Carried Forward, vilket innebär att man för en patient som avbryter behandling antar att depressionsnivån återgår till baselinenivån (d.v.s. att depressionsnivån är densamma som innan behandlingen påbörjades)

[§] Nasalt administrerat esketamin eller placebo; oralt AD = ett nyinsatt AD (SNRI: duloxetin, venlafaxin depåberedning; SSRI: escitalopram, sertralin)

[†] Skillnad (Spravato + oralt AD minus oralt AD + placebonässpray) i genomsnittlig förändring från baseline med minsta-kvadratmetoden

[‡] Behandlingsgrupp som var statistiskt signifikant överlägset oralt AD + placebonässpray

[#] Medianestimat ”unbiased” (dvs. viktad kombination av genomsnittlig skillnad från oralt AD + placebonässpray med minsta-kvadratmetoden), och 95 % flexibelt konfidensintervall

Svars- och remissionsfrekvens

Svar definierades som ≥ 50 % minskning av den totala MADRS-poängen från baseline för induktionsfasen. Baserat på minskningen av den totala MADRS-poängen från baseline var andelen patienter i studie TRD3001, TRD3002 och TRD3005 som svarade på behandling med esketamin plus oralt AD högre än för oralt AD plus placebonässpray under hela den 4 veckor långa dubbelblinda induktionsfasen (tabell 6).

Remission definierades som en total MADRS-poäng ≤ 12. I alla tre studierna var en högre andel av patienterna som behandlades med esketamin plus oralt AD i remission i slutet av den 4 veckor långa dubbelblinda induktionsfasen än för oralt AD plus placebonässpray (tabell 6).

Tabell 6: Svars- och remissionsfrekvens i de 4 veckor långa kliniska prövningarna baserat på BOCF*-data

Studie-nr	Behandlings-grupp§	Antal patienter (%)					
		Svarsfrekvens†					Remis-sions-frekvens‡
		24 tim	Vecka 1	Vecka 2	Vecka 3	Vecka 4	Vecka 4
TRD3001	Spravato 56 mg + oralt AD	20 (17,4 %)	21 (18,3 %)	29 (25,2 %)	52 (45,2 %)	61 (53,0 %)	40 (34,8 %)
	Spravato 84 mg + oralt AD	17 (14,9 %)#	16 (14,0 %)	25 (21,9 %)	33 (28,9 %)	52 (45,6 %)	38 (33,3 %)
	Oralt AD + placebo-nässpray	8 (7,1 %)	5 (4,4 %)	15 (13,3 %)	25 (22,1 %)	42 (37,2 %)	33 (29,2 %)
TRD3002	Spravato 56 mg eller 84 mg + oralt AD	18 (15,8 %)	15 (13,2 %)	29 (25,4 %)	54 (47,4 %)	70 (61,4 %)	53 (46,5 %)
	Oralt AD + placebo-nässpray	11 (10,1 %)	13 (11,9 %)	23 (21,1 %)	35 (32,1 %)	52 (47,7 %)	31 (28,4 %)
TRD3005 (≥ 65 år)	Spravato 28 mg, 56 mg eller 84 mg + oralt AD	NA	4 (5,6 %)	4 (5,6 %)	9 (12,5 %)	17 (23,6 %)	11 (15,3 %)
	Oralt AD + placebo-nässpray	NA	3 (4,6 %)	8 (12,3 %)	8 (12,3 %)	8 (12,3 %)	4 (6,2 %)

AD = antidepressivt medel; NA = ej tillgängligt

* Baseline Observation Carried Forward, vilket innebär att man för en patient som avbryter behandling antar att depressionsnivån återgår till baselinenivån (d.v.s. att depressionsnivån är densamma som innan behandlingen påbörjades)

§ Nasalt administrerat Spravato eller placebo; oralt AD = ett nyinsatt AD (SNRI: duloxetin, venlafaxin depåberedning; SSRI: escitalopram, sertralin)

† Svar definierades som ≥ 50 % minskning av den totala MADRS-poängen från baseline

‡ Remission definierades som total MADRS-poäng ≤ 12

\# Första dosen var Spravato 56 mg + oralt AD

Behandlingsresistent depression – långtidsstudier

Återfallspreventionsstudie

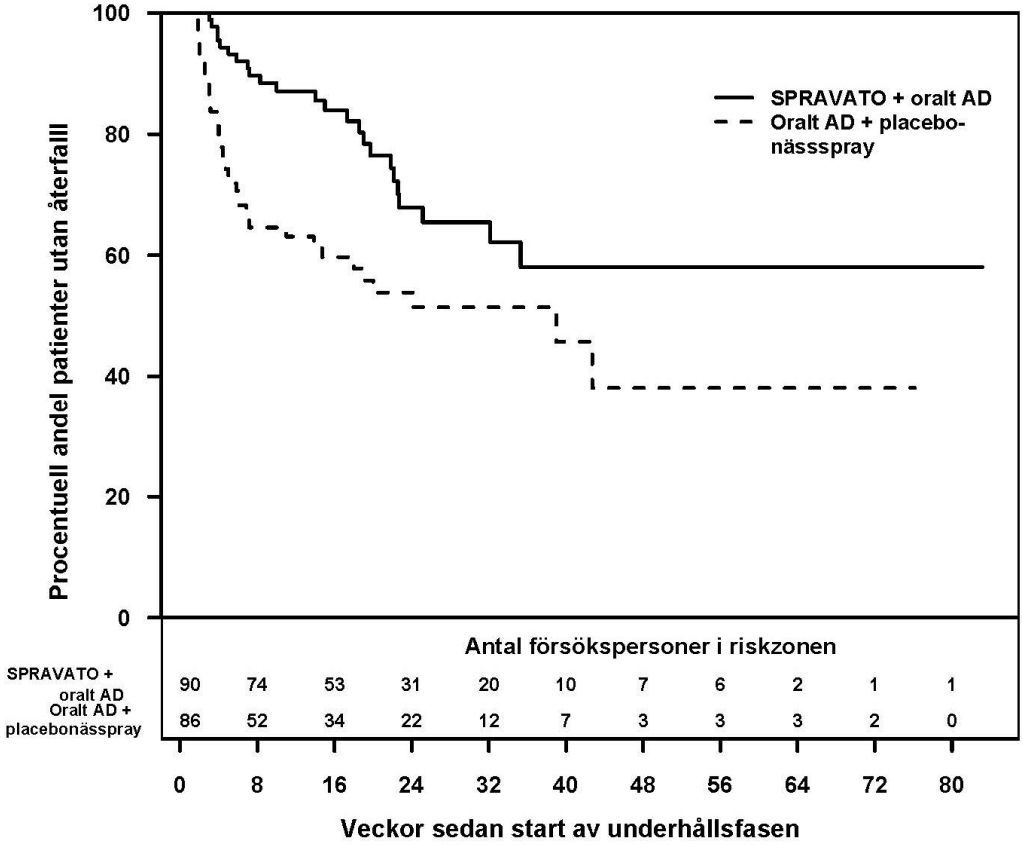
Bibehållandet av antidepressiv effekt visades i en återfallspreventionsstudie. SUSTAIN-1-studien (TRD3003) var en långtids-, randomiserad, dubbelblind, parallellgrupps-, aktivt kontrollerad, multicenter-, återfallspreventionsstudie. Det primära utfallsmåttet för att bedöma prevention av återfall

i depression mättes som tid till återfall. Sammanlagt inkluderades totalt 705 patienter i studien varav 437 inkluderades direkt, 150 överfördes från TRD3001 och 118 överfördes från TRD3002. Patienterna som direktinkluderades fick esketamin (56 mg eller 84 mg två gånger i veckan) plus oralt AD i en 4 veckor lång öppen induktionsfas. I slutet av den öppna induktionsfasen var 52 % av patienterna i remission (total MADRS-poäng ≤ 12) och 66 % av patienterna svarade på behandlingen (≥ 50 % förbättring av total MADRS-poäng). Patienterna som svarade på behandlingen (455) fortsatte få behandling med esketamin plus oralt AD under en 12 veckor lång optimeringsfas. Efter induktionsfasen fick patienterna esketamin varje vecka i 4 veckor och med början från vecka 8 användes en algoritm (baserad på MADRS) för att fastställa doseringsfrekvensen: patienter i remission (dvs. total MADRS-poäng ≤ 12) doserades varannan vecka, men om den totala MADRS-poängen ökade till > 12 ökade frekvensen till dosering varje vecka för de kommande 4 veckorna. Målet var att behålla patienten på den lägsta doseringsfrekvensen för att upprätthålla svar/remission. I slutet av den 16 veckor långa behandlingsperioden randomiserades patienterna i stabil remission (n = 176) eller med stabilt svar (n = 121) till att fortsätta med esketamin eller sluta med esketamin och byta till placebonässpray. Stabil remission definierades som total MADRS-poäng ≤ 12 under minst 3 av de sista 4 veckorna av optimeringsfasen och stabilt svar definierades som ≥ 50 % minskning av den totala MADRS-poängen från baseline under de sista 2 veckorna av optimeringsfasen, men inte av stabil remission.

Stabil remission

Patienter i stabil remission som fortsatte behandlingen med esketamin plus oralt AD upplevde en statistiskt signifikant längre tid till återfall i depressiva symtom än patienter på ett nyinsatt oralt AD (SNRI: duloxetin, venlafaxin depåberedning; SSRI: escitalopram, sertralin) plus placebonässpray (figur 1). Återfall definierades som en total MADRS-poäng ≥ 22 under 2 veckor i följd eller sjukhusinläggning för försämrad depression eller någon annan kliniskt relevant händelse som tyder på återfall. Mediantiden till återfall för gruppen som fick ett nyinsatt oralt AD (SNRI: duloxetin, venlafaxin depåberedning; SSRI: escitalopram, sertralin) plus placebonässpray var 273 dagar, medan medianen inte kunde uppskattas för gruppen som fick esketamin plus oralt AD eftersom den gruppen aldrig nådde 50 % återfallsfrekvens.

Figur 1: Tid till återfall för patienter i stabil remission i studie TRD3003 (data för fullständig analys)

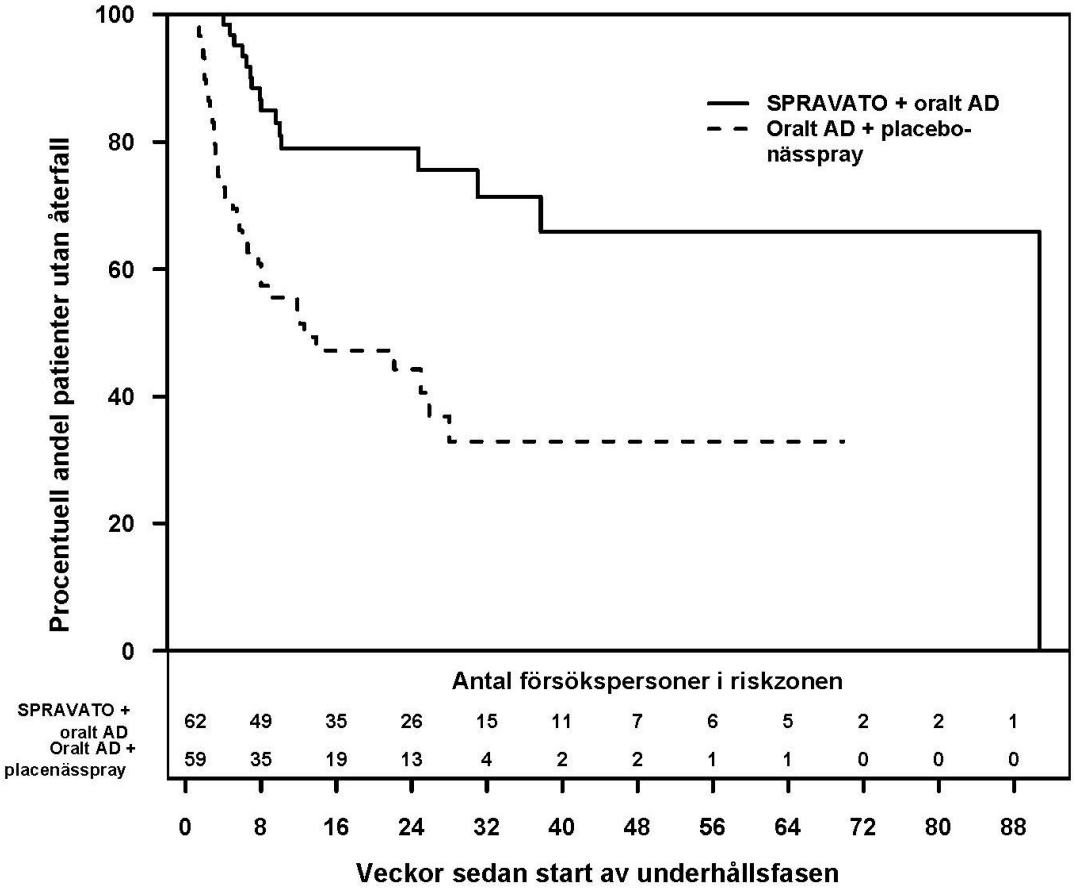


För patienter i stabil remission var återfallsfrekvensen baserad på Kaplan-Meier-estimat under den 12 och 24 veckor långa dubbelblinda uppföljningsperioden 13 % respektive 32 % för esketamin och 37 % respektive 46 % för placebonässpray.

Stabilt svar

Effektresultaten var också bestående för patienter med stabilt svar som fortsatte behandlingen med esketamin plus oralt AD. Patienterna upplevde en statistiskt signifikant längre tid till återfall i depressiva symtom än patienter på ett nyinsatt oralt AD (SNRI: duloxetin, venlafaxin depåberedning; SSRI: escitalopram, sertralin) plus placebonässpray (figur 2). Mediantiden till återfall för gruppen som fick ett nyinsatt oralt AD (SNRI: duloxetin, venlafaxin depåberedning; SSRI: escitalopram, sertralin) plus placebonässpray (88 dagar) var kortare jämfört med gruppen som fick esketamin plus oralt AD (635 dagar).

Figur 2: Tid till återfall för patienter med stabilt svar i studie TRD3003 (data för fullständig analys)



För patienter med stabilt svar var återfallsfrekvensen baserad på Kaplan-Meier-estimat under den 12 och 24 veckor långa dubbelblinda uppföljningsperioden 21 % respektive 21 % för esketamin och 47 % respektive 56 % för placebonässpray.

Inkluderingen till TRD3003 spriddes ut under ungefär 2 år. Underhållsfasen varade olika länge och fortsatte fram till att den enskilda patienten fick ett återfall i depressiva symtom eller sattes ut oavsett skäl, eller så avslutades studien för att antalet erforderliga återfall uppnåtts. Exponeringstalen påverkades av att studien avbrutits vid ett förutbestämt antal återfall baserat på interimanalysen. Efter en inledande 16-veckorsbehandling med esketamin plus oralt AD var mediandurationen för exponering för esketamin i underhållsfasen 4,2 månader (1 dag till 21,2 månader) för Spravato-behandlade patienter (stabil remission och stabilt svar). I den här studien fick 31,6 % av patienterna esketamin i mer än 6 månader och 7,9 % av patienterna fick esketamin i mer än 1 år i underhållsfasen.

Doseringsfrekvens

Den doseringsfrekvensen som tillämpades merparten av tiden under underhållsfasen visas i tabell 7. Av de patienter som randomiserats till Spravato fick 60 % 84 mg och 40 % fick 56 mg.

Tabell 7: Doseringsfrekvens som tillämpades merparten av tiden, underhållsfas (studie TRD3003)

	Stabil remission		Stabila svarande	
	Spravato + oralt AD (N = 90)	**Oralt AD + placebo-nässpray (N = 86)**	**Spravato + oralt AD (N = 62)**	**Oralt AD + placebo-nässpray (N = 59)**
Doseringsfrekvens merparten av tiden				
Varje vecka	21 (23,3 %)	27 (31,4 %)	34 (54,8 %)	36 (61,0 %)
Varannan vecka	62 (68,9 %)	48 (55,8 %)	21 (33,9 %)	19 (32,2 %)
Varje vecka eller varannan vecka	7 (7,8 %)	11 (12,8 %)	7 (11,3 %)	4 (6,8 %)

Studien TRD3013 (ESCAPE-TRD)

Effekten av Spravato utvärderades i en randomiserad, öppen, skattarblindad, aktivt kontrollerad långtidsstudie (TRD3013) där esketamin jämfördes med kvetiapin förlängd/utökad frisättning (depottablett) hos 676 vuxna patienter (18–74 år) med TRD som fortsatte att ta sin nuvarande orala AD (ett SSRI eller SNRI). Patienterna fick behandling med flexibelt doserat esketamin (28, 56 eller 84 mg) eller kvetiapin depottablett, i linje med doseringsrekommendationerna i produktresuméerna som användes vid tidpunkten för studiestart.

Det primära effektmåttet var remission (MADRS-totalpoäng ≤ 10) vid vecka 8 och det viktigaste sekundära effektmåttet var att förbli återfallsfri till och med vecka 32 efter remission vid vecka 8. Återfall definierades som totalpoäng ≥ 22 på MADRS-skalan under två på varandra följande veckor eller sjukhusvistelse för förvärrad depression eller någon annan kliniskt relevant händelse som indikerar återfall.

Demografiska uppgifter och sjukdomsegenskaper vid baseline för patienterna var liknande i gruppen med esketamin plus oralt AD och gruppen med kvetiapin depottablett plus oralt AD. Genomsnittlig (SD) totalpoäng på MADRS-skalan vid baseline var 31,4 (6,06) för esketamin plus oralt AD-gruppen och 31,0 (5,83) för kvetiapin depottablett plus oralt AD-gruppen.

Esketamin plus oralt AD visade kliniskt betydelsefull och statistisk överlägsenhet jämfört med kvetiapin depottablett plus oralt AD på både det primära (tabell 8) och det viktigaste sekundära (tabell 9) effektmåttet.

Tabell 8: Primära effektresultat för TRD3013-studien[a]

Behandlingsgrupp	**Spravato + oralt AD**	**Kvetiapin depottablett + oralt AD**
Antal patienter i remission vid vecka 8	91/336 (27,1 %)	60/340 (17,6 %)
Justerad riskskillnad i procent (95 % KI)[b]	9,5 (3,3, 15,8)	–
P-värde[c]	P = 0,003	–

KI = konfidensintervall; AD = antidepressivt läkemedel

[a] En patient som avbröt studieinterventionen före vecka 8 ansågs vara ett negativt resultat (d.v.s. icke-remission). För patienter för vilka inget MADRS-resultat var tillgängligt vid besöket vid vecka 8 men som inte avbröt studieinterventionen eller drog sig ur studien före vecka 8, tillämpades LOCF för MADRS.

[b] Mantel-Haenszels uppskattning av riskskillnaden, stratifierad efter åldersgrupper (18–64; ≥ 65) och totalt antal behandlingsmisslyckanden används. Denna uppskattade skillnad indikerar en fördel för esketamin.

[c] Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-test, justering för åldersgrupper (18–64; ≥ 65) och totalt antal behandlingsmisslyckanden.

Tabell 9: Viktiga sekundära effektresultat för TRD3013-studie[a]

Behandlingsgrupp	Spravato + oralt AD	Kvetiapin depottablett + oralt AD
Antal patienter både i remission vid vecka 8 och återfallsfria vid vecka 32	73/336 (21,7 %)	48/340 (14,1 %)
Justerad riskskillnad i procent (95 % KI)[b]	7,7 (2,0, 13,5)	–
P-värde[c]	P = 0,008	–

KI = konfidensintervall; AD = antidepressiva läkemedel

[a] En patient som avbröt studieinterventionen betraktades som ett negativt resultat. För patienter för vilka inget MADRS-resultat var tillgängligt vid besöket vid vecka 8 men som inte avbröt studieinterventionen eller drog sig ur studien före vecka 8, tillämpades LOCF för MADRS.

[b] Mantel-Haenszels uppskattning av riskskillnaden, stratifierad efter åldersgrupper (18–64; ≥ 65) och totalt antal behandlingsmisslyckanden används. Denna uppskattade skillnad indikerar en fördel för esketamin.

[c] Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-test, justering för åldersgrupper (18–64; ≥ 65) och totalt antal behandlingsmisslyckanden.

Andelen behandlingsavbrott under den 32 veckor långa behandlingsperioden på grund av biverkningar, bristande effekt respektive totalt var 4,2 %, 8,3 % respektive 23,2 % för patienter i esketamin plus oralt AD-gruppen och 11,5 %, 15,0 % respektive 40,3 % för patienter i gruppen kvetiapin depottablett plus oralt AD.

Behandlingsresistent depression – korttidsstudie på japanska patienter

Effekten av Spravato utvärderades också i en randomiserad, dubbelblind, aktivt kontrollerad korttidsstudie (4 veckor), (TRD2005) på 202 vuxna japanska patienter med TRD. Patienterna fick induktionsbehandling under 4 veckor med en fast dos esketamin på 28 mg, 56 mg, 84 mg eller placebonässpray utöver fortsatt aktuellt oralt AD. Det primära effektmåttet var förändringen av den totala MADRS-poängen från baseline till dag 28. Demografiska uppgifter och sjukdomsegenskaper vid baseline för patienterna var liknande i gruppen med esketamin plus AD och gruppen med placebonässpray plus AD.

I TRD2005-studien observerades ingen statistiskt signifikant förändring av den totala MADRS-poängen från baseline till slutet av den 4 veckor långa induktionsfasen för någon av doseringarna av esketamin plus oralt AD jämfört med oralt AD plus placebonässpray (tabell 10).

Tabell 10: Primära effektresultat för förändrad total MADRS-poäng för den 4 veckor långa TRD2005-studien på japanska patienter (MMRM)

Behandlingsgrupp	Antal patienter	Genomsnittlig poäng vid baseline (SD)	Genomsnittlig (LS mean) förändring från baseline till slutet av vecka 4 (SE)	Genomsnittlig (LS mean) skillnad (90 % KI)[†,#]
Spravato 28 mg + oralt AD	41	38,4 (6,1)	-15,6 (1,8)	-1,0 -5,77; 3,70
Spravato 56 mg + oralt AD	40	37,9 (5,4)	-14,0 (1,9)	0,6 -4,32; 5,47
Spravato 84 mg + oralt AD	41	35,9 (5,3)	-15,5 (1,8)	-0,9 -5,66; 3,83
Oralt AD + placebonässpray	80	37,7 (5,7)	-14,6 (1,3)	

SD = standardavvikelse; SE = standardfel; LS Mean = minsta-kvadratmedelvärde; KI = konfidensintervall; AD = antidepressivt medel.

[†] Skillnad (Spravato + oralt AD minus oralt AD + placebonässpray) i genomsnittlig förändring från baseline med minsta-kvadratmetoden.

[#] Konfidensintervall baseras på Dunnett-justeringen.

Behandlingsresistent depression – korttidsstudie på kinesiska patienter

Effekten av Spravato utvärderades också i en randomiserad, dubbelblind, aktivt kontrollerad korttidsstudie (4 veckor), (TRD3006) på 252 vuxna patienter (224 kinesiska patienter, 28 icke-kinesiska patienter) med TRD.

Patienterna fick induktionsbehandling under 4 veckor med en flexibel dos esketamin (56 mg eller 84 mg) eller placebonässpray utöver nyinsatt oralt AD. Det primära effektmåttet var förändringen av den totala MADRS-poängen från baseline till dag 28. Demografiska uppgifter och sjukdomsegenskaper vid baseline för patienterna var liknande i gruppen med esketamin plus AD och gruppen med placebonässpray plus AD.

I TRD3006-studien observerades ingen statistiskt signifikant förändring av den totala MADRS-poängen från baseline till slutet av den 4 veckor långa induktionsfasen för esketamin plus oralt AD jämfört med oralt AD plus placebonässpray (tabell 11).

Tabell 11: Primära effektresultat för förändrad total MADRS-poäng för den 4 veckor långa TRD3006-studien (MMRM)

Behandlingsgrupp	Antal patienter[#]	Genomsnittlig poäng vid baseline (SD)	Genomsnittlig (LS mean) förändring från baseline till slutet av vecka 4 (SE)	Genomsnittlig (LS mean) skillnad (95 % KI)[†]
Alla patienter				
Spravato (56 mg eller 84 mg) + oralt AD	124	36,5 (5,21)	-11,7 (1,09)	-2,0 -4,64; 0,55
Oralt AD + placebonässpray	126	35,9 (4,50)	-9,7 (1,09)	
Kinesisk population				
Spravato (56 mg eller 84 mg) + oralt AD	110	36,2 (5,02)	-8,8 (0,95)	-0,7 -3,35; 1,94
Oralt AD + placebonässpray	112	35,9 (4,49)	-8,1 (0,95)	

SD = standardavvikelse; SE = standardfel; LS Mean = minsta-kvadratmedelvärde; KI = konfidensintervall; AD = antidepressivt medel.

[#] Två patienter fick inte oralt AD och inkluderades inte i effektanalysen.

[†] Skillnad (Spravato + oralt AD minus oralt AD + placebonässpray) i genomsnittlig förändring från baseline med minsta-kvadratmetoden.

Akut korttidsbehandling vid psykiatrisk nödsituation på grund av egentlig depression

Spravato undersöktes i två identiska, korttids (4 veckor), randomiserade, dubbelblinda, multicenter, placebokontrollerade fas 3-studier, Aspire I (SUI3001) och Aspire II (SUI3002), på vuxna patienter med måttlig till svår egentlig depression (total MADRS-poäng > 28) som hade bekräftande svar på MINI-frågorna B3 (”Har du [om ens för ett ögonblick] tänkt på att skada eller göra illa dig själv – med åtminstone en viss avsikt eller medvetenhet om att du kunde dö som följd – eller har du funderat på självmord [d.v.s. att ta ditt liv]?”) och B10 (”Har du det senaste dygnet haft för avsikt att agera i enlighet med dina tankar på att ta ditt liv?”). I dessa studier fick patienter en behandling med esketamin 84 mg eller placebonässpray två gånger per vecka i 4 veckor. Alla patienter fick omfattande standardbehandling, inklusive inledande sjukhusinläggning och en nyinsatt eller optimerad oral antidepressiv (AD) behandling (AD som monoterapi eller AD plus förstärkning) baserat på prövarens bedömning. Enligt läkarens bedömning var akut psykiatrisk sjukhusvistelse kliniskt motiverad på grund av patientens omedelbara risk för självmord. Efter den första dosen tilläts en engångsdosreducering till esketamin 56 mg för patienter som inte tolererade dosen på 84 mg.

Demografiska uppgifter och sjukdomsegenskaper vid baseline för patienterna i SUI3001 och SUI3002 var liknande mellan gruppen som fick esketamin plus standardbehandling och gruppen som fick placebonässpray plus standardbehandling. Medianåldern för patienterna var 40 år (18 till 64 år), 61 %

var kvinnor, 73 % kaukasier och 6 % svarta, och 63 % av patienterna hade minst ett tidigare suicidförsök. Före inskrivning i studien fick 92 % av patienterna antidepressiv behandling. Som en del av standardbehandlingen under studien fick 40 % av patienterna AD som monoterapi, 54 % fick AD plus förstärkningsbehandling och 6 % fick både AD som monoterapi/AD plus förstärkningsbehandling.

Det primära effektmåttet var reducering av symptom på egentlig depression uppmätt som förändring från baseline av den totala MADRS-poängen vid 24 timmar efter den första dosen (dag 2).

I SUI3001 och SUI3002 uppvisade Spravato plus standardbehandling statistisk överlägsenhet för det primära effektmåttet jämfört med placebonässpray plus standardbehandling (se tabell 12).

Tabell 12: Primära effektresultat för förändring från baseline av total MADRS-poäng vid 24 timmar efter den första dosen (studierna SUI3001 och SUI3002) (ANCOVA BOCF*)

Studienr	Behandlingsgrupp‡	Antal patienter	Genomsnittlig poäng vid baseline (SD)	Genomsnittlig (LS Mean) förändring från baseline till 24 timmar efter första dosen (SE)	Genomsnittlig (LS Mean) skillnad (95 % KI)§
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
	Placebonässpray + 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
	Placebonässpray + SOC	113	39,9 (5,76)	-12,0 (1,06)	–
Studie 1 och 2 sammanslagna	Spravato 84 mg + SOC	226	40,3 (5,60)	-15,8 (0,73)	-3,8 (-5,69, -1,82)
	Placebonässpray + SOC	225	40,4 (6,04)	-12,1 (0,73)	–

SD = standardavvikelse; SE = standardfel; LS Mean = minsta-kvadratmedelvärde; KI = konfidensintervall; SOC = standardbehandling

* ANCOVA-analys med Baseline Observation Carried Forward: I SUI3001 fick 2 individer (1 individ i varje grupp) ingen total MADRS-poäng vid dag 2 (24 timmar efter den första dosen), och i SUI3002 fick 6 individer (4 individer i esketamingruppen och 2 individer i placebogruppen) ingen total MADRS-poäng vid dag 2 (24 timmar efter första dosen). För dessa individer antas det att depressionsnivån återgick till baselinenivån (d.v.s. att depressionsnivån är densamma som när behandlingen påbörjades) och den totala MADRS-poängen från baseline överfördes för analysen

‡ Nasalt administrerat esketamin eller placebo

§ Skillnad (Spravato + SOC minus placebonässpray + SOC) i genomsnittlig förändring från baseline med minsta-kvadratmetoden

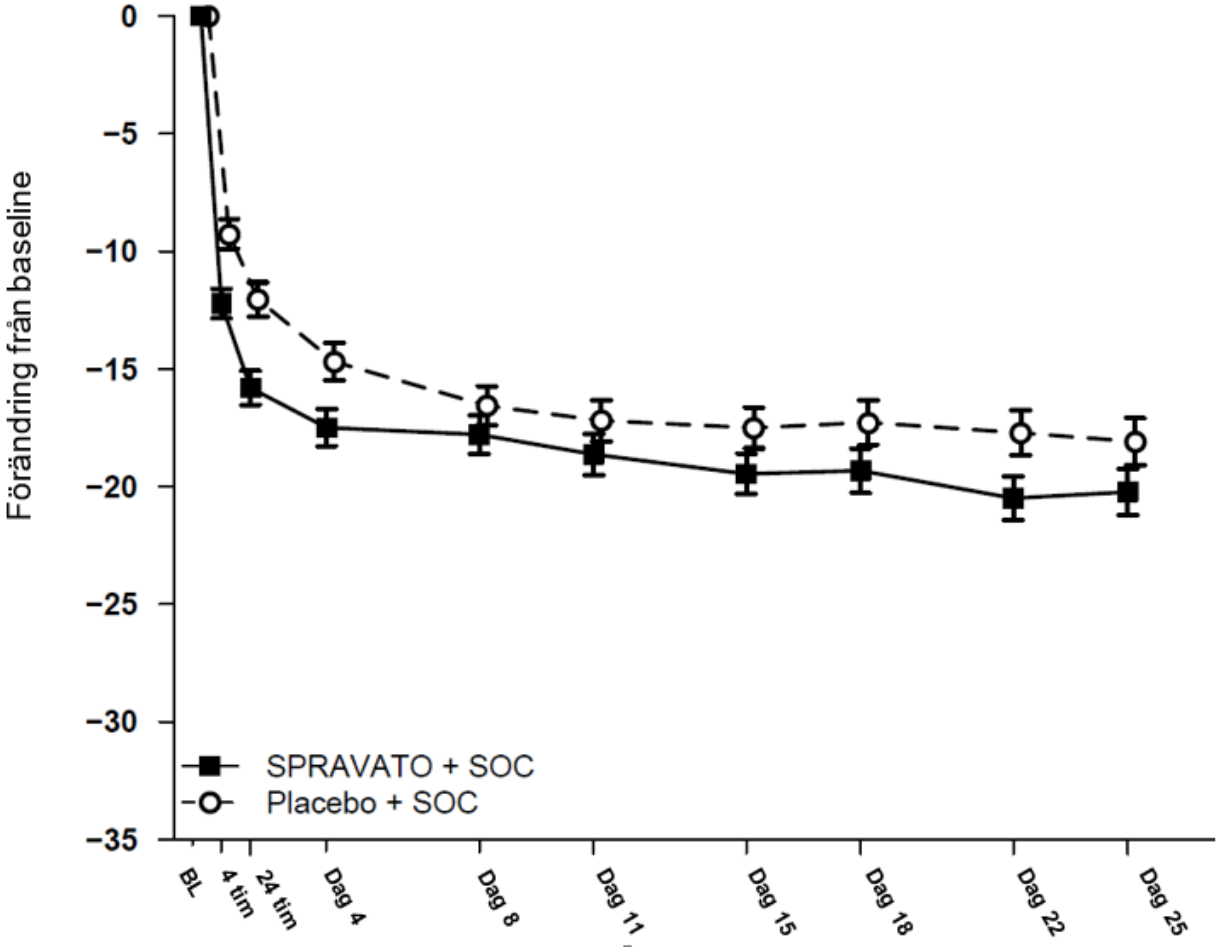
\# Behandlingsgrupper som var statiskt signifikant överlägsna placebonässpray + SOC

Skillnaderna i behandlingsutfall (95 % KI) i förändring från baseline av total MADRS-poäng på dag 2 (24 timmar efter första dosen) mellan esketamin + SOC och placebo + SOC var -4,70 (-7,16, -2,24) för delpopulationen som rapporterade ett tidigare suicidförsök (N = 284) och -2,34 (-5,59, 0,91) för delpopulationen som inte rapporterade något tidigare suicidförsök (N = 166).

Tidsförlopp för behandlingsrespons
I både SUI3001 och SUI3002 observerades skillnad för esketamins behandlingsutfall jämfört med placebo från 4 timmar. Mellan 4 timmar och dag 25, slutet av behandlingsfasen, fortsatte både esketamin- och placebogruppen att förbättras. Skillnaden mellan grupperna fanns generellt kvar men

tycktes inte öka över tid till och med dag 25. Figur 3 visar tidsförloppet för det primära effektmåttet gällande förändring av total MADRS-poäng med sammanslagna data från studierna SUI3001 och SUI3002.

Figur 3: Förändring av minsta-kvadratmedelvärde från baseline för total MADRS-poäng över tid i SUI3001 och SUI3002* (sammanslagna data för säkerhetsanalys) – ANCOVA BOCF



* Anmärkning: I dessa studier tilläts en engångsdosreducering till Spravato 56 mg efter den första dosen för patienter som inte tolererade dosen på 84 mg. Circa 16 % av patienterna fick en reducering av Spravato-doseringen från 84 mg till 56 mg två gånger per vecka.

Remissionsfrekvenser

I fas 3-studierna var procentandelen patienter som uppnådde remission (total MADRS-poäng ≤ 12 vid någon given tidpunkt i studien) högre i gruppen som fick esketamin + SOC jämfört med gruppen som fick placebo + SOC vid alla tidpunkter under den 4 veckor långa dubbelblinda behandlingsfasen (tabell 13).

Tabell 13: Patienter som uppnådde remission av egentlig depression; dubbelblind behandlingsfas; fullständiga data för effektanalys

	SUI3001		SUI3002		Sammanslagna studier (SUI3001 och SUI3002)	
	Placebo + SOC 112	Spravato + SOC 112	Placebo + SOC 113	Spravato + SOC 114	Placebo + SOC 225	Spravato + SOC 226
Dag 1, 4 timmar efter första dosen Patienter med remission av egentligen depression	9 (8,0 %)	12 (10,7 %)	4 (3,5 %)	12 (10,5 %)	13 (5,8 %)	24 (10,6 %)
Dag 2, 24 timmar efter första dosen Patienter med remission av egentligen depression	10 (8,9 %)	21 (18,8 %)	12 (10,6 %)	25 (21,9 %)	22 (9,8 %)	46 (20,4 %)
Dag 25 (före dosen) Patienter med remission av egentligen depression	38 (33,9 %)	46 (41,1 %)	31 (27,4 %)	49 (43,0 %)	69 (30,7 %)	95 (42,0 %)
Dag 25 (4 timmar efter dosen) Patienter med remission av egentligen depression	42 (37,5 %)	60 (53,6 %)	42 (37,2 %)	54 (47,4 %)	84 (37,3 %)	114 (50,4 %)

SOC = standardbehandling
Anmärkning: Remission baseras på en total MADRS-poäng på ≤ 12. Forskningspersoner som inte uppfyllde detta kriterium eller som avbröt behandlingen före tidpunkten, oavsett anledning, anses inte ha uppnått remission.

Effekter på suicidalitet
Generellt upplevde patienter i båda behandlingsgrupperna en förbättring av svårighetsgraden av deras suicidalitet, uppmätt med CGI-SS-r-skalan (*Clinical Global Impression – Severity of Suicidality – revised*) vid 24-timmarspunkten, även om det inte fanns någon statistiskt signifikant skillnad mellan behandlingsgrupperna.

Den långvariga effekten av esketamin för att förebygga suicid har inte fastställts.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Spravato för en eller flera grupper av den pediatriska populationen för behandling av egentlig depression (information om pediatrisk användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Den genomsnittliga absoluta biotillgängligheten för 84 mg esketamin administrerat som nässpray är ungefär 48 %.

Esketamin absorberas snabbt via nässlemhinnan efter nasal administrering och kan mätas i plasma inom 7 minuter efter en 28 mg-dos. Tiden för att nå maximal plasmakoncentration (t_{max}) är i regel 20 till 40 minuter efter den sista nässprayningen under ett behandlingstillfälle (se avsnitt 4.2).

Dosberoende ökningar av den maximala plasmakoncentrationen (C_{max}) och arean under plasmakoncentration-tidskurvan (AUC_{∞}) för esketamin nässpray åstadkoms av doser på 28 mg, 56 mg och 84 mg.

Den farmakokinetiska profilen för esketamin är jämförbar efter administrering av en engångsdos och upprepad dos, utan ackumulering i plasma när esketamin administreras två gånger i veckan.

Distribution

Den genomsnittliga distributionsvolymen vid steady state av esketamin som administreras intravenöst är 709 liter.

Den andel av den totala esketamin-koncentrationen som är proteinbundet i humanplasma är i genomsnitt 43 till 45 %. Esketaminets bindningsgrad till plasmaproteiner är inte beroende av lever- eller njurfunktionen.

Esketamin är inte ett substrat till transportörerna P-glykoprotein (P-gp; multiresistent protein 1), bröstcancerresistent protein (BCRP) eller organisk anjontransporterande polypeptid (OATP) 1B1 eller OATP1B3. Esketamin hämmar inte dessa transportörer eller MATE1 (multi-drug and toxin extrusion) och MATE2-K, eller organisk katjontransportör 2 (OCT2), OAT1 eller OAT3.

Metabolism

Esketamin metaboliseras i hög grad i levern. Den primära metabola vägen för esketamin i humana levermikrosomer är N-demetylering för att bilda noresketamin. De cytokrom P450 (CYP)-enzymer som framför allt är ansvariga för esketaminets N-demetylering är CYP2B6 och CYP3A4. Andra CYP-enzymer, inklusive CYP2C19 och CYP2C9, bidrar i mycket mindre omfattning. Noresketamin metaboliseras sedan via CYP-beroende vägar till andra metaboliter, varav vissa genomgår glukuronidering.

Eliminering

Genomsnittlig clearance av det esketamin som administreras intravenöst var ungefär 89 liter/timme. Efter att C_{max} uppnåtts efter nasal administrering sjönk esketamin-koncentrationerna i plasma snabbt under de första timmarna och därefter mer gradvist. Den genomsnittliga terminala halveringstiden efter administrering som nässpray var generellt 7 till 12 timmar.

Efter intravenös administrering av radiomärkt esketamin återfanns ungefär 78 % respektive 2 % av den administrerade radioaktiviteten i urin och feces. Efter oral administrering av radiomärkt esketamin återfanns ungefär 86 % respektive 2 % av den administrerade radioaktiviteten i urin och feces. Den återfunna radioaktiviteten bestod primärt av esketamin-metaboliter. Efter intravenös och oral administrering utsöndrades < 1 % av dosen i urinen som oförändrat läkemedel.

Linjäritet/icke-linjäritet

Exponeringen av esketamin ökar med dos från 28 mg till 84 mg. Ökningen av C_{max}- och AUC-värden var mindre än dosproportionerlig mellan 28 mg och 56 mg eller 84 mg, men den var nästintill dosproportionerlig mellan 56 mg och 84 mg.

Interaktioner

Effekt av andra läkemedel på esketamin

Hepatiska enzymhämmare
Förbehandling av friska patienter med oralt tiklopidin, en hämmare av hepatisk CYP2B6-aktivitet (250 mg två gånger dagligen i 9 dagar före och samma dag som administreringen av esketamin) hade ingen effekt på C_{max}-värdet för esketamin som administrerades som nässpray. AUC_{∞}-värdet för

esketamin ökade med cirka 29 %. Esketaminets terminala halveringstid påverkades inte av förbehandling med tiklopidin.

Förbehandling med oralt klaritromycin, en hämmare av hepatisk CYP3A4-aktivitet (500 mg två gånger dagligen i 3 dagar före och samma dag som administreringen av esketamin) ökade de genomsnittliga C_{max}- och AUC_{∞}-värdena för nasalt administrerat esketamin med cirka 11 % respektive 4 %. Esketaminets terminala halveringstid påverkades inte av förbehandling med klaritromycin.

Hepatiska enzyminducerare
Förbehandling med oralt rifampicin, en potent inducerare av aktiviteten till flera hepatiska CYP-enzymer som CYP3A4 och CYP2B6, (600 mg dagligen i 5 dagar före administreringen av esketamin) minskade de genomsnittliga C_{max}- och AUC_{∞}-värdena för esketamin administrerat som nässpray med ungefär 17 % respektive 28 %.

Andra nässprayprodukter
Förbehandling av forskningspersoner med anamnes på allergisk rinit och som förexponerats för gräspollen med oxymetazolin administrerat som nässpray (2 sprayningar av 0,05 % lösning administrerat 1 timme före nasal administrering av esketamin) hade små effekter på esketamins farmakokinetik.

Förbehandling av friska forskningspersoner med nasal administrering av mometasonfuroat (200 mikrog per dag i 2 veckor där den sista mometasonfuroat-dosen administrerades 1 timme före nasal administrering av esketamin) hade små effekter på esketamins farmakokinetik.

Effekt av esketamin på andra läkemedel

Nasal administrering av 84 mg esketamin två gånger i veckan i 2 veckor minskade genomsnittlig plasma-AUC_{∞} för oralt midazolam (engångsdos på 6 mg), ett substrat till hepatiskt CYP3A4, med ungefär 16 %.

Nasal administrering av 84 mg esketamin två gånger i veckan i 2 veckor hade ingen effekt på genomsnittlig plasma-AUC för oralt bupropion (engångsdos på 150 mg), ett substrat till hepatiskt CYP2B6.

Särskilda populationer

Äldre (65 år och äldre)
Farmakokinetiken för esketamin administrerat som nässpray jämfördes mellan äldre, men i övrigt friska, forskningspersoner och yngre friska vuxna. De genomsnittliga C_{max}- och AUC_{∞}-värdena för esketamin av en dos på 28 mg var 21 % respektive 18 % högre hos äldre forskningspersoner (65 till 81 år) jämfört med yngre vuxna forskningspersoner (22 till 50 år). De genomsnittliga C_{max}- och AUC_{∞}-värdena för esketamin av en dos på 84 mg var 67 % respektive 38 % högre hos äldre forskningspersoner (75 till 85 år) jämfört med yngre vuxna forskningspersoner (24 till 54 år). Esketaminets terminala halveringstid var jämförbar hos de äldre och yngre vuxna forskningspersonerna (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion
I förhållande till forskningspersoner med normal njurfunktion (kreatininclearance [CL_{CR}], 88 till 140 ml/min) var C_{max} för esketamin i genomsnitt 20 till 26 % högre hos forskningspersoner med lätt (CL_{CR}, 58 till 77 ml/min), måttlig (CL_{CR}, 30 till 47 ml/min) eller svår (CL_{CR}, 5 till 28 ml/min, inte på dialys) nedsatt njurfunktion efter administrering av en dos på 28 mg esketamin nässpray. AUC_{∞} var 13 till 36 % högre hos forskningspersoner med lätt till svår nedsatt njurfunktion.

Det finns ingen klinisk erfarenhet av esketamin administrerat som nässpray hos patienter på dialys.

Nedsatt leverfunktion
C_{max} och AUC_{∞} för esketamin efter en dos på 28 mg var jämförbara mellan forskningspersoner med nedsatt leverfunktion enligt Child-Pugh-klass A (lätt) och friska forskningspersoner. C_{max} och AUC_{∞} för esketamin var 8 % högre respektive 103 % högre hos forskningspersoner med nedsatt leverfunktion enligt Child-Pugh-klass B (måttlig) i förhållande till friska forskningspersoner.

Det finns ingen klinisk erfarenhet av esketamin administrerat som nässpray hos patienter med nedsatt leverfunktion enligt Child-Pugh-klass C (svår) (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Etnicitet
Farmakokinetiken för esketamin nässpray jämfördes mellan friska asiatiska forskningspersoner och kaukasiska forskningspersoner. Genomsnittliga C_{max}- och AUC_{∞}-värden för esketamin i plasma efter en engångsdos på 56 mg esketamin var ungefär 14 % respektive 33 % högre hos kinesiska forskningspersoner jämfört med kaukasier. I genomsnitt var C_{max} för esketamin 10 % lägre och AUC_{∞} för esketamin 17 % högre hos koreanska forskningspersoner i förhållande till kaukasiska forskningspersoner. En populationsfarmakokinetisk analys genomfördes som utöver friska japanska forskningspersoner inkluderade japanska patienter med behandlingsresistent depression. Baserat på denna analys var C_{max} och AUC_{24h} för esketamin i plasma hos japanska forskningspersoner ungefär 20 % högre jämfört med icke-asiatiska forskningspersoner, för en given dos. Esketaminets genomsnittliga terminala halveringstid i plasma hos asiatiska forskningspersoner var mellan 7,1 till 8,9 timmar och var 6,8 timmar för kaukasiska forskningspersoner.

Kön och kroppsvikt
Inga signifikanta skillnader i farmakokinetiken för esketaminnässpray observerades för kön och total kroppsvikt (> 39 till 170 kg) baserat på populationsfarmakokinetisk analys.

Allergisk rinit
Farmakokinetiken för en engångsdos på 56 mg esketamin som administrerats som nässpray var jämförbar hos forskningspersoner med allergisk rinit som exponerats för gräspollen jämfört med friska forskningspersoner.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende allmäntoxicitet, gentoxicitet, neurotoxicitet, reproduktionseffekter och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Djurstudier med ketamin visade tecken på neurotoxicitet i utvecklingsfasen. Risken för att esketamin har neurotoxiska effekter på fosterutvecklingen kan inte uteslutas (se avsnitt 4.6).

Gentoxicitet

Esketamin var inte mutagent, med eller utan metabolisk aktivering, i Ames test. Gentoxiska effekter av esketamin sågs i en screening med ett *in vitro* mikronukleustest vid metabolisk aktivering. Men intravenöst administrerat esketamin saknade gentoxiska egenskaper i ett mikronukleustest *in vivo* på benmärg hos råttor och i en Comet-analys *in vivo* av råttleverceller.

Reproduktionseffekter

I en toxicitetsstudie av embryofetal utveckling med nasalt administrerat ketamin hos råttor påverkades inte avkomman negativt vid förekomst av maternell toxicitet vid doser som resulterade i sex gånger så stor exponering som hos människa, baserat på AUC-värden. I en toxicitetsstudie av embryofetal utveckling med nasalt administrerat ketamin hos kaniner observerades skelettmissbildningar och fostrets kroppsvikt reducerades vid maternellt toxiska doser. Exponeringen hos kanin var inom samma omfattning som hos människa, baserat på AUC-värden.

Publicerade djurstudier (inklusive primater) med doser som ger lätt till måttlig anestesi visar att användning av anestetika under perioden av snabb hjärntillväxt eller synaptogenes leder till cellförlust

under hjärnans utveckling, vilket kan vara förknippat med långvariga kognitiva brister. Den kliniska betydelsen av dessa icke-kliniska fynd är inte känd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Citronsyramonohydrat
Dinatriumedetat
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Typ-1-glasflaska med en klorbutylgummikork. Den fyllda och förslutna flaskan är placerad i en manuellt aktiverad nässpraybehållare. Behållaren dispenserar två sprayningar.

I varje förpackning har varje behållare förpackats separat i en förseglad blisterförpackning.

Förpackningsstorlekar med 1, 2, 3 eller 6 nässpraybehållare och i multiförpackningar innehållande 12 (4 förpackningar med 3) eller 24 (8 förpackningar med 3) nässpraybehållare.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

EU/1/19/1410/006 (12 spraybehållare)

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18 december 2019
Datum för den senaste förnyelsen: 22 augusti 2024

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats https://www.ema.europa.eu.

BILAGA II

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som lämnas ut mot särskilt recept och som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in
- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innan Spravato lanseras i de olika medlemsländerna måste innehavaren av godkännande för försäljning och behörig nationell myndighet komma överens om innehållet och formatet för **utbildningsmaterialet och programmet för kontrollerad tillgänglighet**, däribland kommunikationsmedier, distributionsvägar och alla andra aspekter av programmet.

Innehavaren av godkännande för försäljning ska säkerställa att programmet för kontrollerad tillgänglighet implementeras i varje medlemsland där Spravato säljs för att förhindra/minimera den viktiga identifierade risken för missbruk.

Spravato ska administreras av patienten själv under direkt uppsikt av vårdpersonal och ska levereras till vårdinrättningarna där administreringen sker, enligt överenskommelse på medlemslandsnivå

baserat på lokala juridiska krav och/eller lokala sjukvårdssystem. När administreringen är avsedd för öppenvårdspatienter ska den endast utföras i ett sammanhang där patienten kan följas upp ordentligt.

Spravato kan framkalla övergående sederingstillstånd, dissociativa tillstånd och perceptionsstörningar och/eller ökat blodtryck. Patienter måste därför övervakas av vårdpersonal under och efter varje behandlingstillfälle som ska innefatta en bedömning för att fastställa när patienten bedöms vara kliniskt stabil nog att lämna vårdinrättningen. För patienter med kliniskt signifikanta eller instabila kardiovaskulära eller respiratoriska tillstånd ska Spravato administreras på en vårdinrättning där det finns lämplig återupplivningsutrustning och vårdpersonal med utbildning i hjärt-lungräddning.

Följande utbildningsmaterial ska tillhandahållas vårdpersonalen (och en bekräftelse på att de har tagit emot det ska registreras):

- **Guide för vårdpersonal**, vars syfte är att ta upp riskerna med övergående dissociativa tillstånd och perceptionsstörningar, drogmissbruk, medvetandestörningar och ökat blodtryck, ska innehålla lämpliga referenser till patientsäkerhet och betona att:
    - Alla patienter måste övervakas i enlighet med detta efter administrering av Spravato, tills de anses vara tillräckligt kliniska stabila för att lämna vårdinrättningen;
    - För patienter med kliniskt signifikanta eller instabila kardiovaskulära eller respiratoriska tillstånd ska Spravato administreras på en vårdinrättning där det finns utrustning för hjärt-lungräddning och personal som är utbildad i hjärt-lungräddning;
    - På grund av den potentiella risken för hjärtincidenter ska patientens blodtryck noga mätas före och efter användning av Spravato.
- ”Checklista för vårdpersonal” (medföljer guiden för vårdpersonal): målet med detta utbildningsmaterial är att hjälpa vårdpersonalen att bedöma när en patient efter administrering med Spravato kan anses vara stabil nog för att säkert kunna lämna vårdinrättningen där Spravato har administrerats.

Följande utbildningsmaterial ska tillhandahållas patienterna:

- **Patientguiden** syftar till att ta upp riskerna med övergående dissociativa tillstånd och perceptionsstörningar, drogmissbruk, medvetandestörningar och ökat blodtryck. Målet med detta utbildningsmaterial är att i detalj beskriva:
    - Vilka biverkningar som kan förväntas efter administrering av Spravato, och hur dessa biverkningar minimeras;
    - Riskfaktorer/-grupper/tecken på missbruk och beroende, vilket ska bedömas och övervakas med regelbundenhet;
    - Hur administreringen av Spravato intranasalt går till, inklusive förberedelser (fasta i 2 timmar, ingen dryck på 30 minuter) och övervakningen av patienten.

Patientguiden syftar också till att öka medvetenheten om:

- Stegen i självadministreringen av Spravato under direkt uppsikt av vårdpersonal;
- Mätning av blodtrycket före och efter doseringen av Spravato;
- Kraven på övervakning av vårdpersonal och observation efter dosering, fram till att vårdpersonalen bekräftar att patienten är kliniskt stabil och kan lämna vårdinrättningen där Spravato har administrerats;

- Spravatos påverkan på patientens förmåga att framföra fordon och använda maskiner.

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG (för 1 och 6 nässpraybehållare)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Spravato 28 mg, nässpray, lösning
esketamin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje nässpraybehållare innehåller esketaminhydroklorid motsvarande 28 mg esketamin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Citronsyramonohydrat, dinatriumedetat, natriumhydroxid, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Nässpray, lösning

1 nässpraybehållare
6 nässpraybehållare

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
nasal användning
Ska inte förberedas eller prövas före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

spravato

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG (för 2 och 3 nässpraybehållare)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Spravato 28 mg, nässpray, lösning
esketamin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje nässpraybehållare innehåller esketaminhydroklorid motsvarande 28 mg esketamin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Citronsyramonohydrat, dinatriumedetat, natriumhydroxid, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Nässpray, lösning

2 nässpraybehållare
3 nässpraybehållare

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
nasal användning
Ska inte förberedas eller prövas före användning.

56 mg förpackning = 2 nässpraybehållare
84 mg förpackning = 3 nässpraybehållare

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

spravato

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Spravato 28 mg, nässpray, lösning
esketamin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Janssen-Cilag International NV

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

NÄSSPRAY, LÖSNING/ETIKETT FÖR DOSERINGSENHETEN

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Spravato 28 mg, nässpray, lösning
esketamin
nasal användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

28 mg

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG (för 3 nässpraybehållare) SOM INNERFÖRPACKNING/DEL AV MULTIFÖRPACKNING (UTAN BLUE BOX)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Spravato 28 mg, nässpray, lösning
esketamin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje nässpraybehållare innehåller esketaminhydroklorid motsvarande 28 mg esketamin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Citronsyramonohydrat, dinatriumedetat, natriumhydroxid, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Nässpray, lösning

3 nässpraybehållare
Del av en multiförpackning, får ej säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
nasal användning
Ska inte förberedas eller prövas före användning.

84 mg förpackning = 3 nässpraybehållare

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

spravato

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG FÖR MULTIFÖRPACKNINGAR SOM INNEHÅLLER
12 NÄSSPRAYBEHÅLLARE (4 förpackningar med 3 nässpraybehållare) ELLER
24 NÄSSPRAYBEHÅLLARE (8 förpackningar med 3 nässpraybehållare) MED BLUE BOX

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Spravato 28 mg, nässpray, lösning
esketamin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje nässpraybehållare innehåller esketaminhydroklorid motsvarande 28 mg esketamin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Citronsyramonohydrat, dinatriumedetat, natriumhydroxid, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Nässpray, lösning

Multiförpackning: 24 (8 förpackningar med 3) nässpraybehållare
Multiförpackning: 12 (4 förpackningar med 3) nässpraybehållare

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
nasal användning
Ska inte förberedas eller prövas före användning.

84 mg förpackning = 3 nässpraybehållare

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1410/005 (8 förpackningar som innehåller 3 spraybehållare vardera)
EU/1/19/1410/006 (4 förpackningar som innehåller 3 spraybehållare vardera)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Spravato 28 mg nässpray, lösning
esketamin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Spravato är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Spravato
3. Hur du använder Spravato
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Spravato ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Spravato är och vad det används för

Vad Spravato är
Spravato innehåller den aktiva substansen esketamin. Den hör till en grupp läkemedel som kallas antidepressiva läkemedel och du har fått det här läkemedlet för att behandla din depression.

Vad Spravato används för
Spravato används till vuxna för att minska symtomen vid depression, t.ex. att känna sig ledsen, orolig eller värdelös, sömnsvårigheter, förändrad aptit, tappat intresse för favoritaktiviteter, känsla av långsamhet. Det ges tillsammans med ett annat antidepressivt läkemedel, om du har provat minst 2 andra antidepressiva läkemedel utan att de har hjälpt.

Spravato används också till vuxna för att snabbt minska symtomen på depression i situationer som kräver omedelbar behandling (en psykiatrisk nödsituation).

2. Vad du behöver veta innan du använder Spravato

Använd inte Spravato
- om du är allergisk mot esketamin, ett liknande läkemedel som heter ketamin och används för narkos, eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du någon gång har haft vissa tillstånd såsom:
  - ett aneurysm (en svag punkt i en blodkärlsvägg som är utvidgad eller buktar ut)
  - hjärnblödning.
- om du nyligen har haft en hjärtattack (de senaste 6 veckorna).
  Det beror på att Spravato kan orsaka en tillfällig ökning av blodtrycket som kan leda till allvarliga komplikationer för dessa tillstånd.

Använd inte Spravato om något av ovanstående stämmer in på dig. Tala med läkare innan du använder Spravato om du är osäker. Din läkare beslutar om du kan använda det här läkemedlet eller inte.

Varningar och försiktighet
Tala med läkare innan du använder Spravato om du
- har hjärtproblem som inte är under god kontroll, t.ex.: dåligt blodflöde i hjärtats blodkärl, ofta med bröstsmärta (t.ex. angina), högt blodtryck, hjärtklaffsjukdom eller hjärtsvikt
- någon gång har haft problem med blodtillförseln till hjärnan (t.ex. en stroke)
- någon gång har haft problem med drogmissbruk – förskrivna läkemedel eller illegala droger

- någon gång har haft ett tillstånd som kallas psykos där du tror på saker som inte är verkliga (vanföreställningar) eller ser, känner eller hör saker som inte finns (hallucinationer)
- någon gång har haft ett tillstånd som kallas bipolär sjukdom eller symtom på mani (där du blir mycket överaktiv eller exalterad)
- någon gång har haft en överaktiv sköldkörtel som är otillräckligt behandlad (hypertyreos)
- någon gång har haft lungproblem som orsakar andningssvårigheter (lunginsufficiens), inklusive kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL)
- har sömnapné eller extrem övervikt
- någon gång har haft långsam eller snabb puls som orsakar andnöd, hjärtklappning eller obehagskänsla i bröstet, att du känner dig yr eller att du svimmar
- har haft en allvarlig skallskada eller allvarliga problem som påverkar hjärnan, i synnerhet där det förekommer ett ökat tryck i hjärnan
- har allvarliga leverproblem.

Tala med läkare innan du använder Spravato om något av ovanstående stämmer in på dig (eller om du är osäker). Din läkare beslutar om du bör använda det här läkemedlet.

Depression som blir sämre
Tala om för läkare eller ta dig till närmaste sjukhus om du har tankar på att skada dig själv eller begå självmord.

Det kan hjälpa att tala med en släkting eller nära vän om du är deprimerad och be dem att berätta för dig om de tycker att du verkar må sämre eller om de tycker att ditt beteende förändras. Be dem gärna läsa igenom denna bipacksedel.

Blodtryck
Blodtrycket kan öka under ungefär 1 till 2 timmar efter att du har intagit Spravato. Ditt blodtryck kommer mätas innan du börjar använda Spravato och efter att du har intagit det.

Om ditt blodtryck är högt innan du använder det här läkemedlet beslutar din läkare om du ska börja använda läkemedlet eller vänta tills blodtrycket är lägre. Om ditt blodtryck ökar efter att du har använt det här läkemedlet och fortsätter att vara högt längre än några timmar kan du behöva göra fler tester.

Det här läkemedlet kan orsaka en tillfällig blodtrycksökning efter att du har tagit en dos. Ditt blodtryck kontrolleras innan och efter du tar det här läkemedlet. Tala omedelbart om för sjukvårdspersonalen om du får bröstsmärta, andnöd, plötslig kraftig huvudvärk, synförändringar eller krampanfall efter att du har använt det här läkemedlet.

Tala om för läkare om du får något av följande när du använder Spravato
- svårigheter med uppmärksamhet, omdöme och tankeförmåga (se även ”Körförmåga och användning av maskiner” och ”Eventuella biverkningar”). Under och efter varje användning av det här läkemedlet kommer din läkare att kontrollera dig och bestämma hur länge du ska vara under uppsikt.
- sömnighet (sedering), svimning, yrsel, känsla av att allt snurrar, oro eller känsla av att inte ha kontakt med sig själv, sina tankar, känslor, tid och rum (dissociation), andningssvårigheter (andningssvikt). Tala omedelbart om för sjukvårdspersonalen om du känner att du inte kan hålla dig vaken eller om du känner att du kommer att svimma.
- smärta vid urinering eller blod i urinen – det kan vara tecken på problem med urinblåsan. Dessa symtom kan uppstå vid höga doser av ett liknande läkemedel (ketamin) som används under en längre period.

Tala om för läkare om du får något av ovan när du tar Spravato.

Äldre (> 65 år)
Om du är äldre (> 65 år) kommer du att övervakas noga eftersom du löper högre risk för att falla när du börjar röra på dig efter behandlingen.

Barn och ungdomar
Ge inte det här läkemedlet till barn eller ungdomar yngre än 18 år. Det beror på att Spravato inte har studerats för behandlingsresistent depression i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Spravato
Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Om du använder Spravato med vissa läkemedel kan det orsaka biverkningar. Du ska särskilt informera läkare om du tar

- läkemedel som används för att behandla neurologiska sjukdomar eller svåra smärtor (till exempel bensodiazepiner, opioider)
- stimulantia som till exempel används vid narkolepsi eller läkemedel för adhd (till exempel amfetamin, metylfenidat, modafinil, armodafinil)
- läkemedel som kan höja ditt blodtryck, till exempel sköldkörtelhormoner, astmaläkemedel såsom xantinderivat, läkemedel för blödning i samband med förlossningar (ergometrin) och hjärtläkemedel såsom vasopressin.
- läkemedel för depression eller Parkinsons sjukdom som kallas monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) (till exempel tranylcypromin, selegilin, fenelzin).

Spravato med mat, dryck och alkohol
En del patienter som använder Spravato kan bli illamående eller kräkas. Du ska undvika att äta 2 timmar före behandling och undvika att dricka 30 minuter innan du använder det här läkemedlet. Tala om för läkaren om du använder läkemedel eller drycker som innehåller alkohol.

Graviditet och amning
Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Preventivmedel
Om du kan bli gravid måste du använda ett preventivmedel under behandlingen. Tala med läkare om vilka preventivmetoder som kan användas.

Graviditet
Använd inte Spravato om du är gravid.

Om du blir gravid när du behandlas med Spravato ska du omedelbart tala med läkare för att bestämma om du ska avbryta behandlingen och för att få veta mer om andra behandlingsalternativ.

Amning
Använd inte Spravato om du ammar. Tala med läkare innan du använder Spravato om du ammar. Läkaren kommer att diskutera med dig om du ska sluta amma eller sluta ta det här läkemedlet. Läkaren väger in nyttan av amningen för dig och barnet och nyttan av behandlingen för dig i beslutet.

Körförmåga och användning av maskiner
Spravato kan göra dig sömnig, yr och ge andra biverkningar som tillfälligt kan påverka din förmåga att köra bil eller använda maskiner och utföra andra aktiviteter som kräver din fulla uppmärksamhet. Efter att du har behandlats med det här läkemedlet ska du inte delta i någon sådan aktivitet förrän nästa dag efter en god natts sömn.

3. Hur du använder Spravato

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker.

Du använder Spravato nässpray själv under uppsikt av läkare eller annan sjukvårdspersonal i en sjukvårdsmiljö, t.ex. läkarmottagning eller klinik.

Läkaren eller annan sjukvårdspersonal visar dig hur du använder nässpraybehållaren (**se även Användaranvisning**).

Hur mycket du ska använda
Läkaren bestämmer om du behöver 1, 2 eller 3 nässpraybehållare och hur ofta du ska gå till läkarmottagningen eller kliniken för att få läkemedlet.
- Varje nässpraybehållare avger två sprayningar (en sprayning per näsborre).
- Spravato används två gånger i veckan de första 4 veckorna.

Vid fortsatt behandling:
- Spravato används i regel en gång i veckan de 4 följande veckorna.
- Därefter används Spravato i regel en gång i veckan eller en gång varannan vecka.

Under och efter varje användning av det här läkemedlet kommer din läkare att kontrollera dig och bestämma hur länge du ska vara under uppsikt.

Nässprayer
Om du behöver ta steroider eller avsvällande läkemedel som nässpray ska du undvika att ta dessa 1 timme innan du behandlas med Spravato.

Om du använt för stor mängd av Spravato
Du använder det här läkemedlet under vägledning av din läkare på läkarmottagningen eller kliniken. Därför är det inte troligt att du kommer att använda för mycket.

Om du använder för stor mängd av Spravato är det mer sannolikt att du får biverkningar (se ”Eventuella biverkningar”).

Om du slutar att använda Spravato
Det är viktigt att du kommer på alla inbokade besök för att läkemedlet ska vara effektivt för dig.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Tala om för läkaren om du observerar någon av följande biverkningar.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)
- känsla av att inte ha kontakt med sig själv, sina tankar, känslor och saker omkring sig
- känna sig yr
- huvudvärk
- känna sig sömnig
- förändrat smaksinne
- minskad känsel eller känslighet, inklusive området runtomkring munnen
- känsla av att allt snurrar (”vertigo”)
- kräkningar
- illamående
- ökat blodtryck.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)
- känna sig orolig
- känna sig överdrivet glad (”eufori”)
- känna sig förvirrad
- känna sig avskuren från verkligheten
- känna sig irriterad
- se, känna, höra eller känna lukten av saker som inte är där (hallucinationer)

- känna sig upprörd
- ögon, öron och känsel blir lurade eller uppfattar saker på ett vilseledande sätt (något är inte vad det framstår som)
- panikattacker
- förändrad tidsuppfattning
- ovanlig känsla i munnen (till exempel en kittlande eller krypande känsla)
- muskeldarrningar
- problem med tankeförmågan
- känna sig mycket sömnig och ha låg energi
- svårigheter att prata
- svårigheter att koncentrera sig
- suddig syn
- ihållande ringande i öronen (tinnitus)
- ökad känslighet för ljud
- snabb puls
- högt blodtryck
- obehagskänsla i näsan
- irriterad hals
- ont i halsen
- torr näsa, inklusive torra sårskorpor i näsan
- kliande näsa
- minskad känsla eller känslighet i munnen
- muntorrhet
- svettas överdrivet mycket
- behöver kissa ofta
- smärta när du kissar
- tvingande behov att kissa
- inte känna sig normal
- känna sig berusad
- känna sig svag
- gråta
- känna förändringar i kroppstemperaturen.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)
- tankar, tal och fysiska rörelser förlångsammas
- känslomässigt obehag
- känna sig illa till mods eller spänd
- snabba ögonrörelser som du inte kan kontrollera
- hyperaktivitet
- ökad salivavsöndring
- kallsvettningar
- problem med att gå
- lågt blodtryck
- långsam hjärtfrekvens.

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)
- andningsproblem (andningssvikt)
- krampanfall.

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Spravato ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och etiketten. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration
Den aktiva substansen är esketamin.
Varje nässpraybehållare innehåller esketaminhydroklorid motsvarande 28 mg esketamin.

Övriga innehållsämnen är:

Citronsyramonohydrat
Dinatriumedetat
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar
Spravato är en nässpray, lösning. Läkemedlet är en klar, färglös lösning, som tillhandahålls i en nässpraybehållare för engångsbruk.

Spravato är tillgängligt i förpackningsstorlekarna 1, 2, 3 eller 6 nässpraybehållare och som multiförpackningar innehållande 12 (4 förpackningar med 3) eller 24 (8 förpackningar med 3) nässpraybehållare.

Varje nässpraybehållare har förpackats separat i ett förseglat blister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

Tillverkare
Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

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

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

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

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

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
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

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

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

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

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

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

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

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

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

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

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

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 Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Denna bipacksedel ändrades senast.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats: https://www.ema.europa.eu.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Användaranvisning
SPRAVATO
(esketamin)
Nässpraybehållare

28 mg per behållare

Varje nässpraybehållare avger
28 mg esketamin i två sprayningar.

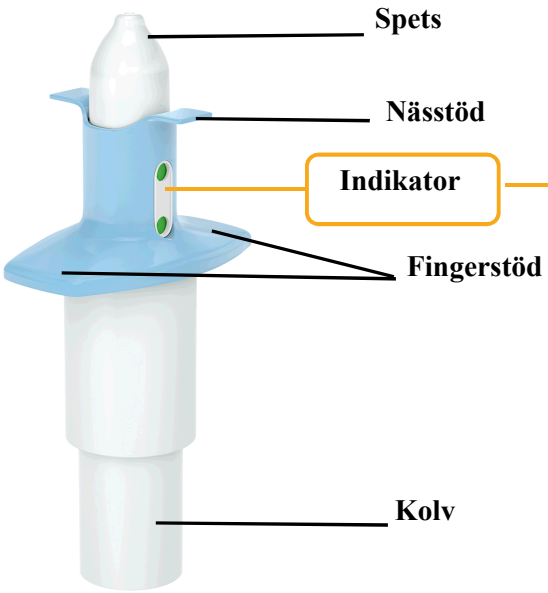
Viktigt

Denna nässpraybehållare är avsedd för administrering av patienten **under vägledning av sjukvårdspersonal**. Läs igenom denna användaranvisning i sin helhet före träning och vägledning till patienten.

Behöver du hjälp?

För ytterligare hjälp eller för att lämna synpunkter, kontakta det lokala ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning. Kontaktinformationen finns i bipacksedeln.

Nässpraybehållare

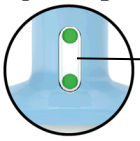


Varje nässpraybehållare avger 28 mg esketamin i två sprayningar.

Indikator

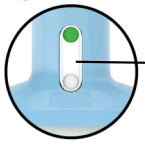
En behållare innehåller 2 sprayningar (1 sprayning för varje näsborre)

2 gröna prickar (0 mg använt)



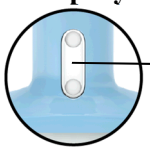
Full behållare

1 grön prick



En sprayning använd

Inga gröna prickar
Två sprayningar (28 mg) använda

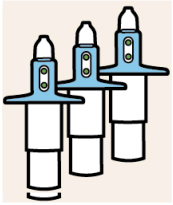


Tom behållare

Steg 1 Förberedelser

Endast före första behållaren:

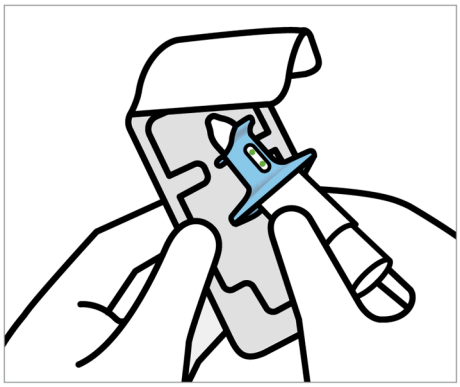
Instruera patienten att snyta sig **endast före första behållaren**.



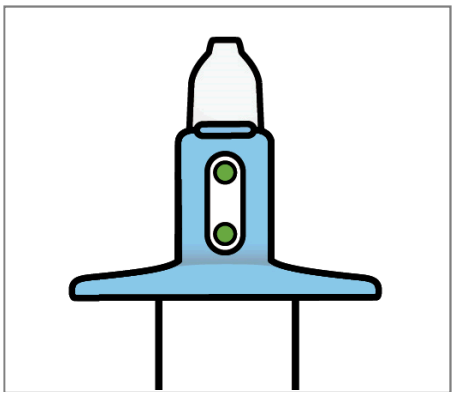
Säkerställ antalet behållare som behövs.

28 mg = 1 behållare
56 mg = 2 behållare
84 mg = 3 behållare

Steg 2 Förbered behållaren

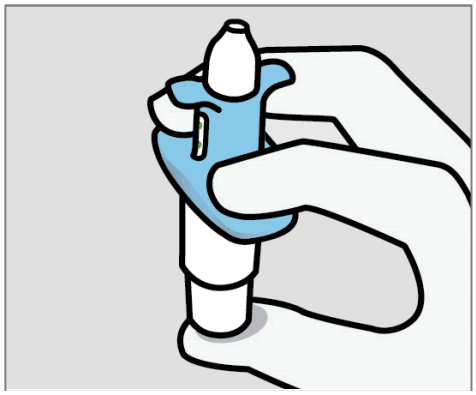


- Kontrollera utgångsdatumet (”EXP”). Om utgångsdatumet har passerats, skaffa en ny behållare.
- Dra av blistret och ta ut behållaren.



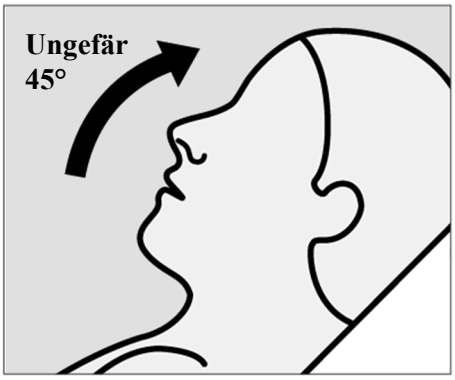
- **Provspraya inte.** Detta leder till förlust av läkemedlet.
- Kontrollera att indikatorn visar **2 gröna prickar**. Om inte, släng behållaren och skaffa en ny.
- Ge behållaren till patienten.

Steg 3 Förbered patienten



Instruera patienten att:

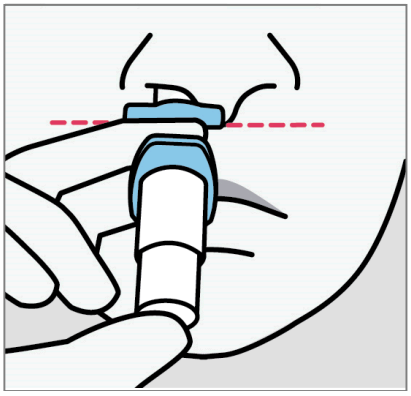
- Hålla behållaren som bilden visar med lätt stöd av tummen mot kolven.
- Tryck **inte** in kolven.



Instruera patienten att:

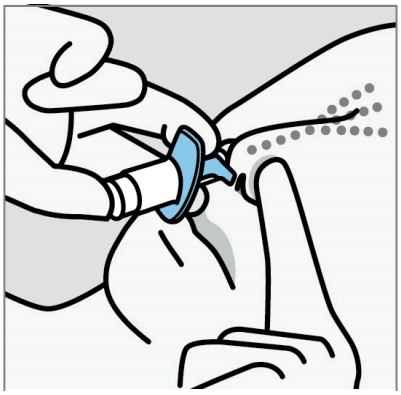
- Luta huvudet bakåt i ungefär **45 graders** vinkel under administreringen för att hålla kvar läkemedlet i näsan.

Steg 4 Patienten sprayar en gång i varje näsborre



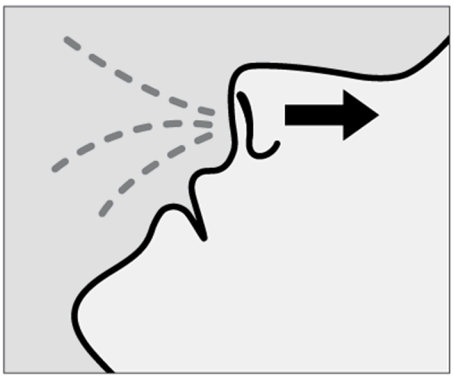
Instruera patienten att:

- Föra spetsen rakt in i **första näsborren**.
- Nässtödet ska nudda **huden mellan näsborrarna**.



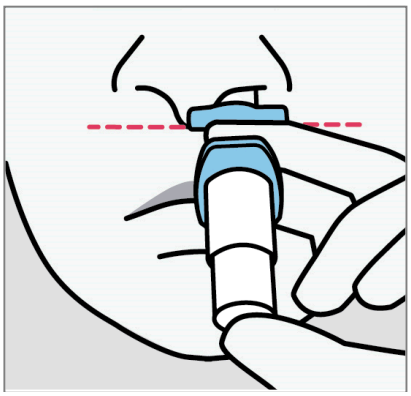
Instruera patienten att:

- Täppa till den andra näsborren.
- **Andas in genom näsan** och samtidigt trycka in kolven hela vägen upp tills den stannar.



Instruera patienten att:

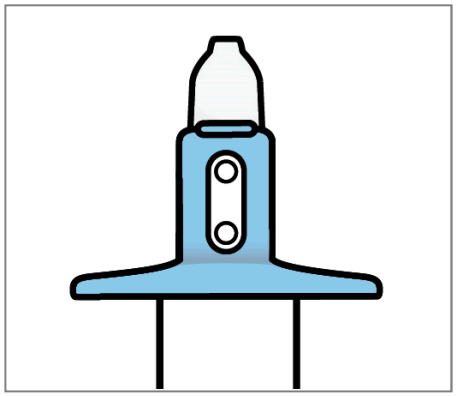
- **Andas försiktigt in** efter sprayningen för att hålla kvar läkemedlet i näsan.



Instruera patienten att:

- Byta hand för att föra in **spetsen** i den **andra näsborren**.
- Upprepa Steg 4 för att avge den andra sprayningen.

Steg 5 Försäkra sig om given dos och vila



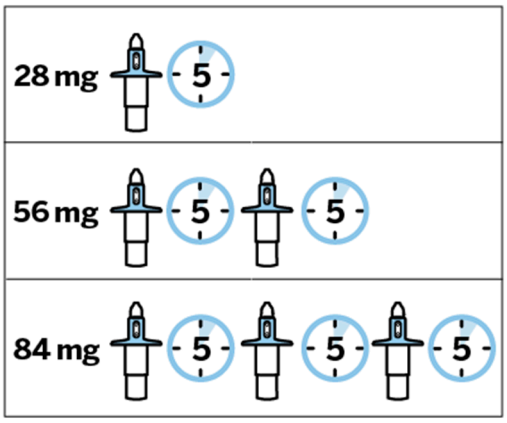
- Ta emot behållaren från patienten.
- Kontrollera att indikatorn **inte visar några gröna prickar**. Om du ser en grön prick, be patienten spraya om i den andra näsborren.
- Kontrollera indikatorn igen för att säkerställa att behållaren är tom.

Instruera patienten att:

- Vila i en bekväm ställning (helst halvt tillbakalutad) i **5 minuter efter varje behållare**.
- Om det rinner från näsan, torka näsan med en servett

  Snyt **inte** näsan.

Nästa behållare (vid behov)



- **Upprepa steg 2–5** om fler än en behållare behövs.

VIKTIGT: Säkerställ att patienten **väntar 5 minuter efter varje behållare** för att låta läkemedlet absorberas.

Kassering

Kassera använda behållare enligt lokala bestämmelser.

Uppdaterad: {månad ÅÅÅÅ}

BILAGA IV

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÄNNANDET (GODKÄNNANDENA) FÖR FÖRSÄLJNING

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för esketamin är PRAC:s slutsatser följande:

Med tanke på tillgängliga data om bradykardi och krampanfall från klinisk(a) studie(r), spontana rapporter, inklusive fall med ett nära tidsmässigt samband, positiv dechallenge och rechallenge och med tanke på en trolig verkningsmekanism, anser PRAC att ett orsakssamband mellan esketamin (nasal) och bradykardi och krampanfall åtminstone är en rimlig möjlighet. PRAC drog slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller esketamin (nasal) ska ändras i enlighet med detta.

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CHMP i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för esketamin anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller esketamin är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ska ändras.