

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Spravato 28 mg næsespray, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver næsesprayanordning indeholder esketaminhydrochlorid svarende til 28 mg esketamin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Næsespray, opløsning.

Klar, farveløs, vandig opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Spravato, i kombination med en SSRI eller SNRI, er indiceret til voksne med behandlingsresistent moderat til svær depression, som ikke har responderet på mindst to forskellige behandlinger med antidepressiva under den igangværende moderate til svære depressionsepisode.

Spravato, administreret samtidigt med oral antidepressiv behandling, er indiceret til voksne med en moderat til svær depressionsepisode, som akut korttidsbehandling, med henblik på hurtig reduktion af depressive symptomer, som efter en klinisk vurdering udgør et akut psykiatrisk tilfælde.

Se pkt. 5.1 for en beskrivelse af de undersøgte populationer.

4.2 Dosering og administration

Beslutningen om at ordinere dette lægemiddel skal afgøres af en psykiater.

Det er beregnet til selvadministration af patienten under direkte supervision af en sundhedsperson.

En behandlingssession består af nasal administration og en observationsperiode efter administrationen. Både administrationen og observationsperioden efter denne skal finde sted i passende kliniske omgivelser.

Vurdering inden behandling

Inden dosering med Spravato skal blodtrykket vurderes.

Hvis blodtrykket er forhøjet ved *baseline*, skal risiciene ved stigninger i blodtrykket på kort sigt overvejes i forhold til fordelene ved behandlingen (se pkt. 4.4). Lægemidlet må ikke administreres, hvis en stigning i blodtryk eller intrakranielt tryk udgør en alvorlig risiko (se pkt. 4.3)

Patienter med klinisk signifikante eller ustabile hjerte-kar- eller respirationssygdomme kræver yderligere forholdsregler. Hos disse patienter skal lægemidlet administreres under forhold, hvor egnet genoplivningsudstyr og sundhedspersoner med uddannelse i hjerte-lungeredning er til rådighed (se pkt. 4.4).

Observation efter administration

Efter dosering med Spravato skal blodtrykket revurderes efter ca. 40 minutter og efterfølgende som det findes klinisk relevant (se pkt. 4.4).

På grund af muligheden for sedation, dissociation og forhøjet blodtryk skal patienterne monitoreres af en sundhedsperson, indtil patienten anses for at være klinisk stabil og parat til at forlade klinikken (se pkt. 4.4).

Dosering

Behandlingsresistent moderat til svær depression

Dosisanbefalingerne til behandlingsresistent moderat til svær depression er vist i tabel 1 og tabel 2 (voksne ≥ 65 år). Det anbefales at fastholde den dosis, som patienten får ved afslutningen af induktionsfasen, i vedligeholdelsesfasen. Dosisjusteringer bør foretages baseret på virkning og tolerabilitet af den tidligere dosis. Under vedligeholdelsesfasen skal doseringen individualiseres til den laveste hyppighed, der kan opretholde remission/respons.

Tabel 1: Anbefalet dosering af Spravato hos voksne < 65 år med behandlingsresistent moderat til svær depression

Induktionsfase	Vedligeholdelsesfase
Uge 1-4: Startdag 1 dosis: 56 mg Efterfølgende doser: 56 mg eller 84 mg to gange om ugen	Uge 5-8: 56 mg eller 84 mg én gang om ugen Fra uge 9: 56 mg eller 84 mg hver anden uge eller én gang ugentligt
Evidensen for terapeutiske fordele skal evalueres ved afslutningen af induktionsfasen for at afgøre behovet for fortsat behandling	Behovet for fortsat behandling skal jævnligt reevalueres.

Tabel 2: Anbefalet dosering af Spravato hos voksne ≥ 65 år med behandlingsresistent moderat til svær depression

Induktionsfase	Vedligeholdelsesfase
Uge 1-4: Startdag 1 dosis: 28 mg Efterfølgende doser: 28 mg, 56 mg eller 84 mg to gange om ugen, alle dosisændringer skal foretages i trin af 28 mg	Uge 5-8: 28 mg, 56 mg eller 84 mg én gang om ugen, alle dosisændringer skal foretages i trin af 28 mg. Fra uge 9: 28 mg, 56 mg eller 84 mg hver anden uge eller én gang ugentligt, alle dosisændringer skal foretages i trin af 28 mg
Evidensen for terapeutiske fordele skal evalueres ved afslutningen af induktionsfasen for at afgøre behovet for fortsat behandling	Behovet for fortsat behandling skal jævnligt reevalueres.

Det anbefales at fortsætte behandlingen i minimum 6 måneder efter forbedring af de depressive symptomer.

Akut korttidsbehandling af akutte psykiatriske tilfælde, der skyldes moderat til svær depression

Den anbefalede dosering til voksne patienter (< 65 år) er 84 mg to gange om ugen i 4 uger. Dosisreduktion til 56 mg skal foretages på baggrund af tolerabilitet. Efter 4 ugers behandling med Spravato skal behandling med orale antidepressiva fortsættes efter klinisk vurdering.

Hos disse patienter skal behandling med Spravato være en del af den samlede plan for klinisk pleje.

Anbefalinger vedrørende føde- og væskeindtagelse før administration

Eftersom nogle patienter kan opleve kvalme og opkastning efter administration af lægemidlet, skal patienterne rådes til ikke at spise mindst 2 timer før administrationen og ikke indtage væske mindst 30 minutter før administrationen (se pkt. 4.8).

Nasalt kortikosteroid eller nasal dekongestant

Patienter, der har behov for nasale kortikosteroider eller nasale dekongestanter på dagen for doseringen, skal rådes til om ikke at tage disse lægemidler indenfor 1 time før administrationen.

Forpassede behandlingssessioner

Patienter, som forpasser en eller flere behandlingssessioner i løbet af de første 4 uger af behandlingen, skal fortsætte med deres aktuelle doseringsplan.

Hos patienter med behandlingsresistent moderat til svær depression, som forpasser en eller flere behandlingssessioner i vedligeholdelsesfasen, og hvis symptomer på depression forværres, skal det efter klinisk vurdering overvejes at returnere til den forrige doseringsplan (se tabel 1 og 2).

Særlige populationer

Ældre (65 år og derover)

Hos ældre patienter er den indledende dosis af Spravato ved behandlingsresistent moderat til svær depression 28 mg esketamin (dag 1, startdosis, se tabel 2 herover). Efterfølgende doser skal øges i trin på 28 mg op til 56 mg eller 84 mg baseret på virkning og tolerabilitet.

Spravato er ikke undersøgt hos ældre patienter som akut korttidsbehandling ved akutte psykiatriske tilfælde, der skyldes moderat til svær depression.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A) eller moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B). Den maksimale dosis på 84 mg bør dog anvendes med forsigtighed til patienter med moderat nedsat leverfunktion.

Spravato er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C). Anvendelse hos denne population frarådes (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til svært nedsat nyrefunktion. Patienter i dialyse er ikke blevet undersøgt.

Pædiatrisk population

Spravatos sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter i alderen 17 år eller yngre er ikke klarlagt. Det er ikke relevant at anvende Spravato til børn under 7 år.

Administration

Dette lægemiddel er kun til nasal anvendelse. Næsesprayanordningen er en engangsanordning, som afgiver i alt 28 mg esketamin i to pust (ét pust i hvert næsebor). For at undgå tab af lægemiddel skal anordningen ikke præaktiveres før brug. Den er beregnet til selvadministration af patienten under direkte supervision af en sundhedsperson under anvendelse af 1 anordning (til en dosis på 28 mg), 2 anordninger (til en dosis på 56 mg) eller 3 anordninger (til en dosis på 84 mg) med en hvileperiode på 5 minutter mellem anvendelsen af hver anordning.

Nysen efter administration

Hvis der opstår nysen umiddelbart efter administration, må der ikke anvendes en erstatningsanordning.

Anvendelse af det samme næsebor til 2 på hinanden følgende pust

Hvis administration foretages i det samme næsebor, må der ikke anvendes en erstatningsanordning.

Seponering af behandlingen kræver ikke nedtrapning. Baseret på data fra kliniske forsøg er risikoen for abstinenssymptomer lav.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof ketamin eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Patienter hos hvem en stigning i blodtryk eller interkranielt tryk udgør en alvorlig risiko (se pkt. 4.8).
 - Patienter med aneurismal karsygdom (herunder i interkranielle kar, kar i thorax eller aorta abdominalis eller perifere arterier).
 - Patienter, der tidligere har haft hjerneblødning.
 - Nylig (inden for 6 uger) kardiovaskulær hændelse, herunder myokardieinfarkt (MI).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Selvmod/selvmodstanker eller klinisk forværring

Esketamins virkning til at forhindre selvmod eller reducere selvmodstanker eller -adfærd er ikke blevet påvist (se pkt. 5.1). Anvendelse af esketamin udelukker ikke behovet for hospitalsindlæggelse, hvis det er klinisk indiceret, heller ikke selv om patienten oplever forbedring efter en indledende dosis af esketamin.

Behandlingen bør ledsages af nøje monitorering af patienterne og særligt patienter i højrisikogruppen, især i starten af behandlingen og ved dosisændringer. Patienten (og patientens omsorgspersoner) skal orienteres om at holde øje med tegn på klinisk forværring, selvmordsadfærd eller selvmodstanker samt usædvanlige ændringer i patientens adfærd og om straks at søge lægehjælp, hvis disse symptomer opstår.

Depression er forbundet med en forøget risiko for selvmodstanker, selvskade og selvmod (selvmordsrelaterede hændelser). Denne risiko varer ved, indtil signifikant remission forekommer, og derfor skal patienterne monitoreres nøje. Det er generel klinisk erfaring, at risikoen for selvmod kan stige i de tidlige stadier af bedring.

Patienter med selvmordsforsøg i anamnesen, og patienter der udviser en høj grad af selvmodstanker før igangsætningen af behandlingen, vides at have større risiko for selvmodstanker og selvmordsforsøg, og skal derfor monitoreres tæt under behandlingen.

Neuropsykiatriske og motoriske forstyrrelser

Det er rapporteret, at esketamin har forårsaget somnolens, sedation, dissociative symptomer, perceptionsforstyrrelser, svimmelhed, vertigo og angstanfald i de kliniske forsøg (se pkt. 4.8). Disse virkninger kan give nedsat opmærksomhed, dømmekraft, tænkeevne, reaktionshastighed og motoriske evner. Under hver enkelt behandlingssession skal patienten monitoreres under supervision af en sundhedsperson for at vurdere, om patienten kan betragtes som stabil i henhold til en klinisk vurdering (se pkt. 4.7).

Respirationsdepression

Der kan forekomme respirationsdepression efter hurtig intravenøs injektion af høje doser esketamin eller ketamin, når disse anvendes til anæstesi. Der er blevet rapporteret om sjældne tilfælde af dyb sedation. Samtidig brug af esketamin og CNS-depressiva kan øge risikoen for sedation (se pkt. 4.5). Under anvendelse efter markedsføringen er der observeret sjældne tilfælde af respirationsdepression. Størstedelen af disse tilfælde er rapporteret ved samtidig brug af CNS-depressiva og/eller hos patienter

med komorbiditeter som fedme, angst og hjerte-kar- eller respirationssygdomme. Disse hændelser var af forbigående karakter og remitterede efter verbal/taktil stimulering eller supplerende ilt. Tæt monitorering for sedation og respiratorisk depression er påkrævet.

Virkning på blodtrykket

Esketamin kan medføre forbigående stigninger i det systoliske og/eller diastoliske blodtryk, som topper cirka 40 minutter efter administration af lægemidlet og varer cirka 1-2 timer (se pkt. 4.8). Der kan opstå en betydelig stigning i blodtrykket efter enhver behandlingssession. Esketamin er kontraindiceret hos patienter, hvor en stigning i blodtrykket eller intrakranielt tryk udgør en alvorlig risiko (se pkt. 4.3). Inden ordination af esketamin, skal patienter med andre kardiovaskulære og cerebrovaskulære lidelser vurderes omhyggeligt for at afgøre, om de potentielle fordele ved esketamin opvejer dets risici.

Hos patienter, hvis blodtryk før administration af dosis vurderes til at være forhøjet (som generel retningslinje: > 140/90 mmHg for patienter < 65 år og > 150/90 mmHg for patienter ≥ 65 år), er det relevant at iværksætte livsstilsændringer og/eller farmakologisk behandling med henblik på at reducere blodtrykket før behandlingen med esketamin. Hvis blodtrykket er forhøjet før behandlingen med esketamin, skal en eventuel beslutning om at udsætte behandlingen tage højde for afvejningen af fordele og risici for den enkelte patient.

Blodtrykket skal monitoreres efter administration af dosis. Blodtrykket skal måles cirka 40 minutter efter doseringen og derefter som det findes klinisk relevant, indtil værdierne falder. Hvis blodtrykket forbliver forhøjet igennem længere tid, skal der straks søges hjælp fra en læge, der har erfaring med blodtryksregulering. Patienter, der oplever tegn på en hypertensiv krise skal øjeblikkeligt henvises til akutbehandling.

Patienter med klinisk signifikante eller ustabile hjerte-kar- eller respirationslidelser

Behandlingen med esketamin bør kun igangsættes hos patienter med klinisk signifikante eller ustabile hjerte-kar- eller respirationssygdomme, hvis fordelene opvejer risikoen. Hos disse patienter skal esketamin administreres under forhold, hvor egnet genoplivningsudstyr og sundhedspersoner med uddannelse i hjerte-lungeredning er til rådighed. Eksempler på lidelser, som skal overvejes inkluderer, men er ikke begrænset til:

- Signifikant lungeinsufficiens, herunder KOL.
- Søvnapnø med sygelig fedme (BMI ≥ 35).
- Patienter med ukontrollerede brady- eller takyarytmier, som fører til hæmodynamisk ustabilitet.
- Patienter med MI i anamnesen skal være klinisk stabile og fri for kardielle symptomer før administration af dosen.
- Hæmodynamisk signifikant hjerteklapsygdom eller hjerteinsufficiens (NYHA-klasse III-IV).

Stofmisbrug, afhængighed, abstinenser

Personer med stofmisbrug eller afhængighed i anamnesen kan have større risiko for misbrug eller forkert brug af esketamin. Den enkelte patients risiko for misbrug eller forkert brug skal vurderes før ordination af esketamin, og patienter, som får esketamin, skal monitoreres for opståen af adfærd eller forhold, der kan tyde på misbrug eller forkert brug herunder medicinsøgende adfærd, mens behandlingen står på.

Afhængighed og tolerans er blevet rapporteret i forbindelse med langvarig brug af ketamin. Hos personer, der har været afhængige af ketamin, er der indberettet abstinenssymptomer som f.eks. trang, angstanfald, rysteture, sveden og palpitationer efter seponering af ketamin.

Ketamin, den racemiske blanding af arketamin og esketamin, er et lægemiddel, der har været nævnt i forbindelse med misbrug. Potentialet for misbrug, forkert brug eller diversion af esketamin er minimalt, da administrationen finder sted under supervision af en sundhedsperson. Spravato indeholder esketamin og kan være genstand for misbrug og diversion.

Andre risikopopulationer

Spravato skal anvendes med forsigtighed hos patienter med følgende sygdomme. Disse patienter skal vurderes omhyggeligt før ordination af Spravato, og behandlingen bør kun igangsættes, hvis fordelene opvejer risiciene:

- Aktuel eller tidligere psykose.
- Aktuel eller tidligere mani eller bipolar lidelse.
- Hyperthyroidisme, som ikke er blevet tilstrækkeligt behandlet.
- Anamnese med hjerneskade, hypertensiv encefalopati, intratekal behandling med ventrikulære shunts eller en hvilken som helst anden tilstand, der er associeret med forhøjet intrakranielt tryk.

Ældre (65 år og derover)

Ældre patienter, der behandles med Spravato, kan have større risiko for at falde, når de mobiliseres, og disse patienter bør derfor monitoreres nøje.

Svært nedsat leverfunktion

Spravato frarådes til patienter med Child-Pugh klasse C (svær) nedsat leverfunktion på grund af den forventede stigning i eksponeringen og manglende klinisk erfaring.

Der er indberettet hepatotoksicitet ved kronisk brug af ketamin, og risikoen for en sådan virkning efter langvarig brug af Spravato kan derfor ikke udelukkes. I et langsigtet klinisk forsøg med patienter, der blev behandlet i en gennemsnitlig samlet eksponeringsvarighed på 42,9 måneder (op til 79 måneder), blev der ikke observeret tegn på hepatotoksicitet.

Urinvejssymptomer

Urinvejs- og blæresymptomer er blevet rapporteret ved brug af Spravato (se pkt. 4.8). Det anbefales at holde øje med urinvejs- og blæresymptomer under behandlingsforløbet og henvise til en relevant læge eller klinik, når symptomerne varer ved.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig brug af Spravato og CNS-depressiva (f.eks. benzodiazepiner, opioider, alkohol) kan øge den sederende virkning, hvilket derfor skal monitoreres nøje.

Blodtrykket skal monitoreres nøje ved brug af Spravato sammen med psykostimulantia (f. eks. amfetamin, methylphenidat, modafinil, armodafinil) eller andre lægemidler, der kan øge blodtrykket (f. eks. xanthinderivater, ergometrin, thyreoideahormoner, vasopressin, eller MAO-hæmmere, som f.eks. tranylcypromin, selegitin, phenelzin).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Spravato frarådes under graviditet og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender kontraception.

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data vedrørende anvendelse af esketamin til gravide kvinder. Dyreforsøg har vist, at ketamin, den racemiske blanding af arketamin og esketamin, inducerer neurotoksicitet i fostre under udvikling (se pkt. 5.3). En tilsvarende risiko for esketamin kan ikke udelukkes.

Hvis en kvinde bliver gravid, mens hun er i behandling med Spravato, skal behandlingen afbrydes, og patienten skal snarest muligt rådgives om den potentielle risiko for fostret og de kliniske/behandlingsmæssige muligheder.

Amning

Det er ukendt, om esketamin udskilles i human mælk. Data fra dyreforsøg viser, at esketamin udskilles i mælk. En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med Spravato seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Dyreforsøg har vist, at esketamin ikke påvirker fertiliteten og reproduktionsevnen negativt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Spravato påvirker i væsentlig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. I kliniske studier er det blevet rapporteret, at Spravato kan medføre somnolens, sedation, dissociative symptomer, perceptionsforstyrrelser, svimmelhed, vertigo og angstanfald (se pkt. 4.8). Før administration af Spravato skal patienten instrueres i ikke at involvere sig i potentielt farlige aktiviteter, der kræver fuld mental årvågenhed og motorisk koordination, som f.eks. at køre bil eller betjene maskiner, indtil næste dag efter en god nats søvn (se pkt. 4.4).

4.8 Bivirkninger

Oversigt over bivirkningsprofilen

De hyppigst observerede bivirkninger hos patienter behandlet med Spravato var svimmelhed (31 %), dissociation (27 %), kvalme (27 %), hovedpine (23 %), somnolens (18 %), dysgeusi (18 %), vertigo (16 %), hypæstesi (11 %), opkastning (11 %) og forhøjet blodtryk (10 %).

Bivirkninger opstillet i tabelform

Bivirkningerne, der er blevet indberettet for esketamin, er anført i tabel 3. Inden for de anførte systemorganklasser er bivirkningerne opført under overskrifter for hyppighed ved brug af følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 3: Liste over bivirkninger

Systemorganklasse	Bivirkning			
	Hyppighed			
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden
Psyriske forstyrrelser	dissociation	angst, euforisk stemning, forvirringstilstand, derealisation, irritabilitet, hallucinationer herunder synshallucinationer, agitation, illusion, panikangst, ændret tidsopfattelse	nedsat psykomotorisk tempo, emotionel belastning, dysfori	

Nervesystemet	svimmelhed, hovedpine, somnolens, dysgeusi, hypæstesi	paræstesi, sedation, tremor, mental svækkelse, letargi, dysartri, opmærksomhedsforstyrrelse	nystagmus, psykomotorisk hyperaktivitet	krampeanfald
Øjne		sløret syn		
Øre og labyrinth	vertigo	tinnitus, hyperakusis		
Hjerte		takykardi	bradykardi	
Vaskulære sygdomme		hypertension	hypotension	
Luftveje, thorax og mediastinum		nasalt ubehag, svælgirritation, orofaryngeale smerter, nasal tørhed herunder nasal skorpedannelse, nasal pruritus		respirations-depression
Mave-tarm-kanalen	kvalme, opkastning	oral hypæstesi, mundtørhed	hypersalivation	
Hud og subkutane væv		hyperhidrose	koldsved	
Nyrer og urinveje		pollaksuri, dysuri, akut vandladningsbehov		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		følelse af at være unormal, følelse af at være beruset, asteni, gråd, følelse af ændret kropstemperatur	gangforstyrrelse	
Undersøgelser	forhøjet blodtryk			

Langtidssikkerhed

Langtidssikkerheden blev evalueret i et åbent fase 3-multicenterforlængelsesstudie (TRD3008) med 1.148 voksne patienter med behandlingsresistent svær depression, hvilket svarer til 3.777 patientårs eksponering. Patienterne blev behandlet med esketamin i en gennemsnitlig samlet eksponeringsvarighed på 42,9 måneder (op til 79 måneder), og 63 % og 28 % af patienterne fik behandling i henholdsvis mindst 3 år og 5 år. Sikkerhedsprofilen for esketamin var i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil, der blev observeret i de pivotale kliniske forsøg. Der blev ikke identificeret nye sikkerhedsmæssige problemstillinger.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Dissociation

Dissociation (27 %) var en af esketamins mest almindelige psykologiske virkninger. Andre relaterede tilstande omfattede derealisation (2,2 %), depersonalisation (2,2 %), illusioner (1,3 %) og forvrænget tidsopfattelse (1,2 %). Disse bivirkninger blev rapporteret som forbigående og selvbegrænsede og optrådte på doseringsdagen. Dissociation blev rapporteret med intensiteten alvorlig i mindre end 4 % af tilfældene på tværs af alle studier. Symptomerne på dissociation remitterede typisk inden for 1,5 time efter doseringen, og sværhedsgraden viste en nedadgående tendens over tid med gentagne behandlinger.

Sedation/somnolens/respirationsdepression

I kliniske forsøg var bivirkninger i form af sedation (9,3 %) og somnolens (18,2 %) primært milde eller moderate i sværhedsgrad, de opstod på dagen for doseringen og remitterede spontant samme dag. Sedative virkninger gik typisk i sig selv igen inden for 1,5 time efter doseringen. Forekomsten af somnolens var relativt stabil over tid under langtidsbehandling. I de tilfælde, hvor der opstod sedation, blev der ikke observeret tegn på åndedrætsbesvær, og de hæmodynamiske parametre (herunder vitale tegn og iltmætning) forblev inden for normalområderne. Under anvendelse efter markedsføringen er der observeret sjældne tilfælde af respirationsdepression (se pkt. 4.4).

Blodtryksændringer

I kliniske forsøg med behandlingsresistent moderat til svær depression var stigninger i systolisk og diastolisk blodtryk (SBT og DBT) over tid omkring 7 til 9 mmHg for SBT og 4 til 6 mmHg for DBT 40 minutter efter dosering og 2 til 5 mmHg for SBT og 1 til 3 mmHg for DBT 1,5 time efter dosering hos patienter, der fik Spravato plus orale antidepressiva (se pkt. 4.4). Hyppigheden af markant abnorme blodtryksstigninger for SBT (stigning på ≥ 40 mmHg) spændte fra 8 % (< 65 år) til 17 % (≥ 65 år) og for DBT (stigning på ≥ 25 mmHg) spændte fra 13 % (< 65 år) til 14 % (≥ 65 år) hos patienter som fik esketamin samt oralt antidepressivum. Forekomsten af stigningen i SBT (≥ 180 mmHg) var 3 %, og DBT (≥ 110 mmHg) var 4 %.

Kognitive og hukommelsesrelaterede forstyrrelser

Kognitive og hukommelsesrelaterede forstyrrelser er blevet rapporteret i forbindelse med langvarig brug eller misbrug af ketamin. Disse virkninger øgedes ikke over tid og remitterede efter seponering af ketamin. I langvarige kliniske forsøg, herunder et klinisk forsøg med patienter behandlet i en gennemsnitlig samlet eksponeringsvarighed på 42,9 måneder (op til 79 måneder), blev virkningen af esketamin næsespray på den kognitive funktion evalueret over tid, og funktionen forblev stabil.

Urinvejssymptomer

Der er blevet rapporteret om tilfælde af interstitiel cystitis i forbindelse med daglig og langvarig brug af ketamin ved høje doser. I kliniske studier med esketamin var der ingen tilfælde af interstitiel cystitis, men der blev dog observeret en højere forekomst af nedre urinvejssymptomer (pollaksuri, dysuri, akut vandladningsbehov, nykturi og cystitis) hos esketamin-behandlede patienter sammenlignet med placebo-behandlede patienter. I et langsigtet klinisk forsøg med patienter, der blev behandlet i en gennemsnitlig samlet eksponeringsvarighed på 42,9 måneder (op til 79 måneder), blev der ikke observeret tilfælde af interstitiel cystitis.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Produktets design, samt det at administrationen finder sted under supervision af en sundhedsperson, minimerer muligheden for, at patienten overdoserer Spravato (se pkt. 4.2).

Symptomer

Den maksimale enkeltdosis af esketamin næsespray, der er blevet testet hos raske frivillige, var 112 mg som ikke viste nogen tegn på toksicitet og/eller negative kliniske resultater. Sammenlignet med den anbefalede dosis var bivirkningerne i forbindelse med dosen på 112 mg esketamin næsespray

dog hyppigere, herunder svimmelhed, hyperhidrose, somnolens, hypoæstesi, unormal følelse, kvalme og opkastning.

Livstruende symptomer må forventes baseret på erfaringen med ketamin givet i en dosis på 25 gange den normale i forbindelse med anæstesi. De kliniske symptomer beskrives som kramper, hjertearytmier og respirationsstop. Det er ikke sandsynligt, at nasal administration af en sammenlignelig supratherapeutisk dosis af esketamin vil kunne forekomme.

Behandling

Der findes intet specifikt antidot mod overdosering med esketamin. I tilfælde af overdosering skal der tages hensyn til muligheden for, at der er flere lægemidler involveret. Behandling af overdosering med Spravato bør omfatte behandling af de kliniske symptomer og relevant monitorering. Tæt observation og monitorering skal fortsætte, indtil patienten er kommet sig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation:Psykoanaleptika, andre antidepressiva, ATC-kode: N06AX27.

Virkningsmekanisme

Esketamin er S-enantiomer af racemisk ketamin. Det er en ikke-selektiv, ikke-kompetitiv antagonist mod N-methyl-D-aspartat (NMDA) receptoren, en ionotrop glutamatreceptor. Den antagonistiske virkning på NMDA-receptoren gør, at esketamin fremkalder en forbigående stigning i frigivelsen af glutamat, hvilket fører til stigninger i stimuleringen af α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsyrereceptoren (AMPA) og efterfølgende til stigninger i neurotropisk signalering, hvilket kan bidrage til genoprettelsen af den synaptiske funktion i disse områder af hjernen, der er involveret i reguleringen af humør og emotionel adfærd. Genetableringen af dopaminerg neurotransmission i de områder af hjernen, der er involveret i belønning og motivation og nedsat stimulering af de områder i hjernen, der er involveret i anhedoni, bidrager muligvis til det hurtige respons.

Farmakodynamisk virkning

Potentiale for misbrug

I et studie af misbrugspotentialet udført hos flerstofs-fritidsmisbrugere (N = 41) fremkaldte enkelte doser af esketamin næsespray (84 mg og 112 mg) og det positive kontrollægemiddel, intravenøst ketamin (0,5 mg/kg infunderet over 40 minutter), signifikant højere scores end placebo på subjektiv vurdering af "drug liking" og andre mål for subjektive stofvirkninger.

Klinisk virkning og sikkerhed

Esketamin næsesprays virkning og sikkerhed blev undersøgt i fem kliniske fase 3-studier (TRD3001, TRD3002, TRD3003, TRD3004 og TRD3005) hos voksne patienter (18 til 86 år) med behandlingsresistent depression (BRD), som opfyldte DSM-5-kriterierne for moderat til svær depression, og som ikke havde responderet på behandling med mindst to orale antidepressiva (AD'er) med passende dosering og varighed under den igangværende svære depressionsepisode. 1.833 voksne patienter blev rekrutteret, hvoraf 1.601 patienter blev eksponeret for esketamin. Endvidere blev 202 patienter randomiseret (122 patienter fik esketamin) i fase 2-studiet TRD2005 i Japan, 252 patienter blev randomiseret (126 patienter fik esketamin) i fase 3-studiet TRD3006 primært i Kina, og 676 patienter blev randomiseret (334 patienter fik esketamin) i fase 3-studiet TRD3013.

Virkning og sikkerhed af esketamin næsespray blev undersøgt i to kliniske fase 3-studier hos voksne patienter (18 til 64 år) med moderat til svær depression (total MADRS-score > 28), som svarede

bekræftende på Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) spørgsmål B3 ("Haft tanker [selv kortvarigt] om at påføre dig selv skade, med i det mindste nogen hensigt eller viden om, at du kunne dø af det, eller haft tanker om selvmord [dvs. at slå dig selv ihjel]?") og B10 ("Hensigt om at handle på tanker om at slå dig selv ihjel inden for de seneste 24 timer?"). 456 voksne patienter blev rekrutteret, hvoraf 227 patienter blev eksponeret for Spravato.

Behandlingsresistent depression – korttidsstudier

Esketamin blev evalueret i tre randomiserede, dobbeltblinde, aktiv-kontrollerede fase 3 korttidsstudier (4 uger) hos patienter med BRD. Studierne TRANSFORM-1 (TRD3001) og TRANSFORM-2 (TRD3002) blev udført hos voksne (18 til < 65 år), og studiet TRANSFORM-3 (TRD3005) blev udført hos voksne ≥ 65 år. Patienterne i TRD3001 og TRD3002 påbegyndte behandling med esketamin 56 mg plus et nyligt initieret dagligt oralt AD eller et nyligt initieret dagligt oralt AD plus placebo næsespray på dag 1. Esketamindoserne blev derefter fastholdt på 56 mg eller titreret til 84 mg eller matchende placebo næsespray administreret to gange om ugen i en 4 uger lang dobbeltblind induktionsfase. Esketamindoserne på 56 mg eller 84 mg var faste i studiet TRD3001 og fleksible i studiet TRD3002. I studiet TRD3005 påbegyndte patienterne (≥ 65 år) behandling med esketamin 28 mg plus et nyligt initieret dagligt oralt AD eller et nyligt initieret dagligt oralt AD plus placebo næsespray (dag 1). Esketamindoserne blev titreret til 56 mg eller 84 mg eller matchende placebo næsespray administreret to gange om ugen i en 4 uger lang dobbeltblind induktionsfase. I studierne med fleksible doser (TRD3002 og TRD3005) var optitreringen af esketamindosis baseret på en klinisk vurdering, og dosis kunne nedtitreres baseret på tolerabilitet. Et nyligt initieret ikke-blindet oralt AD (SNRI: duloxetin, venlafaxin retard, SSRI: escitalopram, sertralin) blev initieret på dag 1 i alle studier. Valget af det nyligt initierede orale AD blev foretaget af investigator baseret på patientens tidligere behandlingshistorik. I alle korttidsstudierne var det primær virkningsendepunkt ændring i samlet MADRS-score fra *baseline* til dag 28.

De demografiske oplysninger og sygdomskaraktistika ved *baseline* for patienterne i TRD3002, TRD3001 og TRD3005 er vist i tabel 4.

Tabel 4: Demografiske oplysninger ved *baseline* for TRD3002, TRD3001 og TRD3005 (fulde analysesæt)

	Studie TRD3002 (N = 223)	Studie TRD3001 (N = 342)	Studie TRD3005 (N = 137)
Alder, år			
Median (interval)	47,0 (19; 64)	47,0 (18; 64)	69,0 (65; 86)
Køn, n (%)			
Mand	85 (38,1 %)	101 (29,5 %)	52 (38,0 %)
Kvinde	138 (61,9 %)	241 (70,5 %)	85 (62,0 %)
Race, n (%)			
Kaukasier	208 (93,3 %)	262 (76,6 %)	130 (94,9 %)
Sort eller afrikansk amerikaner	11 (4,9 %)	19 (5,6 %)	--
Tidligere orale antidepressiva med manglende respons (dvs. antidepressiva med udebleven virkning)			
Antal specifikke antidepressiva, n (%)			
2	136 (61,0 %)	167 (48,8 %)	68 (49,6 %)
3 eller flere	82 (36,8 %)	167 (48,8 %)	58 (42,3 %)
Nyligt initieret antidepressivt lægemiddel initieret ved randomisering, n (%)			
SNRI	152 (68,2 %)	196 (57,3 %)	61 (44,5 %)
SSRI	71 (31,8 %)	146 (42,7 %)	76 (55,5 %)
Trukket ud af studiet (uanset årsag) n/N (%)	30/227 (13,2 %)	31/346 (9,0 %)	16/138 (11,6 %)

I studiet TRD3002 med fleksibel dosis var 67 % af de patienter, der var blevet randomiseret til esketamin, på 84 mg på dag 28. I studiet TRD3002 udviste esketamin plus et nyligt initieret oralt AD klinisk relevant og statistisk superioritet sammenlignet med et nyligt initieret oralt AD (SNRI: duloxetin, venlafaxin retard, SSRI: escitalopram, sertralin) plus placebo næsespray (tabel 5), og der blev observeret symptomreduktion så tidligt som 24 timer efter doseringen.

I studie TRD3001 blev der observeret en klinisk relevant behandlingseffekt på den samlede MADRS-score fra *baseline* ved afslutningen af den 4 uger lange induktionsfase til fordel for esketamin plus nyligt initieret oralt AD sammenlignet med et nyligt initieret oralt AD (SNRI: duloxetin, venlafaxin retard, SSRI: escitalopram, sertralin) plus placebo næsespray (tabel 5). I studie TRD3001 var behandlingseffekten for esketamin 84 mg plus oralt AD sammenlignet med oralt AD plus placebo ikke statistisk signifikant.

I studie TRD3005 var 64 % af de patienter, der var blevet randomiseret til esketamin, ved dag 28 på 84 mg, 25 % på 56 mg og 10 % på 28 mg. I studiet TRD3005 blev der observeret en klinisk relevant, men ikke statistisk signifikant, behandlingseffekt på den samlede MADRS-score fra *baseline* ved afslutningen af den 4 uger lange induktionsfase til fordel for esketamin plus nyligt initieret oralt AD sammenlignet med et nyligt initieret oralt AD (SNRI: duloxetin, venlafaxin retard, SSRI: escitalopram, sertralin) plus placebo næsespray (tabel 5). Undergruppeanalyser tyder på en begrænset virkning hos populationen på over 75 år.

Tabel 5: Primære virkningsresultater for ændring i samlet MADRS-score i de 4 uger lange kliniske forsøg (ANCOVA BOCF*)

Studienr.	Behandlingsgruppe [§]	Antal patienter	Gennemsnitlig score ved <i>baseline</i> (SD)	LS mean ændring fra <i>baseline</i> til slutningen af uge 4 (SE)	LS mean forskel (95 % CI) [†]
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 + placebo næsespray	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 + placebo næsespray	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 + placebo næsespray	65	34,8 (6,4)	-6,8 (1,7)	

SD = standardafvigelse; SE = standardfejl; LS Mean = *least-squares mean* (mindste kvadraters gennemsnit);

CI = konfidensinterval; AD = antidepressivum

* ANCOVA-analyse med *Baseline Observation Carried Forward*, som betyder, at det for en patient, som seponerer behandlingen, antages, at depressionsniveauet vender tilbage til *baseline*-niveau (dvs. at depressionsniveauet er det samme som inden påbegyndelse af behandlingen)

[§] Nasalt administreret esketamin eller placebo; oralt AD = et nyligt initieret AD (SNRI: duloxetin, venlafaxin retard, SSRI: escitalopram, sertralin)

[†] Forskel (Spravato + oralt AD minus oralt AD + placebo næsespray) i *least-squares mean* ændring fra *baseline*

[‡] Behandlingsgruppe som var statistisk signifikant overlegen i forhold til oralt AD + placebo næsespray

[#] Objektivt median estimat (dvs. vægtet kombination af *LS means* af forskellen fra oralt AD + placebo næsespray), og 95 % fleksibelt konfidensinterval

Respons- og remissionsprocenter

Respons blev defineret som ≥ 50 % reduktion i den samlede MADRS-score fra *baseline* i induktionsfasen. Baseret på reduktionen i den samlede MADRS-score fra *baseline* var andelen af patienter i studierne TRD3001, TRD3002 og TRD3005, som udviste respons på behandling med esketamin plus oralt AD, større end for oralt AD plus placebo næsespray gennem hele den 4 uger lange dobbeltblinde induktionsfase (tabel 6).

Remission blev defineret som en samlet MADRS-score ≤ 12 . I alle tre studier var andelen af patienter i remission ved afslutningen af den 4 uger lange induktionsfase større for de patienter, der blev behandlet med esketamin plus oralt AD end for dem, der fik oralt AD plus placebo næsespray (tabel 6).

Tabel 6: Respons- og remissionsprocenter i 4-uger lange kliniske forsøg baseret på BOCF*-data

Studienr.	Behandlings- gruppe [§]	Antal patienter (%)					
		Responsprocent [†]					Remissions- procent [‡]
		24 timer	Uge 1	Uge 2	Uge 3	Uge 4	Uge 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 næsespray	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 næsespray	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	IT	4 (5,6 %)	4 (5,6 %)	9 (12,5 %)	17 (23,6 %)	11 (15,3 %)
	Oralt AD + placebo næsespray	IT	3 (4,6 %)	8 (12,3 %)	8 (12,3 %)	8 (12,3 %)	4 (6,2 %)

AD = antidepressivum; IT = ikke tilgængelig

* *Baseline Observation Carried Forward*, som betyder, at det for en patient, som seponerer behandlingen, antages, at depressionsniveauet vender tilbage til *baseline*-niveau (dvs. at depressionsniveauet er det samme som inden påbegyndelse af behandlingen)

§ Nasalt administreret Spravato eller placebo; oralt AD = et nyligt initieret AD (SNRI: duloxetin, venlafaxin retard, SSRI: escitalopram, sertralin)

† Respons blev defineret som ≥ 50 % reduktion i den samlede MADRS-score fra *baseline*

‡ Remission blev defineret som en samlet MADRS-score ≤ 12

Første dosis var Spravato 56 mg + oralt AD

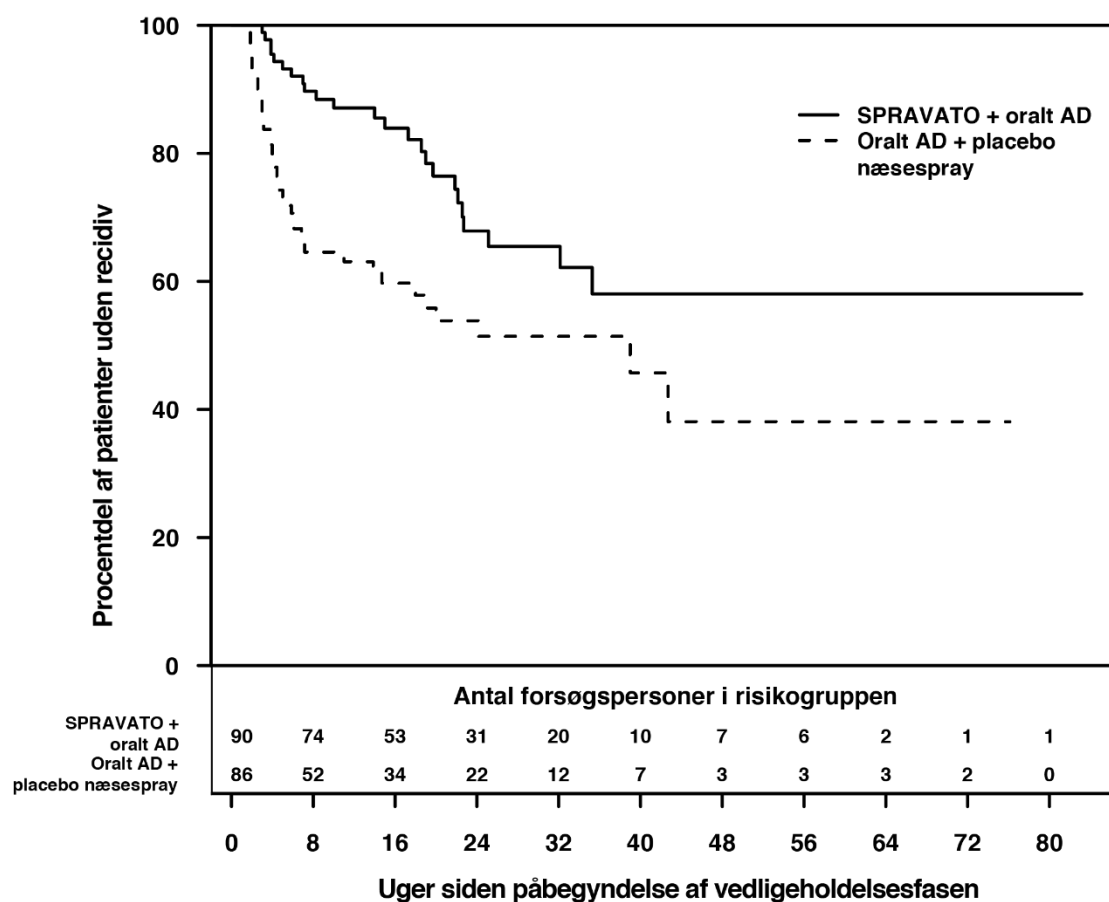
Recidivprofylaksestudie

Opretholdelsen af den antidepressive virkning blev påvist i et recidivprofylakseforsøg. Studiet SUSTAIN-1 (TRD3003) var et langtids-, randomiseret, dobbeltblindt, parallelgruppe, aktiv-kontrolleret, multicenterstudie til undersøgelse af recidivprofylakse. Det primære resultatmål til vurdering af forebyggelsen af depressive tilbagefald blev målt som tid til tilbagefald. I alt blev der rekrutteret 705 patienter: 437 blev rekrutteret direkte, 150 blev overført fra TRD3001 og 118 blev overført fra TRD3002. De patienter, der blev rekrutteret direkte, fik esketamin (56 mg eller 84 mg to gange ugentligt) plus oralt AD i en 4 uger lang ublindt induktionsfase. Ved afslutningen af den ublindede induktionsfase var 52 % af patienterne i remission (samlet MADRS-score ≤ 12), og 66 % af patienterne responderede (≥ 50 % forbedring i samlet MADRS-score). De patienter, som responderede (455), fortsatte behandlingen med esketamin plus oralt AD i en 12 uger lang optimeringsfase. Efter induktionsfasen fik patienterne esketamin en gang ugentligt i 4 uger, og med start i uge 8 blev der anvendt en algoritme (baseret på MADRS) til at bestemme doseringshyppigheden. Patienter i remission (dvs. med en samlet MADRS-score ≤ 12) fik en dosis hver anden uge, men hvis den samlede MADRS-score steg til > 12 , blev hyppigheden øget til ugentlig dosering i de næste 4 uger, med det mål at fastholde patienten på den laveste doseringshyppighed, der var i stand til at opretholde respons/remission. Ved afslutningen af den 16 uger lange behandlingsperiode blev de patienter, der var i stabil remission (N = 176), eller som havde stabilt respons (N = 121), randomiseret til at fortsætte med esketamin eller stoppe esketamin og skifte til placebo næsespray. Stabil remission blev defineret som en samlet MADRS-score ≤ 12 i mindst 3 af de sidste 4 uger af optimeringsfasen, og stabilt respons blev defineret som ≥ 50 % reduktion i den samlede MADRS-score fra *baseline* i de sidste 2 uger af optimeringsfasen, men uden stabil remission.

Stabil remission

Patienter i stabil remission, som fortsatte behandlingen med esketamin plus oralt AD, oplevede en statistisk signifikant længere tid til tilbagefald af depressive symptomer end de patienter, der var på et nyligt initieret oralt AD (SNRI: duloxetin, venlafaxin retard, SSRI: escitalopram, sertralin) plus placebo næsespray (figur 1). tilbagefald blev defineret som en samlet MADRS-score ≥ 22 i 2 på hinanden følgende uger eller hospitalsindlæggelse på grund af forværring af depressionen eller andre klinisk relevante hændelser, der kan indikere tilbagefald. Den gennemsnitlige tid til tilbagefald for gruppen med et nyligt initieret oralt AD (SNRI: duloxetin, venlafaxin retard, SSRI: escitalopram, sertralin) plus placebo næsespray var 273 dage, mens dette gennemsnit ikke kunne estimeres for esketamin plus oralt AD, da denne gruppe aldrig nåede en tilbagefaldsprocent på 50.

Figur 1: Tid til recidiv hos patienter i stabil remission i studiet TRD3003 (fuldt analysesæt)

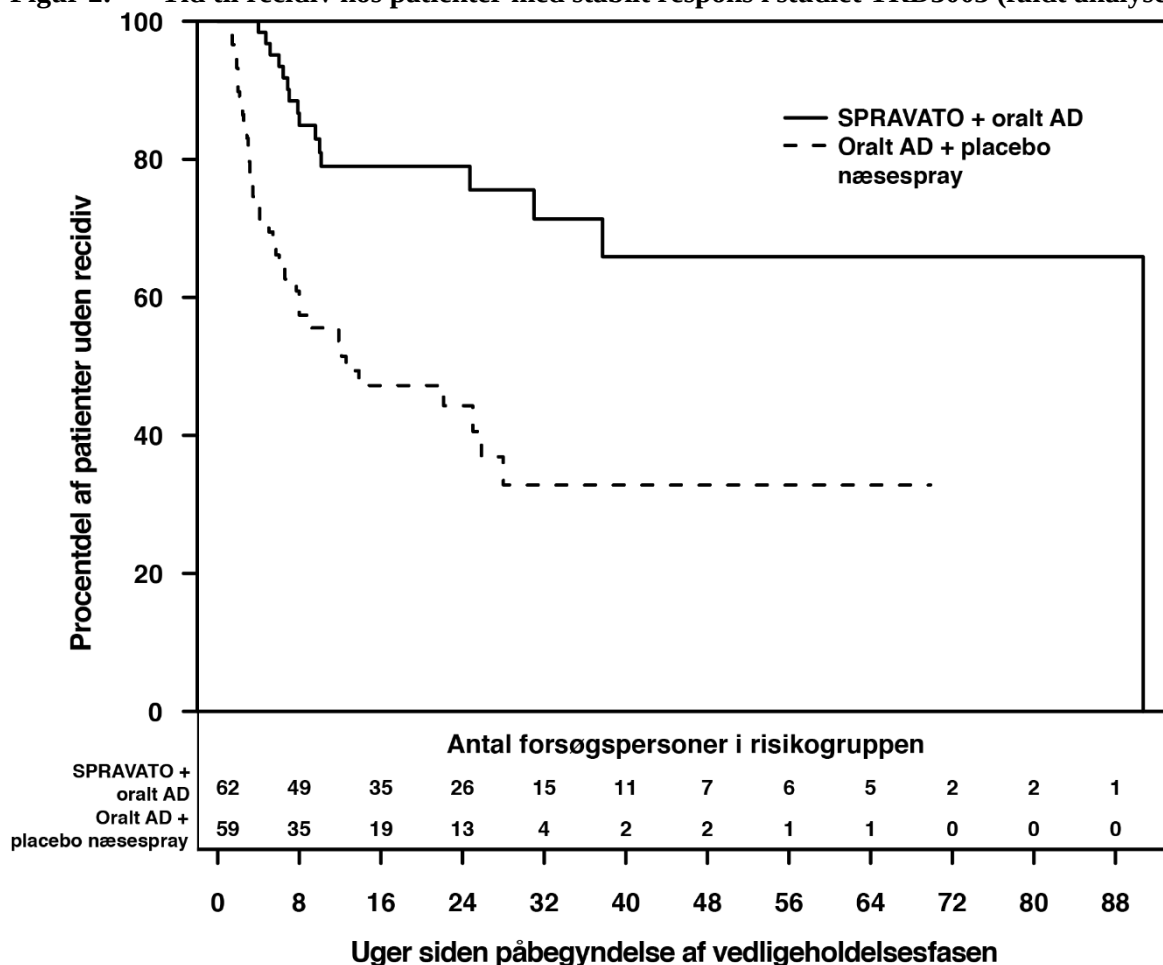


For patienter i stabil remission var tilbagefaldsprocenten baseret på Kaplan-Meier-estimer under den 12 og 24 uger lange dobbeltblinde opfølgningsperiode henholdsvis 13 % og 32 % for esketamin og 37 % og 46 % for placebo næsespray.

Stabilt respons

Virkningsresultaterne var også konsistente for patienter med stabilt respons, som fortsatte behandlingen med esketamin plus oralt AD. Patienterne oplevede en statistisk signifikant længere tid til tilbagefald af depressive symptomer end de patienter, der var på et nyligt initieret oralt AD (SNRI: duloxetin, venlafaxin retard, SSRI: escitalopram, sertralin) plus placebo næsespray (figur 2). Den gennemsnitlige tid til recidiv for gruppen med et nyligt initieret oralt AD (SNRI: duloxetin, venlafaxin retard, SSRI: escitalopram, sertralin) plus placebo næsespray (88 dage) var kortere sammenlignet med gruppen, der fik esketamin plus oralt AD (635 dage).

Figur 2: Tid til recidiv hos patienter med stabilt respons i studiet TRD3003 (fuldt analysesæt)



For patienter med stabilt respons var recidivprocenten baseret på Kaplan-Meier-estimer under den 12 og 24 uger lange dobbeltblinde opfølgningsperiode henholdsvis 21 % og 21 % for esketamin og 47 % og 56 % for placebo næsespray.

Rekrutteringen til TRD3003 strakte sig over cirka 2 år. Vedligeholdelsesfasen var af varierende varighed og fortsatte, indtil den enkelte patient oplevede tilbagefald af depressive symptomer eller standsede behandlingen af andre årsager, eller studiet blev afsluttet, fordi det krævede antal tilbagefaldshændelser blev nået. Tallene for eksponering blev påvirkedes af, at studiet blev afbrudt ved et på forhånd bestemt antal tilbagefald baseret på interimanalysen. Efter de indledende 16 ugers behandling med esketamin plus oralt AD var den gennemsnitlige varighed af eksponeringen for esketamin i vedligeholdelsesfasen 4,2 måneder (Interval: 1 dag til 21,2 måneder) hos Spravato-behandlede patienter (stabil remission og stabilt respons). I dette studie fik 31,6 % af patienterne esketamin i mere end 6 måneder, og 7,9 % af patienterne fik esketamin i mere end 1 år i vedligeholdelsesfasen.

Doseringshyppighed

Doseringshyppigheden, der blev anvendt størstedelen af tiden under vedligeholdelsesfasen, er vist i tabel 7. Af de patienter, der blev randomiseret til Spravato, fik 60 % dosen på 84 mg og 40 % fik dosen på 56 mg.

Tabel 7: Doseringshyppighed anvendt størstedelen af tiden i vedligeholdelsesfasen (studiet TRD3003)

	Stabil remission		Stabile respondere	
	Spravato + oralt AD (N = 90)	Oralt AD + placebo næsespray (N = 86)	Spravato + oralt AD (N = 62)	Oralt AD + placebo næsespray (N = 59)
Overvejende doseringshyppighed				
Ugentligt	21 (23,3 %)	27 (31,4 %)	34 (54,8 %)	36 (61,0 %)
Hver anden uge	62 (68,9 %)	48 (55,8 %)	21 (33,9 %)	19 (32,2 %)
Ugentligt eller hver anden uge	7 (7,8 %)	11 (12,8 %)	7 (11,3 %)	4 (6,8 %)

Studie TRD3013 (ESCAPE-TRD)

Spravatos virkning blev evalueret i et langsigtet, randomiseret, åbent, bedømmerblindet, aktiv-kontrolleret studie (TRD3013), hvor esketamin blev sammenlignet med quetiapin depot (XR, *extended release*) hos 676 voksne patienter (18-74 år) med TRD, som fortsatte med at tage deres nuværende orale AD (en SSRI eller SNRI). Patienterne blev behandlet med en fleksibel dosis esketamin (28, 56 eller 84 mg) eller quetiapin XR i overensstemmelse med doseringsanbefalingerne i de produktresuméer, der var i brug på tidspunktet for studiets start.

Det primære virkningsendemål var remission (total MADRS-score ≤ 10) i uge 8, og det vigtigste sekundære virkningsendemål var at forblive recidivfri til uge 32 efter remission i uge 8. Recidiv blev defineret som en total MADRS-score ≥ 22 i 2 på hinanden følgende uger eller hospitalsindlæggelse som følge af forværret depression eller enhver anden klinisk relevant hændelse, der er tegn på recidiv.

Demografiske og sygdomskaraktistika ved *baseline* var ens mellem patientgruppen, der fik esketamin plus oralt AD og quetiapin XR plus oralt AD. Den gennemsnitlige (SD) totale MADRS-score ved *baseline* var 31,4 (6,06) for esketamin plus oralt AD-gruppen og 31,0 (5,83) for quetiapin XR plus oralt AD-gruppen.

Esketamin plus oralt AD viste klinisk relevant og statistisk superioritet sammenlignet med quetiapin XR plus oralt AD for både det primære (tabel 8) og det vigtigste sekundære (tabel 9) virkningsendemål.

Tabel 8: Primære virkningsresultater for studie TRD3013^a

Behandlingsgruppe	Spravato + oralt AD	Quetiapin XR + oralt AD
Antal patienter i remission i uge 8	91/336 (27,1 %)	60/340 (17,6 %)
Justeret risikoforskel i procent (95 % CI) ^b	9,5 (3,3; 15,8)	—
P-værdi ^c	P = 0,003	—

CI = konfidensinterval; AD = antidepressivum; XR = *extended release* (depot)

^a En patient, som afbrød studieinterventionen før uge 8, blev betragtet som et negativt resultat (dvs. non-remission). For patienter, for hvem der ikke var et MADRS-resultat tilgængeligt ved besøget i uge 8, men som ikke afbrød studieinterventionen eller trak sig ud af studiet før uge 8, blev LOCF af MADRS anvendt.

^b Mantel-Haenszel-estimat af risikoforskellen, stratificeret efter aldersgrupper (18-64; ≥ 65), og det samlede antal behandlingssvigt er anvendt. Denne estimerede forskel peger på en fordel for esketamin.

^c Cochran-Mantel-Haenszel-test (CMH), justeret for aldersgrupper (18-64; ≥ 65) og det samlede antal behandlingssvigt.

Tabel 9: Vigtigste sekundære virkningsresultater for studie TRD3013^a

Behandlingsgruppe	Spravato + oralt AD	Quetiapin XR + oralt AD
Antal patienter i remission i uge 8 og recidivfri i uge 32	73/336 (21,7 %)	48/340 (14,1 %)

Justeret risikoforskel i procent (95 % CI) ^b	7,7 (2,0, 13,5)	–
P-værdi ^c	P = 0,008	–

CI = konfidensinterval; AD = antidepressivum; XR = *extended release* (depot)

^a En patient, som afbrød studieinterventionen, blev betragtet som et negativt resultat. For patienter, for hvem der ikke var et MADRS-resultat tilgængeligt ved besøget i uge 8, men som ikke afbrød studieinterventionen eller trak sig ud af studiet før uge 8, blev LOCF af MADRS anvendt.

^b Mantel-Haenszel-estimat af risikoforskellen, stratificeret efter aldersgrupper (18-64; ≥ 65), og det samlede antal behandlingssvigt er anvendt. Denne estimerede forskel peger på en fordel for esketamin.

^c Cochran-Mantel-Haenszel-test (CMH), justeret for aldersgrupper (18-64; ≥ 65) og det samlede antal behandlingssvigt.

Seponering af behandlingen i løbet af den 32 uger lange behandlingsperiode som følge af bivirkninger, utilstrækkelig virkning og generelle årsager var henholdsvis 4,2 %, 8,3 % og 23,2 % for patienter i esketamin plus oralt AD-gruppen og henholdsvis 11,5 %, 15,0 % og 40,3 % for patienter i quetiapin XR plus oralt AD-gruppen.

Behandlingsresistent depression – Korttidsstudie hos japanske patienter

Spravatos virkning blev desuden evalueret i et randomiseret, dobbeltblindt, aktiv-kontrolleret korttidsstudie (4 uger) (TRD2005) hos 202 voksne japanske patienter med BRD. Patienterne modtog 4 ugers induktionsbehandling med en fast dosis esketamin på 28 mg, 56 mg, 84 mg eller placebo næsespray som tillæg til fortsat behandling med igangværende oralt AD. Det primære virkningsendemål var ændring i total MADRS-score fra *baseline* til dag 28. Demografi og sygdomskaraktistika ved *baseline* var ens mellem patientgruppen, der fik esketamin plus AD, og patientgruppen, der fik placebo næsespray plus AD.

I studie TRD2005 blev der ikke observeret nogen statistisk signifikant forskel i ændring i total MADRS-score fra *baseline* ved afslutningen af 4-ugers induktionsfasen for nogen af doseringerne af esketamin plus oralt AD sammenlignet med oralt AD plus placebo næsespray (tabel 10).

Tabel 10: Primære virkningsresultater for ændring i total MADRS-score i 4-ugers studiet TRD2005 hos japanske patienter (MMRM)

Behandlingsgruppe	Antal patienter	Gennemsnitlig <i>baselinescore</i> (SD)	LS <i>mean</i> ændring fra <i>baseline</i> til slutningen af uge 4 (SE)	LS <i>mean</i> forskel (90 % CI) ^{†,#}
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 + placebo næsespray	80	37,7 (5,7)	-14,6 (1,3)	

SD = standardafvigelse; SE = standardfej; LS *mean* = *least-squares mean* (mindste kvadraters gennemsnit);

CI = konfidensinterval; AD = antidepressivum.

[†] Forskel (Spravato + oralt AD minus Oralt AD + placebo næsespray) i LS *mean* ændring fra *baseline*.

[#] Konfidensinterval er baseret på Dunnetts justering.

Behandlingsresistent depression – Korttidsstudie hos kinesiske patienter

Spravatos virkning blev desuden evalueret i et randomiseret, dobbeltblindt, aktiv-kontrolleret korttidsstudie (4 uger) (TRD3006) hos 252 voksne patienter (224 kinesiske patienter, 28 ikke-kinesiske patienter) med BRD.

Patienterne modtog 4 ugers induktionsbehandling med en fleksibel dosis esketamin (56 mg eller 84 mg) eller placebo næsespray som tillæg til et nyligt initieret oralt AD. Det primære

virkningsendemål var ændring i total MADRS-score fra *baseline* til dag 28. Demografi og sygdomskaraktistika ved *baseline* var ens mellem patientgruppen, der fik esketamin plus AD, og patientgruppen, der fik placebo næsespray plus AD.

I studie TRD3006 blev der ikke observeret nogen statistisk signifikant forskel i ændring i total MADRS-score fra *baseline* ved afslutningen af 4-ugers induktionsfasen for esketamin plus oralt AD sammenlignet med oralt AD plus placebo næsespray (tabel 11).

Tabel 11: Primære virkningsresultater for ændring i total MADRS-score i 4-ugers studiet TRD3006 (MMRM)

Behandlingsgruppe	Antal patienter [#]	Gennemsnitlig <i>baseline</i> -score (SD)	LS <i>mean</i> ændring fra <i>baseline</i> til slutningen af uge 4 (SE)	LS <i>mean</i> forskel (95 % CI) [†]
Alle 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 + placebo næsespray	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 + placebo næsespray	112	35,9 (4,49)	-8,1 (0,95)	

SD = standardafvigelse; SE = standardfej; LS *mean* = *least-squares mean* (mindste kvadraters gennemsnit); CI = konfidensinterval; AD = antidepressivum.

[#] To patienter fik ikke oralt AD og blev ikke inkluderet i virkningsanalysen.

[†] Forskel (Spravato + oralt AD minus oralt AD + placebo næsespray) i *least-squares mean* ændring fra *baseline*.

Akut korttidsbehandling af akutte psykiatriske tilfælde, der skyldes moderat til svær depression

Spravato blev undersøgt i to identiske kortvarige (4 uger), randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede fase 3-multicenterstudier, Aspire I (SUI3001) og Aspire II (SUI3002), hos voksne patienter med moderat til svær depression (total MADRS-score > 28), som svarede bekræftende på MINI-spørgsmål B3 ("Haft tanker [selv kortvarigt] om at påføre dig selv skade, med i det mindste nogen hensigt eller viden om, at du kunne dø af det, eller haft tanker om selvmord [dvs. at slå dig selv ihjel]?") og B10 ("Hensigt om at handle på tanker om at slå dig selv ihjel inden for de seneste 24 timer?"). I disse studier fik patienterne behandling med esketamin 84 mg eller placebo som næsespray to gange om ugen i 4 uger. Alle patienter fik omfattende standardbehandling (SOC), herunder en indledende hospitalsindlæggelse og et nyligt initieret eller optimeret oralt antidepressivum (AD) (AD monoterapi eller AD plus augmentering) efter investigators valg. Efter lægens vurdering var der klinisk begrundelse for akut indlæggelse på psykiatrisk afdeling på grund af akut selvmordsrisiko. Efter den første dosis blev en dosisreduktion til esketamin 56 mg tilladt én gang for patienter, som ikke tolererede 84 mg-dosen.

De demografiske oplysninger og sygdomskaraktistika ved *baseline* for patienterne i SUI3001 og SUI3002 var ens mellem esketamin plus SOC-gruppen og placebo næsespray plus SOC-gruppen. Den mediane patientalder var 40 år (interval 18 til 64 år), 61 % var kvinder, 73 % var kauasiere og 6 % sorte, og 63 % af patienterne havde mindst ét tidligere selvmordsforsøg. Før de indtrådte i studiet, fik 92 % af patienterne antidepressiva. Som en del af standardbehandlingen fik 40 % af patienterne AD monoterapi, 54 % af patienterne fik AD plus augmentering, og 6 % fik både AD monoterapi/AD plus augmentering under studiet.

Det primære virkningsresultat var reduktion af symptomer ved moderat til svær depression som målt ved en ændring fra *baseline* i total MADRS-score 24 timer efter første dosis (dag 2).

I SUI3001 og SUI3002 udviste Spravato plus SOC statistisk superioritet for det primære virkningsresultat sammenlignet med placebo næsespray plus SOC (se tabel 12).

Tabel 12: Primære virkningsresultater for ændring fra *baseline* i samlet MADRS-score 24 timer efter første dosis (studie SUI3001 og SUI3002) (ANCOVA BOCF*)

Studienr.	Behandlingsgruppe‡	Antal patienter	Gennemsnitlig score ved <i>baseline</i> (SD)	LS mean ændring fra <i>baseline</i> til 24 timer efter første dosis (SE)	LS mean forskel (95 % CI)§
Studie 1 (SUI3001)	Spravato 84 mg + SOC	112	41,2 (5,87)	-15,7 (1,05)	-3,7 (-6,41; -0,92) [#] P = 0,006
	Placebo næsespray + SOC	112	41,0 (6,29)	-12,1 (1,03)	–
Studie 2 (SUI3002)	Spravato 84 mg + SOC	114	39,5 (5,19)	-15,9 (1,02)	-3,9 (-6,65; -1,12) [#] P = 0,006
	Placebo næsespray + SOC	113	39,9 (5,76)	-12,0 (1,06)	–
Studie 1 og 2 samlet	Spravato 84 mg + SOC	226	40,3 (5,60)	-15,8 (0,73)	-3,8 (-5,69; -1,82)
	Placebo næsespray + SOC	225	40,4 (6,04)	-12,1 (0,73)	–

SD = standardafvigelse; SE = standardfejl; LS mean = *least-squares mean* (mindste kvadraters gennemsnit); CI = konfidensinterval; SOC = standardbehandling

* ANCOVA-analyse med *Baseline Observation Carried Forward*: i SUI3001 havde 2 patienter (1 patient i hver gruppe) ikke samlet MADRS-score på dag 2 (24 timer efter første dosis), og i SUI3002 havde 6 patienter (4 patienter i esketamingruppen og 2 patienter i placebogruppen) ikke samlet MADRS-score på dag 2 (24 timer efter første dosis). For disse patienter antages det, at depressionsniveauet vendte tilbage til *baseline*-niveauer (dvs. at depressionsniveauet var det samme som ved påbegyndelse af behandlingen), og de samlede MADRS-scorer fra *baseline* blev ført over til analysen.

‡ Nasalt administreret esketamin eller placebo

§ Forskel (Spravato + SOC minus placebo næsespray + SOC) i *least squares mean* ændring fra *baseline*

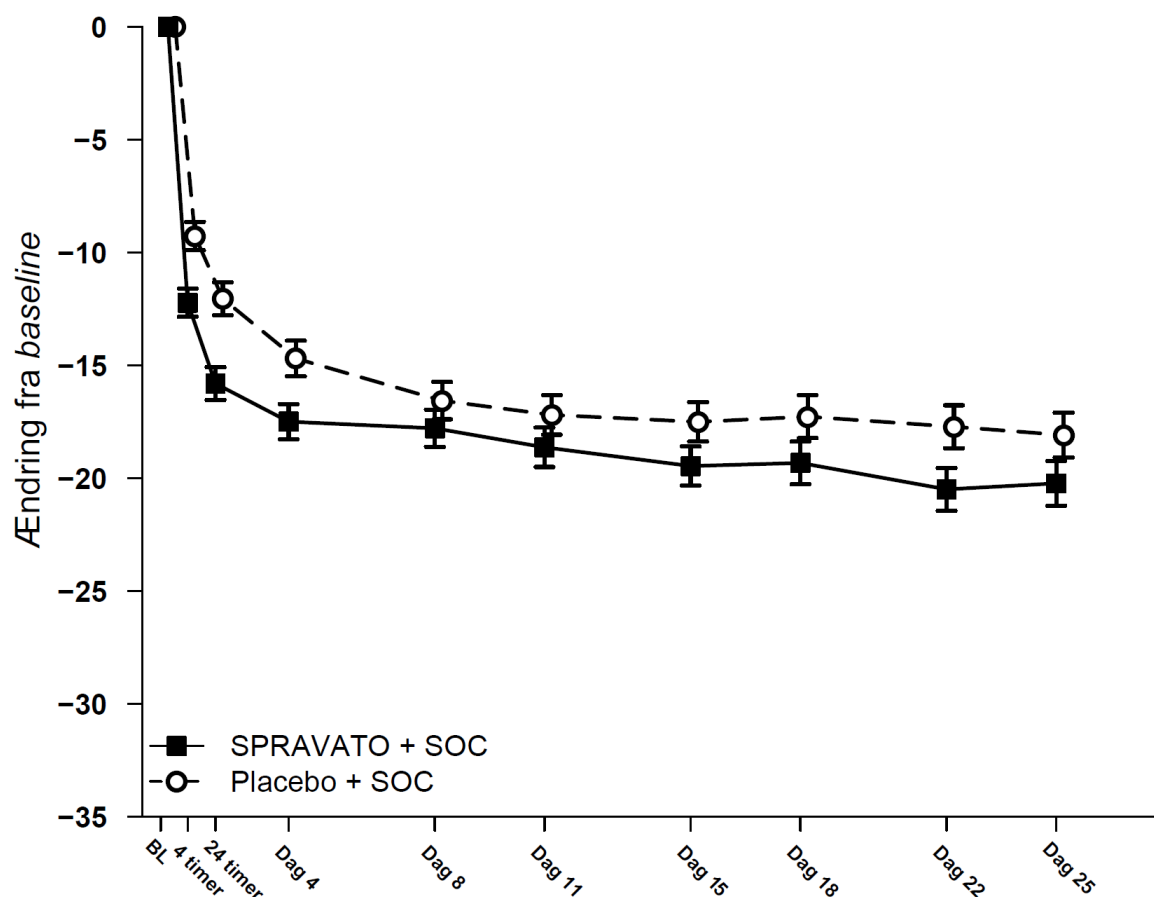
Behandlingsgrupper som var statistisk signifikant overlegen i forhold til placebo næsespray + SOC

Behandlingsforskellene (95 % CI) i ændring fra *baseline* i samlet MADRS-score på dag 2 (24 timer efter første dosis) mellem esketamin + SOC og placebo + SOC var -4,70 (-7,16; -2,24) for den underpopulation, der havde rapporteret et tidligere selvmordsforsøg (N = 284), og -2,34 (-5,59; 0,91) for den underpopulation, der ikke havde rapporteret et tidligere selvmordsforsøg (N = 166).

Tidsforløb for behandlingsrespons

I både SUI3001 og SUI3002 blev esketamins behandlingsforskel sammenlignet med placebo observeret startende efter 4 timer. I perioden mellem 4 timer og dag 25, afslutningen af behandlingsfasen, fortsatte forbedringen i både esketamin- og placebogrupeperne; forskellen mellem grupperne blev generelt vedholdt, men syntes ikke at øges over tid til og med dag 25. Figur 3 viser tidsforløb for det primære virkningsresultat, ændring i samlet MADRS-scores, med samlede data fra studie SUI3001 og SUI3002.

Figur 3: *Least squares mean-ændring fra baseline i samlet MADRS-score over tid i SUI3001 og SUI3002* (samlede data, sikkerhedsanalysesæt) – ANCOVA BOCF*



* Bemærk: I disse studier var en dosisreduktion til Spravato 56 mg tilladt én gang efter den første dosis for patienter, som ikke tolererede 84 mg-dosen. Ca. 16 % af patienterne fik reduceret Spravato-dosering fra 84 mg til 56 mg to gange om ugen.

Remissionsprocenter

I fase 3-studierne var den procentdel af patienter, der opnåede remission (samlet MADRS-score ≤ 12 på et hvilket som helst tidspunkt i studiet) større i esketamin + SOC-gruppen end i placebo + SOC-gruppen på alle tidspunkter i løbet af den 4 uger lange dobbeltblindede behandlingsfase (tabel 13).

Tabel 13: Patienter, som opnåede remission af moderat til svær depression, dobbeltblindet behandlingsfase, fuldt virkningsanalysesæt

	SUI3001		SUI3002		Studierne samlet (SUI3001 og SUI3002)	
	Placebo + SOC 112	Spravato + SOC 112	Placebo + SOC 113	Spravato + SOC 114	Placebo + SOC 225	Spravato + SOC 226
Dag 1, 4 timer efter første dosis Patienter med remission af moderat til svær depression	9 (8,0 %)	12 (10,7 %)	4 (3,5 %)	12 (10,5 %)	13 (5,8 %)	24 (10,6 %)
Dag 2, 24 timer efter første dosis Patienter med remission af moderat til svær depression	10 (8,9 %)	21 (18,8 %)	12 (10,6 %)	25 (21,9 %)	22 (9,8 %)	46 (20,4 %)
Dag 25 (før dosis) Patienter med remission af moderat til svær depression	38 (33,9 %)	46 (41,1 %)	31 (27,4 %)	49 (43,0 %)	69 (30,7 %)	95 (42,0 %)
Dag 25 (4 timer efter dosis) Patienter med remission af moderat til svær depression	42 (37,5 %)	60 (53,6 %)	42 (37,2 %)	54 (47,4 %)	84 (37,3 %)	114 (50,4 %)

SOC = standardbehandling

Bemærk: Remission er baseret på en samlet MADRS- på ≤ 12 . Patienter, som ikke overholdt dette kriterie, eller som seponerede behandlingen inden dette tidspunkt uanset årsag, anses ikke for at være i remission.

Virkninger på selvmordsadfærd

Samlet set oplevede patienter i begge behandlingsgrupper forbedring i sværhedsgraden af deres selvmordsadfærd som målt med CGI-SS-r-skalaen (Clinical Global Impression – Severity of Suicidality – revised) ved 24-timers endepunktet, men der var ingen statistisk signifikant forskel mellem behandlingsgrupperne.

Den langsigtede virkning af esketamin på forebyggelse af selvmord er ikke blevet fastlagt.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Spravato til behandling af moderat til svær depression i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population. (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Den gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed af 84 mg esketamin administreret som næsespray er ca. 48 %.

Esketamin absorberes hurtigt via slimhinden i næsen efter nasal administration og kan måles i plasma inden for 7 minutter efter en dosis på 28 mg. Tiden, det tager at nå den maksimale plasmakoncentration (t_{max}), er typisk 20 til 40 minutter efter det sidste pust i næsen i en behandlingssession (se pkt. 4.2).

Dosisafhængige stigninger i den maksimale plasmakoncentration ($C_{\max}$) og arealet under kurven for plasmakoncentration over tid (AUC_{∞}) for esketamin næsespray blev udvirket af doser på 28 mg, 56 mg og 84 mg.

Esketamins farmakokinetiske profil er uændret efter en enkelt dosis og efter administration af gentagne doser uden akkumulering i plasma, når esketamin administreres to gange ugentligt.

Fordeling

Gennemsnitlig *steady-state* fordelingsvolumen for esketamin administreret intravenøst er 709 l.

Andelen af den totale esketaminkoncentration, som bindes til proteiner i humant plasma, ligger i gennemsnit på 43 til 45 %. Graden, hvorved esketamin bindes til plasmaproteiner, afhænger ikke af lever- eller nyrefunktionen.

Esketamin er ikke et substrat for transportørerne p-glykoprotein (P-gp; multidrug-resistensprotein 1), brystcancer-resistensprotein (BCRP) eller organisk aniontransportør (OATP) 1B1 eller OATP1B3. Esketamin hæmmer ikke disse transportører eller multi-drug- og toksinekskretion 1 (MATE1) og MATE2-K eller organisk kationtransportør 2 (OCT2), OAT1 eller OAT3.

Biotransformation

Esketamin metaboliseres ekstensivt i leveren. Den primære metaboliseringsvej for esketamin i humane levermicrosomer er N-demetylering, hvorved der dannes noresketamin. De væsentligste cytochrom P450 (CYP) -enzymer, der er ansvarlige for esketaminets N-demetylering, er CYP2B6 og CYP3A4. Andre CYP-enzym, herunder CYP2C19 og CYP2C9, bidrager i langt mindre udstrækning. Noresketamin metaboliseres efterfølgende via CYP-afhængige veje til andre metabolitter, hvoraf nogle undergår glukuronidering.

Elimination

Den gennemsnitlige clearance for esketamin administreret intravenøst var cirka 89 l/time. Efter $C_{\max}$ blev nået efter nasal administration, faldt esketaminkoncentrationen i plasma hurtigt i de første par timer, hvorefter den faldt mere gradvist. Den gennemsnitlige terminale halveringstid efter administration som næsespray varierede generelt fra 7 til 12 timer.

Efter intravenøs administration af radioaktivt mærket esketamin blev ca. 78 % og 2 % af den administrerede radioaktivitet genfundet i henholdsvis urin og fæces. Efter oral administration af radioaktivt mærket esketamin blev ca. 86 % og 2 % af den administrerede radioaktivitet genfundet i henholdsvis urin og fæces. Den genfundne radioaktivitet bestod primært af esketaminmetabolitter. Både ved intravenøs og oral administration blev < 1 % af dosis udskilt i urinen i uomdannet form.

Linearitet/non-linearitet

Esketamineksponeringen stiger med doser fra 28 mg til 84 mg. Stigningen i $C_{\max}$ - og AUC -værdier var mindre end proportional med dosis mellem 28 mg og 56 mg eller 84 mg, mens den var næsten dosisproportional mellem 56 mg og 84 mg.

Interaktioner

Andre lægemidlers påvirkning af esketamin

Leverenzymhæmmere

Forbehandling af raske forsøgspersoner med oral ticlopidin, en hæmmer af hepatisk CYP2B6-aktivitet (250 mg to gange dagligt i 9 dage før og på dagen for administration af esketamin) havde ingen virkning på $C_{\max}$ for esketamin administreret som en næsespray. AUC_{∞} for esketamin blev forhøjet med ca. 29 %. Esketamins terminale halveringstid blev ikke påvirket af forbehandling med ticlopidin.

Forbehandling med oral clarithromycin, en hæmmer af hepatisk CYP3A4-aktivitet (500 mg to gange dagligt i 3 dage før og på dagen for administration af esketamin) øgede den gennemsnitlige C_{max} og AUC_{∞} for nasalt administreret esketamin med henholdsvis ca. 11 % og 4 %. Esketamins terminale halveringstid blev ikke påvirket af forbehandling med clarithromycin.

Leverenzyminduktorer

Forbehandling med oral rifampicin, en potent induktor for aktiviteten af flere hepatiske CYP-enzymersom f.eks. CYP3A4 og CYP2B6, (600 mg dagligt i 5 dage forud for administration af esketamin) reducerede de gennemsnitlige C_{max} - og AUC_{∞} -værdier for esketamin administreret som næsespray med henholdsvis cirka 17 % og 28 %.

Andre næsesprayprodukter

Forbehandling med oxymetazolin administreret som næsespray (2 pust med 0,05 % opløsning administreret 1 time forud for administrationen af esketamin) hos forsøgspersoner med allergisk rhinitis i anamnesen, som på forhånd havde været eksponeret for græspollen, havde en mindre virkning på esketamins farmakokinetik.

Forbehandling af raske forsøgspersoner med nasal administration af mometasonfuroat (200 mikrog pr. dag i 2 uger med den sidste dosis mometasonfuroat administreret 1 time forud for nasal administration af esketamin) havde en mindre virkning på esketamins farmakokinetik.

Esketamins påvirkning af andre lægemidler

Nasal administration af 84 mg esketamin to gange ugentligt i 2 uger reducerede gennemsnitlig plasma- AUC_{∞} for oral midazolam (en enkelt dosis på 6 mg), et substrat for hepatisk CYP3A4, med cirka 16 %.

Nasal administration af 84 mg esketamin to gange ugentligt i 2 uger påvirkede ikke det gennemsnitlige AUC for oral bupropion (en enkelt dosis på 150 mg), et substrat for hepatisk CYP2B6.

Særlige populationer

Ældre (65 år og derover)

Farmakokinetikken for esketamin administreret som næsespray blev sammenlignet mellem ældre, men i øvrigt raske forsøgspersoner og yngre, raske forsøgspersoner. De gennemsnitlige C_{max} - og AUC_{∞} -værdier for esketamin, der fremkaldtes af en dosis på 28 mg var henholdsvis 21 % og 18 % højere hos ældre forsøgspersoner (aldersinterval 65 til 81 år) sammenlignet med yngre voksne forsøgspersoner (aldersinterval 22 til 50 år). De gennemsnitlige C_{max} - og AUC_{∞} -værdier for esketamin, der fremkaldtes af en dosis på 84 mg var henholdsvis 67 % og 38 % højere hos ældre forsøgspersoner (aldersinterval 75 til 85 år) sammenlignet med yngre voksne forsøgspersoner (aldersinterval 24 til 54 år). Esketamins terminale halveringstid var ensartet hos ældre og yngre forsøgspersoner (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

I forhold til forsøgspersoner med normal nyrefunktion (kreatininclearance [CL_{CR}], 88 til 140 ml/min) var C_{max} for esketamin i gennemsnit 20 til 26 % højere hos forsøgspersoner med let nedsat (CL_{CR} , 58 til 77 ml/min), moderat nedsat (CL_{CR} , 30 til 47 ml/min) eller svært nedsat (CL_{CR} , 5 til 28 ml/min, ikke i dialyse) nyrefunktion efter administration af en dosis på 28 mg af esketamin næsespray. AUC_{∞} var 13 til 36 % højere hos forsøgspersoner med let til svært nedsat nyrefunktion. Der er ingen klinisk erfaring med esketamin administreret som næsespray hos patienter i dialyse.

Nedsat leverfunktion

C_{max} og AUC_{∞} for esketamin fremkaldt af doser på 28 mg var ensartede mellem forsøgspersoner med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A) og raske forsøgspersoner. C_{max} og AUC_{∞} for esketamin var henholdsvis 8 % højere og 103 % højere hos forsøgspersoner med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B) i forhold til raske forsøgspersoner.

Der er ingen klinisk erfaring med esketamin administreret som næsespray hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C) (se pkt. 4.2 og 4.4).

Race

Farmakokinetikken for esketamin næsespray blev sammenlignet mellem raske asiatiske og kaukasiske forsøgspersoner. De gennemsnitlige $C_{\max}$ - og AUC_{∞} -værdier for esketamin i plasma, der fremkaldtes af en enkelt dosis på 56 mg esketamin var henholdsvis cirka 14 % og 33 % højere hos kinesiske forsøgspersoner sammenlignet med kaukasiere. I gennemsnit var esketamins $C_{\max}$ 10 % lavere og AUC_{∞} 17 % højere hos koreanske forsøgspersoner i forhold til kaukasiske forsøgspersoner. Der blev udført en farmakokinetisk populationsanalyse, som omfattede japanske patienter med behandlings-resistent depression samt raske japanske forsøgspersoner. På baggrund af denne analyse var $C_{\max}$ og AUC_{24h} for esketamin i plasma hos japanske forsøgspersoner for en given dosis ca. 20 % højere i forhold til ikke-asiatiske forsøgspersoner. Den gennemsnitlige terminale halveringstid i plasma hos asiatiske forsøgspersoner spændte fra 7,1 til 8,9 timer, mens den var 6,8 timer hos kaukasiske forsøgspersoner.

Køn og legemsvægt

Der sås ingen signifikante forskelle i farmakokinetikken for esketamin næsespray afhængig af køn og samlet legemsvægt (> 39 til 170 kg) baseret på farmakokinetisk populationsanalyse.

Allergisk rhinitis

Farmakokinetikken for en enkelt dosis på 56 mg esketamin administreret som næsespray var ensartet hos forsøgspersoner med allergisk rhinitis som blev eksponeret for græspollen sammenlignet med raske forsøgspersoner.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, neurotoksicitet, reproduktionstoksicitet og karcinogent potentiale. Dyreforsøg med ketamin viste tegn på udviklingsmæssig neurotoksicitet. Det kan ikke udelukkes, at esketamin potentielt kan have neurotoksiske virkninger på fosterets udvikling (se pkt. 4.6).

Gentoksicitet

Esketamin var ikke mutagent hverken med eller uden metabolisk aktivering i Ames-testen. Der sås genotoksiske virkninger med esketamin i en screening *in vitro* mikronukleustest under tilstedeværelse af metabolisk aktivering. Intravenøst administreret esketamin var imidlertid helt uden genotoksiske egenskaber i en *in vivo* knoglemarvs mikronukleustest hos rotter og en *in vivo* Comet-analyse i rotteleverceller.

Reproduktionstoksicitet

I et embryoføtal udviklingstoksicitetsstudie med nasalt administreret ketamin hos rotter, blev afkommet ikke negativt påvirket af tilstedeværelse af maternal toksicitet ved doser, der resulterede i en eksponering, der var op til 6 gange højere end eksponeringen hos mennesker baseret på AUC-værdier. I et embryoføtal udviklingstoksicitetsstudie med nasalt administreret ketamin hos kaniner, sås der skeletmalformationer, og den føtale legemsvægt var reduceret ved maternelt toksiske doser. Eksponeringen hos kaniner lå i området for menneskelig eksponering baseret på AUC-værdier.

Publicerede dyrestudier (herunder primater) ved doser, der resulterer i let til moderat anæstesi, viser, at brugen af anæstetimidler under perioden med hurtig hjernevækst eller synaptogenese resulterer i celletab i den udviklende hjerne, hvilket kan være forbundet med langvarige kognitive mangler. Den kliniske signifikans af disse non-kliniske fund er ikke kendt.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Citronsyremonohydrat
Dinatriumedetat
Natriumhydroxid (til pH-justering)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Type-I-glas hætteglas med en prop af klorbutylgummi. Det fyldte og tilproppede hætteglas er monteret i en manuelt aktiveret næsesprayanordning. Anordningen afgiver to pust.

I hver pakning er den enkelte anordning emballeret individuelt i en forseget blister.

Pakningsstørrelser med 1, 2, 3 eller 6 næsesprayanordninger og multipakninger med 12 (4 pakker med 3) eller 24 (8 pakker med 3) næsesprayanordninger.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 18. december 2019

Dato for seneste fornyelse: 22. august 2024

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

12/2024

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.