

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Spravato 28 mg neseppray, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver neseppraybeholder inneholder esketaminhydroklorid tilsvarende 28 mg esketamin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Neseppray, oppløsning.

Klar, fargeløs, vandig oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Spravato, i kombinasjon med et SSRI eller SNRI, er indisert til voksne med behandlingsresistent klinisk depresjon som ikke har respondert på minst to forskjellige behandlinger med antidepressiver i den pågående moderate til alvorlige depressive episoden.

Spravato, i kombinasjon med oral antidepressiv behandling, er indisert til voksne med en moderat til alvorlig episode av klinisk depresjon, som akutt korttidsbehandling for rask reduksjon av depressive symptomer, som basert på klinisk vurdering utgjør en psykiatrisk nødsituasjon.

Se pkt. 5.1 for beskrivelse av undersøkt populasjon.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Beslutning om å forskrive Spravato skal tas av en psykiater.

Spravato er tiltenkt å administreres av pasienten selv, under direkte tilsyn av helsepersonell.

En behandlingsrunde består av nasal administrasjon av Spravato og en påfølgende observasjonsperiode. Observasjon både under og etter administrasjon av Spravato skal foregå i tilrettelagte kliniske fasiliteter.

Vurdering før behandling

Før dosering med Spravato skal blodtrykket måles.

Ved forhøyet blodtrykk ved baseline skal risikoen ved kortvarige blodtrykksøkninger og fordelene av behandling med Spravato vurderes (se pkt. 4.4). Spravato skal ikke administreres hvis en økning i blodtrykk eller intrakranielt trykk utgjør en alvorlig risiko (se pkt. 4.3).

For pasienter med klinisk signifikante eller ustabile kardiovaskulære eller respiratoriske tilstander er det nødvendig med ekstra forholdsregler. Hos disse pasientene skal Spravato administreres i lokaler

hvor nødvendig utstyr for gjenoppliving er tilgjengelig samt helsepersonell med erfaring innen hjerte-lungeredning (se pkt. 4.4).

Observasjon etter administrasjon

Etter dosering med Spravato skal blodtrykket måles på nytt etter ca. 40 minutter, og deretter som klinisk indisert (se pkt. 4.4).

På grunn av fare for sedasjon, dissosiasjon og blodtrykksøkning, skal pasienten overvåkes av helsepersonell inntil pasienten anses klinisk stabil og klar for hjemreise (se pkt. 4.4).

Dosering

Behandlingsresistent klinisk depresjon

Doseringsanbefalingene for Spravato ved behandlingsresistent klinisk depresjon er vist i tabell 1 og tabell 2 (voksne ≥ 65 år). Det anbefales at dosen pasienten får i slutten av induksjonsfasen opprettholdes i vedlikeholdsfasen. Dosejusteringer bør baseres på effekt og tolerabilitet av foregående dose. I vedlikeholdsfasen bør doseringen av Spravato individualiseres til laveste frekvens for å opprettholde remisjon/respons.

Tabell 1: Anbefalt dosering for Spravato hos voksne < 65 år med behandlingsresistent klinisk depresjon	
Induksjonsfase	Vedlikeholdsfase
Uke 1-4: Startdose dag 1: 56 mg Påfølgende doser: 56 mg eller 84 mg to ganger i uken	Uke 5-8: 56 mg eller 84 mg én gang i uken Fra uke 9: 56 mg eller 84 mg hver 2. uke eller én gang i uken
Tegn på terapeutisk effekt bør evalueres på slutten av induksjonsfasen for å fastslå behov for fortsatt behandling.	Behov for fortsatt behandling bør revurdres regelmessig.

Tabell 2: Anbefalt dosering for Spravato hos voksne ≥ 65 år med behandlingsresistent klinisk depresjon	
Induksjonsfase	Vedlikeholdsfase
Uke 1-4: Startdose dag 1: 28 mg Påfølgende doser: 28 mg, 56 mg eller 84 mg to ganger i uken, alle doseendringer skal være i trinn på 28 mg	Uke 5-8: 28 mg, 56 mg eller 84 mg én gang i uken, alle doseendringer skal være i trinn på 28 mg Fra uke 9: 28 mg, 56 mg eller 84 mg hver 2. uke eller én gang i uken, alle doseendringer skal være i trinn på 28 mg
Tegn på terapeutisk effekt bør evalueres på slutten av induksjonsfasen for å fastslå behov for fortsatt behandling.	Behov for fortsatt behandling bør revurdres regelmessig.

Etter bedring av depressive symptomer anbefales behandling i minst 6 måneder.

Akutt korttidsbehandling av psykiatrisk nødsituasjon som følge av klinisk depresjon

Den anbefalte doseringen av Spravato hos voksne pasienter (< 65 år) er 84 mg to ganger i uken i 4 uker. Dosereduksjon til 56 mg bør foretas basert på tolerabilitet. Etter 4 ukers behandling med Spravato skal oral antidepressiv (AD) behandling fortsettes, basert på klinisk vurdering.

Hos disse pasientene skal behandling med Spravato være en del av en omfattende klinisk behandlingsplan.

Anbefalinger for mat- og væskeinntak før administrasjon

Da noen pasienter kan oppleve kvalme og oppkast etter administrasjon av Spravato, bør pasienter rådes til ikke å spise minst 2 timer før administrasjon og ikke å drikke væske minst 30 minutter før administrasjon (se pkt. 4.8).

Nasale kortikosteroider eller nasale slimhinneavsvellende midler

Pasienter som trenger et nasalt kortikosteroid eller et nasalt slimhinneavsvellende middel på doseringsdagen bør rådes til å ikke bruke disse legemidlene senere enn 1 time før administrasjon av Spravato.

Glemt(e) behandlingsrunde(r)

Pasienter som har glemt behandlingsrunde(r) i løpet av de første 4 behandlingsukene skal fortsette med nåværende doseringsplan.

Hos pasienter med behandlingsresistent klinisk depresjon som glemmer behandlingsrunde(r) i vedlikeholdsfasen og får forverring av depresjonssymptomer, basert på klinisk vurdering, skal det vurderes å gå tilbake til tidligere doseringsplan (se tabell 1 og 2).

Spesielle populasjoner

Eldre (65 år og eldre)

Hos eldre pasienter er startdosen ved behandlingsresistent klinisk depresjon 28 mg esketamin (dag 1, startdose, se tabell 2 ovenfor). Påfølgende doser bør økes i trinn på 28 mg opp til 56 mg eller 84 mg, basert på effekt og tolerabilitet.

Spravato har ikke blitt undersøkt hos eldre pasienter som akutt korttidsbehandling av psykiatrisk nødsituasjon som følge av klinisk depresjon.

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mildt (Child Pugh klasse A) eller moderat (Child Pugh klasse B) nedsatt leverfunksjon. Maksimaldosen på 84 mg skal imidlertid brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon.

Spravato har ikke blitt undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C). Bruk i denne populasjonen er ikke anbefalt (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mildt til alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Pasienter i dialyse er ikke undersøkt.

Japanske og kinesiske pasienter med behandlingsresistent klinisk depresjon

Effekt av Spravato hos japanske og kinesiske pasienter har blitt undersøkt, men ikke fastslått (se pkt. 5.1).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Spravato hos pediatriske pasienter i alderen 17 år og yngre har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data. Det er ikke relevant å bruke Spravato hos barn under 7 år.

Administrasjonsmåte

Spravato er kun til nasal bruk. Nesespraybeholderen er en enhet til engangsbruk som leverer totalt 28 mg esketamin, i to sprayer (én spray per nesebor). For å hindre tap av legemiddel skal beholderen ikke aktiveres (primes) før bruk. Den er tiltenkt å administreres av pasienten under tilsyn av

helsepersonell, ved bruk av 1 beholder (for en 28 mg dose), 2 beholdere (for en 56 mg dose) eller 3 beholdere (for en 84 mg dose), med 5 minutters hvile mellom bruk av hver enhet.

Nysing etter administrasjon

Ved nysing rett etter administrasjon skal det ikke brukes en ny beholder.

Bruk av samme nesebor til 2 påfølgende sprayer

Ved administrasjon i samme nesebor skal det ikke brukes en ny beholder.

Seponering av behandling med Spravato krever ikke nedtrapping. Basert på data fra kliniske studier er risikoen for abstinenssymptomer lav.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet ketamin eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Pasienter hvor en økning i blodtrykk eller intrakranielt trykk utgjør en alvorlig risiko (se pkt. 4.8):
 - Pasienter med aneurisme (inkludert intrakraniell, torakal eller abdominal aorta eller perifere arterielle årer).
 - Pasienter med historie med intracerebral blødning.
 - Nylig (siste 6 uker) kardiovaskulær hendelse, inkludert hjerteinfarkt.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Selv mord/selv mordstanker eller klinisk forverring

Det er ikke vist effekt av Spravato med hensyn til forebygging av selv mord eller reduksjon av selv mordstanker (se pkt. 5.1). Bruk av Spravato utelukker ikke behov for sykehusinnleggelse hvis klinisk indisert, selv om pasienten opplever bedring etter en startdose med Spravato.

Behandlingen av pasienter, særlig de med høy risiko, bør ledsages av nøye oppfølging, spesielt tidlig i behandlingen og ved doseendringer. Pasienter (og pårørende) bør oppfordres til å være oppmerksomme på klinisk forverring, selvmordsrelatert adferd eller selv mordstanker, samt uvanlige endringer i oppførsel, og til å kontakte medisinsk hjelp omgående dersom disse symptomene oppstår.

Depresjon er assosiert med en økt risiko for selv mordstanker, selvskading og selv mord (selvmordsrelaterte hendelser). Denne risikoen vedvarer til det oppnås signifikant bedring, og pasienter bør derfor følges opp nøye. Generell klinisk erfaring viser at risikoen for selv mord kan øke i de første fasene av bedringen.

Det er kjent at pasienter med en historie med selvmordsrelaterte hendelser eller som har betydelig grad av selv mordstanker før oppstart av behandlingen, har en større risiko for selv mordstanker og selvmordsforsøk. Disse pasientene bør derfor følges nøye under behandlingen.

Nevropsykiatriske og motoriske forstyrrelser

Spravato er rapportert å forårsake somnolens, sedasjon, dissociative symptomer, persepsjonsforstyrrelser, svimmelhet, vertigo og angst i de kliniske studiene (se pkt. 4.8). Disse effektene kan svekke oppmerksomhet, dømmekraft, tenking, reaksjonstid og motoriske ferdigheter. I hver behandlingrunde bør pasienter overvåkes under tilsyn av helsepersonell for å vurdere når pasienten anses stabil basert på klinisk vurdering (se pkt. 4.7).

Respirasjonshemming

Respirasjonshemming kan forekomme etter rask intravenøs injeksjon av høye doser esketamin eller ketamin brukt til anestesi. Ingen tilfeller av respirasjonshemming ble observert i kliniske studier med

esketamin neseppray (Spravato), men sjeldne tilfeller av dyp sedasjon er rapportert. Samtidig bruk av Spravato og CNS-dempende midler kan øke risikoen for sedasjon (se pkt. 4.5). Ved bruk etter markedsføring har sjeldne tilfeller av respirasjonshemming blitt observert. De fleste av disse tilfellene har vært rapportert ved samtidig bruk av CNS-dempende midler samt hos pasienter med komorbiditet som fedme, angst, kardiovaskulære og respirasjonstilstander. Disse hendelsene var forbigående og opphørte etter verbal/berøringsstimulering eller oksygentilskudd. Det er nødvendig med nøye overvåking for sedasjon og respirasjonshemming.

Effekt på blodtrykk

Spravato kan forårsake en forbigående økning i systolisk og/eller diastolisk blodtrykk som er maksimal ca. 40 minutter etter administrasjon av legemidlet og varer ca. 1-2 timer (se pkt. 4.8). En betydelig blodtrykksøkning kan oppstå etter enhver behandlingsrunde. Spravato er kontraindisert hos pasienter hvor en økning i blodtrykk eller intrakranielt trykk utgjør en alvorlig risiko (se pkt. 4.3). Før forskrivning av Spravato bør pasienter med andre kardiovaskulære eller cerebrovaskulære tilstander undersøkes nøye for å fastslå om den mulige nytten av Spravato oppveier risikoen.

Hos pasienter hvor blodtrykket før doseadministrasjon anses som forhøyet (som en generell veiledning: > 140/90 mmHg for pasienter < 65 år og > 150/90 mmHg for pasienter ≥ 65 år), bør livsstil og/eller farmakologisk behandling justeres for å redusere blodtrykket før oppstart av behandling med Spravato. Hvis blodtrykket er forhøyet før administrasjon av Spravato, bør en beslutning om å utsette Spravato-behandling baseres på balansen mellom nytte og risiko hos den enkelte pasient.

Blodtrykket skal måles etter doseadministrasjon. Blodtrykket skal måles ca. 40 minutter etter dosering og deretter som klinisk indisert til verdiene faller. Hvis blodtrykket forblir forhøyet over lengre tid, bør det omgående søkes assistanse fra leger med erfaring med blodtrykksbehandling. Pasienter som får symptomer på en hypertensiv krise bør umiddelbart henvises til akuttbehandling.

Pasienter med klinisk signifikante eller ustabile kardiovaskulære eller respiratoriske tilstander

Hos pasienter med klinisk signifikante eller ustabile kardiovaskulære eller respiratoriske tilstander skal behandling med Spravato kun startes dersom nytten oppveier risikoen. Hos disse pasientene skal Spravato administreres i lokaler hvor nødvendig utstyr for gjenoppliving er tilgjengelig samt helsepersonell med erfaring innen hjerte-lungeredning. Eksempler på tilstander som skal vurderes omfatter, men er ikke begrenset til:

- Signifikant lungeinsuffisiens, inkludert KOLS;
- Søvnapné med sykkelig fedme (BMI ≥ 35);
- Pasienter med ukontrollert brady- eller takyarytmi som gir hemodynamisk ustabilitet;
- Pasienter med historie med hjerteinfarkt. Disse pasientene skal være klinisk stabile og uten hjertesymptomer før administrasjon;
- Hemodynamisk signifikant hjerteklaffsykdom eller hjertesvikt (NYHA klasse III-IV).

Legemiddelmisbruk, avhengighet, abstinens

Individer med en historie med legemiddelmisbruk eller avhengighet kan ha større risiko for misbruk og feilbruk av Spravato. Før forskrivning av Spravato skal hver pasients risiko for misbruk eller feilbruk vurderes og pasienter som får Spravato skal overvåkes for utvikling av atferd eller tilstander relatert til misbruk eller feilbruk, inkludert russøkende atferd, under behandling.

Avhengighet og toleranse er rapportert ved langtidsbruk av ketamin. Hos individer som var avhengige av ketamin er abstinenssymptomer som sug, angst, skjelving, svetting og palpitasjoner rapportert ved seponering av ketamin.

Ketamin, den racemiske blandingen av arketamin (R-ketamin) og esketamin (S-ketamin), er et legemiddel med rapportert misbruk. Potensialet for misbruk, feilbruk og avvikende bruk av Spravato

minimeres som følge av at administrasjon finner sted under tilsyn av helsepersonell. Spravato inneholder esketamin og kan være utsatt for misbruk og avvik.

Andre risikopopulasjoner

Spravato skal brukes med forsiktighet hos pasienter med følgende tilstander. Disse pasientene bør undersøkes nøye før forskrivning av Spravato, og behandling skal kun startes dersom nytten oppveier risikoen:

- Forekomst av eller historie med psykose;
- Forekomst av eller historie med mani eller bipolar lidelse;
- Hypertyreose som ikke er tilstrekkelig behandlet;
- Historie med hjerneskade, hypertensjonsencefalopati, intratekal behandling med ventrikulær shunt eller andre tilstander forbundet med økt intrakranielt trykk.

Eldre (65 år og eldre)

Eldre pasienter som behandles med Spravato kan ha større risiko for å falle etter mobilisering, og disse pasientene skal derfor overvåkes nøye.

Alvorlig nedsatt leverfunksjon

På grunn av forventet økt eksponering og manglende klinisk erfaring, er Spravato ikke anbefalt hos pasienter med Child-Pugh klasse C (alvorlig nedsatt leverfunksjon).

Levertoksisitet har blitt rapportert ved kronisk ketaminbruk, og muligheten for en slik effekt som følge av langtidsbruk av Spravato kan derfor ikke utelukkes.

Urinveissymptomer

Urinveis- og blæresymptomer er rapportert ved bruk av Spravato (se pkt. 4.8). Det anbefales å overvåke for urinveis- og blæresymptomer under behandling og henvise til egnet helsepersonell hvis symptomene vedvarer.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig bruk av Spravato og CNS-dempende midler (f.eks. benzodiazepiner, opioider, alkohol) kan øke sedasjon, som derfor skal overvåkes nøye.

Blodtrykket skal overvåkes nøye når Spravato brukes samtidig med psykostimulantia (f.eks. amfetaminer, metylfenidat, modafinil, armodafinil) eller andre legemidler som kan øke blodtrykket (f.eks. xantinderivater, ergometrin, tyreoidhormoner, vasopressin eller MAO-hemmere, slik som tranylcypromin, selegilin, fenelzin).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Spravato er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Graviditet

Det er ingen eller begrensede data på bruk av esketamin hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist at ketamin, den racemiske blandingen av arketamin og esketamin, induserer nevrotoksisitet hos fostre i utvikling (se pkt. 5.3). En tilsvarende risiko med esketamin kan ikke utelukkes.

Hvis en kvinne blir gravid under behandling med Spravato, skal behandlingen seponeres og pasienten informeres så snart som mulig om mulig risiko for fosteret og kliniske/terapeutiske alternativer.

Amming

Det er ukjent om esketamin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Data fra dyr har vist utskillelse av esketamin i melk. En risiko for spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Spravato skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Dyrestudier viste at fertilitet og reproduksjonsevne ikke ble påvirket negativt av esketamin.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Spravato har stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. I kliniske studier er Spravato rapportert å forårsake somnolens, sedasjon, dissosiative symptomer, persepsjonsforstyrrelser, svimmelhet, vertigo og angst (se pkt. 4.8). Før administrasjon av Spravato skal pasienter instrueres om å ikke utøve potensielt risikofylte aktiviteter som krever full mental årvåkenhet og motorisk koordinasjon, slik som å føre et kjøretøy eller bruke maskiner, før neste dag etter en god natts søvn (se pkt. 4.4).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligst observerte bivirkningene hos pasienter behandlet med Spravato var svimmelhet (31 %), dissosiasjon (27 %), kvalme (27 %), hodepine (23 %), somnolens (18 %), dysgeusi (18 %), vertigo (16 %), hypoestesi (11 %), oppkast (11 %) og økt blodtrykk (10 %).

Bivirkningstabell

Bivirkninger rapportert for esketamin er oppført i tabell 3. Innen det aktuelle organklassesystem er bivirkninger oppført under frekvensoverskrifter, ved bruk av følgende kriterier: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 3: Liste over bivirkninger				
Organklassesystem	Bivirkning			
	Frekvens			
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Psykiatriske lidelser	dissosiasjon	angst, eufori, forvirringstilstand, derealisasjon, irritabilitet, hallusinasjon inkludert synshallusinasjon, agitasjon, illusjon, panikkanfall, endret tidsoppfatning	psykomotorisk retardasjon, emosjonell uro, dysfori	
Nevrologiske sykdommer	svimmelhet, hodepine, somnolens, dysgeusi, hypoestesi	parestesi, sedasjon, tremor, psykisk svekkelse, letargi, dysartri, oppmerksomhetsforstyrrelse	nystagmus, psykomotorisk hyperaktivitet	

Øyesykdommer		tåkesyn		
Sykdommer i øre og labyrint	vertigo	tinnitus, hyperakusi		
Hjertesykdommer		takykardi		
Karsykdommer		hypertensjon		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		neseubehag, irritasjon i svelget, orofaryngeale smerter, uttørring av neseslimhinne inkludert nasal skorpedannelse, nasal pruritus		respirasjons-hemming
Gastrointestinale sykdommer	kvalme, oppkast	oral hypoestesi, munntørrhet	økt spyttsekresjon	
Hud- og underhudssykdommer		hyperhidrose	kaldsvetting	
Sykdommer i nyre og urinveier		pollakiuri, dysuri, akutt vannlatingstrang		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Føle seg unormal, følelse av å være beruset, asteni, gråting, følelse av kroppstemperaturen dringer	forstyrrelser i ganglaget	
Undersøkelser	økt blodtrykk			

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Dissosiasjon

Dissosiasjon (27 %) var en av de vanligste psykologiske effektene av esketamin. Andre relaterte betegnelser inkluderte derealisasjon (2,2 %), depersonalisering (2,2 %), illusjoner (1,3 %) og endret tidsoppfatning (1,2 %). Disse bivirkningene ble rapportert som forbigående og selvbegrensende og forekom på doseringsdagen. Dissosiasjon ble rapportert som alvorlig i intensitet med en insidens under 4 % på tvers av studier. Dissosiasjonssymptomer opphørte vanligvis innen 1,5 timer etter dosering og alvorlighetsgraden ble ofte redusert over tid ved gjentatte behandlinger.

Sedasjon/somnolens/respirasjonshemming

I kliniske studier var bivirkningene sedasjon (9,3 %) og somnolens (18,2 %) hovedsakelig av mild eller moderat alvorlighetsgrad, forekom på doseringsdagen og opphørte spontant samme dag. Sedative effekter opphørte vanligvis innen 1,5 timer etter dosering. Insidensen av somnolens var relativt stabil over tid ved langtidsbehandling. Ved tilfeller av sedasjon ble det ikke observert symptomer på respirasjonsforstyrrelser, og hemodynamiske parametre (inkludert vitale tegn og oksygenmetning) forble innenfor normalområdet. Ved bruk etter markedsføring har sjeldne tilfeller av respirasjonshemming blitt observert (se pkt. 4.4).

Blodtrykksendringer

I kliniske studier av behandlingsresistent klinisk depresjon var økninger i systolisk og diastolisk blodtrykk (SBP og DBP) over tid ca. 7 til 9 mmHg i SBP og 4 til 6 mmHg i DBP 40 minutter etter dosering og 2 til 5 mmHg i SBP og 1 til 3 mmHg i DBP 1,5 timer etter dosering hos pasienter som fikk Spravato pluss orale antidepressiver (se pkt. 4.4). Frekvensen av uttalt unormale blodtrykksøkninger i SBP (≥ 40 mmHg økning) varierte fra 8 % (< 65 år) til 17 % (≥ 65 år) og DBP (≥ 25 mmHg økning) varierte fra 13 % (< 65 år) til 14 % (≥ 65 år) hos pasienter som fikk esketamin pluss oralt antidepressivum. Insidensen av økt SBP (≥ 180 mmHg) var 3 % og DBP (≥ 110 mmHg) var 4 %.

Kognitiv svikt og hukommelsestap

Kognitiv svikt og hukommelsestap er rapportert ved langtidsbruk av ketamin eller legemiddelmisbruk. Disse effektene økte ikke over tid og var reversible etter seponering av ketamin. I kliniske langtidsstudier ble effekten av esketamin neseppray på kognitiv funksjon evaluert over tid, og funksjonsevnen forble stabil.

Urinveissymptomer

Tilfeller av interstitiell cystitt er rapportert ved daglig langtidsbruk av ketamin i høye doser. I kliniske studier med esketamin var det ingen tilfeller av interstitiell cystitt, men det ble observert en høyere forekomst av nedre urinveissymptomer (pollakisuri, dysuri, akutt vannlatingstrang, nokturi og cystitt) hos pasienter behandlet med esketamin sammenlignet med pasienter som fikk placebo.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Faren for overdosering av Spravato foretatt av pasienten minimeres som følge av produktets design og at administrasjon finner sted under tilsyn av helsepersonell (se pkt. 4.2).

Symptomer

Maksimal enkeltdose av esketamin neseppray testet hos friske forsøkspersoner er 112 mg, som ikke viste tegn på toksisitet og/eller negative kliniske utfall. Sammenlignet med anbefalt doseområde var imidlertid 112 mg dose av esketamin neseppray forbundet med høyere forekomst av bivirkninger, inkludert svimmelhet, hyperhidrose, somnolens, hypoestesi, følelse av å være unormal, kvalme og oppkast.

Livstruende symptomer forventes basert på erfaring med ketamin gitt i 25 ganger vanlig anestesidose. Kliniske symptomer beskrives som kramper, hjerterytmier og respirasjonsstans. Det er lite sannsynlig at en sammenlignbar supratherapeutisk dose av esketamin er mulig å administrere intranasalt.

Behandling

Det er intet spesifikt antidot mot esketaminoverdosering. Ved en overdosering skal muligheten for at flere legemidler er involvert overveies. Behandling av overdosering med Spravato skal bestå av behandling av kliniske symptomer og relevant overvåkning. Tett oppfølging og overvåkning skal fortsette til pasienten restitueres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Psykoanaleptika; Andre antidepressiver, ATC-kode: N06AX27.

Virkningsmekanisme

Esketamin er S-enantiomeren av racemisk ketamin. Det er en ikke-selektiv, ikke-kompetitiv antagonist av *N*-metyl-*D*-aspartat (NMDA)-reseptoren, en ionotrop glutamatreseptor. Ved NMDA-reseptorantagonisme gir esketamin en forbigående økning i glutamatfrisetting som medfører økning i stimulering av α -amino-3-hydrokxy-5-metyl-4-isokszolpropionsyrereseptoren (AMPA), og påfølgende økning av nevrootrop signaldannelse som kan bidra til gjenopprettelse av synaptisk funksjon i disse hjerneregionene som er involvert i reguleringen av humør og emosjonell atferd.

Gjenoppretning av dopaminerg neurotransmisjon i hjerneregioner som er involvert i belønning og motivasjon, og redusert stimulering av hjerneregioner som er involvert i anhedoni, kan bidra til den raske responsen.

Farmakodynamiske effekter

Misbrukspotensial

I en studie av misbrukspotensial gjennomført med forsøkspersoner som brukte flere rekreasjonsmidler samtidig (n = 41), ga enkeltdoser av esketamin neseppray (84 mg og 112 mg) og intravenøs ketamin (0,5 mg/kg infundert over 40 minutter) brukt som positiv kontroll, signifikant større skår enn placebo ved subjektiv gradering av "drug liking" og for andre mål for subjektive legemiddeleffekter.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet av Spravato neseppray ble undersøkt i fem kliniske fase 3-studier hos voksne pasienter (18 til 86 år) med behandlingsresistent depresjon (TRD) som oppfylte DSM-5-kriteriene for klinisk depresjon og var ikke-responder overfor minst to behandlinger med orale antidepressiver (AD), i adekvat dosering og varighet, i den pågående depressive episoden. Det ble inkludert 1833 voksne pasienter, hvorav 1601 pasienter ble eksponert for Spravato.

Effekt og sikkerhet av Spravato neseppray ble undersøkt i to kliniske fase 3-studier hos voksne pasienter (18 til 64 år) med moderat til alvorlig MDD (MADRS totalskår > 28) som hadde bekreftende respons på MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview) spørsmål B3 ("Tanker [også bare et øyeblikk] om å skade deg selv: med i det minste litt intensjon eller bevissthet rundt at du kan dø som en følge av det; eller tanker om selvmord [dvs. om å ta livet av deg]?") og B10 ("Intensjon å omsette dine tanker om å ta livet av deg til handling de siste 24 timene?"). Det ble inkludert 456 voksne pasienter, hvorav 227 pasienter ble eksponert for Spravato.

Behandlingsresistent depresjon – korttidsstudier

Spravato ble evaluert i tre korttids (4 ukers), randomiserte, dobbeltblindede, fase 3-studier med aktiv kontroll hos pasienter med TRD. Studiene TRANSFORM-1 (TRD3001) og TRANSFORM-2 (TRD3002) ble gjennomført hos voksne (18 til < 65 år) og studie TRANSFORM-3 (TRD3005) ble gjennomført hos voksne ≥ 65 år. Pasienter i TRD3001 og TRD3002 startet behandling med Spravato 56 mg pluss et nylig oppstartet daglig oralt AD eller et nylig oppstartet daglig oralt AD pluss placeboneseppray på dag 1. Spravatodoseringen ble deretter opprettholdt på 56 mg eller titrert til 84 mg eller tilsvarende placeboneseppray administrert to ganger i uken i en 4 ukers dobbeltblindet induksjonsfase. Spravatodoser på 56 mg eller 84 mg var faste i studie TRD3001 og fleksible i studie TRD3002. I studie TRD3005 startet pasienter (≥ 65 år) behandling med Spravato 28 mg pluss et nylig oppstartet daglig oralt AD eller et nylig oppstartet daglig oralt AD pluss placeboneseppray (dag 1). Spravatodoseringen ble titrert til 56 mg eller 84 mg eller tilsvarende placeboneseppray administrert to ganger i uken i en 4 ukers dobbeltblindet induksjonsfase. I studiene med fleksible doser, TRD3002 og TRD3005, var opptitrering av Spravatodosen basert på klinisk vurdering, og dosen kunne nedtitreres basert på tolerabilitet. Åpen behandling med et nylig oppstartet oralt AD (SNRI: duloksetin, venlafaksin i depotformulering; SSRI: escitalopram, sertraline) ble startet på dag 1 i alle studier. Det nylig oppstartede orale AD ble valgt av utprøver basert på pasientens tidligere behandlingshistorie. I alle korttidsstudiene var det primære effektendepunktet endring i MADRS totalskår fra baseline til dag 28.

Demografiske parametre og sykdomsparametre ved baseline for pasienter i TRD3002, TRD3001 og TRD3005 er presentert i tabell 4.

Tabell 4: Demografiske parametre ved baseline for TRD3002, TRD3001 og TRD3005 (fulle analysesett)			
	Studie TRD3002 (N = 223)	Studie TRD3001 (N = 342)	Studie TRD3005 (N = 137)
Alder, år			
Median (spenn)	47,0 (19; 64)	47,0 (18; 64)	69,0 (65; 86)
Kjønn, n (%)			
Mann	85 (38,1 %)	101 (29,5 %)	52 (38,0 %)
Kvinne	138 (61,9 %)	241 (70,5 %)	85 (62,0 %)
Etnisitet, n (%)			
Hvit	208 (93,3 %)	262 (76,6 %)	130 (94,9 %)
Mørkhudete eller mørkhudete av afrikansk opprinnelse	11 (4,9 %)	19 (5,6 %)	--
Tidligere orale antidepressiver med nullrespons (dvs. antidepressiver uten effekt)			
Antall spesifikke antidepressiver, n (%)			
2	136 (61,0 %)	167 (48,8 %)	68 (49,6 %)
3 eller flere	82 (36,8 %)	167 (48,8 %)	58 (42,3 %)
Nylig oppstartet oralt antidepressivum startet ved randomisering, n (%)			
SNRI	152 (68,2 %)	196 (57,3 %)	61 (44,5 %)
SSRI	71 (31,8 %)	146 (42,7 %)	76 (55,5 %)
Sluttet i studien (uavhengig av årsak), n/N (%)	30/227 (13,2 %)	31/346 (9,0 %)	16/138 (11,6 %)

I studien med fleksibel dose, TRD3002, sto 67 % av pasientene randomisert til Spravato på 84 mg på dag 28. I studie TRD3002 ga esketamin pluss et nylig oppstartet oralt AD klinisk relevant og statistisk bedre effekt sammenlignet med et nylig oppstartet oralt AD (SNRI: duloksetin, venlafaksin i depotformulering; SSRI: escitalopram, sertralin) pluss placebosespray (tabell 5), og symptomreduksjon ble observert så tidlig som 24 timer etter dosering.

I studie TRD3001 ble det observert en klinisk relevant behandlingseffekt på endring i MADRS totalskår fra baseline til slutten av 4 ukers induksjonsfase i favør av Spravato pluss nylig oppstartet oralt AD sammenlignet med et nylig oppstartet oralt AD (SNRI: duloksetin, venlafaksin i depotformulering; SSRI: escitalopram, sertralin) pluss placebosespray (tabell 5). I studie TRD3001 ble behandlingseffekten av Spravato 84 mg pluss oralt AD sammenlignet med oralt AD pluss placebo ikke statistisk signifikant.

I studie TRD3005, på dag 28, sto 64 % av pasientene randomisert til Spravato på 84 mg, 25 % på 56 mg og 10 % på 28 mg. I studie TRD3005 ble det observert en klinisk relevant men ikke statistisk signifikant behandlingseffekt på endring i MADRS totalskår fra baseline til slutten av 4 ukers induksjonsfase i favør av Spravato pluss nylig oppstartet oralt AD sammenlignet med et nylig oppstartet oralt AD (SNRI: duloksetin, venlafaksin i depotformulering; SSRI: escitalopram, sertralin) pluss placebosespray (tabell 5). Undergruppeanalyser indikerte begrenset effekt hos populasjonen over 75 års alder.

Tabell 5: Primære effektresultater for endring i MADRS totalskår for 4 ukers kliniske studier (ANCOVA BOCF*)					
Studienr.	Behandlingsgruppe[§]	Antall pasienter	Gjennomsnittlig baselineskår (SD)	LS gjennomsnittsendring fra baseline til slutten av uke 4 (SE)	LS gjennomsnittsforskjell (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 + placebonesespray	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 + placebonesespray	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 + placebonesespray	65	34,8 (6,4)	-6,8 (1,7)	

SD = standardavvik, SE = standardfeil; LS gjennomsnitt = minste kvadrats gjennomsnitt, KI = konfidensintervall, AD = antidepressivum

* ANCOVA-analyse med videreført baselineobservasjon (*Baseline Observation Carried Forward*), som innebærer at for en pasient som seponerer behandlingen, antas det at depresjonsnivået returnerer til baselinenivået (dvs. at depresjonsnivået er det samme som før behandlingsstart)

§ Nasalt administrert esketamin eller placebo, oralt AD = et nylig oppstartet AD (SNRI: duloksetin, venlafaksin i depotformulering; SSRI: escitalopram, sertraline)

† Forskjell (Spravato + oralt AD minus oralt AD + placebonesespray) i minste kvadrats gjennomsnittsendring fra baseline

‡ Behandlingsgruppe som var statistisk signifikant bedre enn oralt AD + placebonesespray

Median "unbiased" estimat (dvs. vektet kombinasjon av LS gjennomsnitt av forskjell fra oralt AD + placebonesespray) og 95 % fleksibelt konfidensintervall

Respons- og remisjonsrater

Respons ble definert som ≥ 50 % reduksjon i MADRS totalskår fra baseline i induksjonsfasen. Basert på reduksjonen i MADRS totalskår fra baseline, var andelen av pasienter i studie TRD3001, TRD3002 og TRD3005 med respons på Spravato pluss oral AD-behandling større enn for oralt AD pluss placebonesespray i 4 ukers dobbeltblindet induksjonsfase (tabell 6).

Remisjon ble definert som en MADRS totalskår ≤ 12 . I alle tre studier var en større andel av pasienter behandlet med Spravato pluss oralt AD i remisjon på slutten av 4 ukers dobbeltblindet induksjonsfase enn for oralt AD pluss placebonesespray (tabell 6).

Studienr.	Behandlings- gruppe [§]	Antall pasienter (%)					
		Responsrate [†]					Remisjons- rate [‡]
		24 timer	Uke 1	Uke 2	Uke 3	Uke 4	Uke 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- nesespray	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- nesespray	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- nesespray	NA	3 (4,6 %)	8 (12,3 %)	8 (12,3 %)	8 (12,3 %)	4 (6,2 %)

AD = antidepressivum, NA = ikke tilgjengelig

* Videreført baselineobservasjon (*Baseline Observation Carried Forward*), som innebærer at for en pasient som seponerer behandlingen, antas det at depresjonsnivået returnerer til baselinenivået (dvs. at depresjonsnivået er det samme som før behandlingsstart)

§ Nasalt administrert Spravato eller placebo, oralt AD = et nylig oppstartet AD (SNRI: duloksetin, venlafaksin i depotformulering; SSRI: escitalopram, sertralin)

† Respons ble definert som ≥ 50 % reduksjon i MADRS totalskår fra baseline

‡ Remisjon ble definert som MADRS totalskår ≤ 12

Første dose var Spravato 56 mg + oralt AD

Behandlingsresistent depresjon – langtidsstudier

Tilbakefallsforebyggende studie

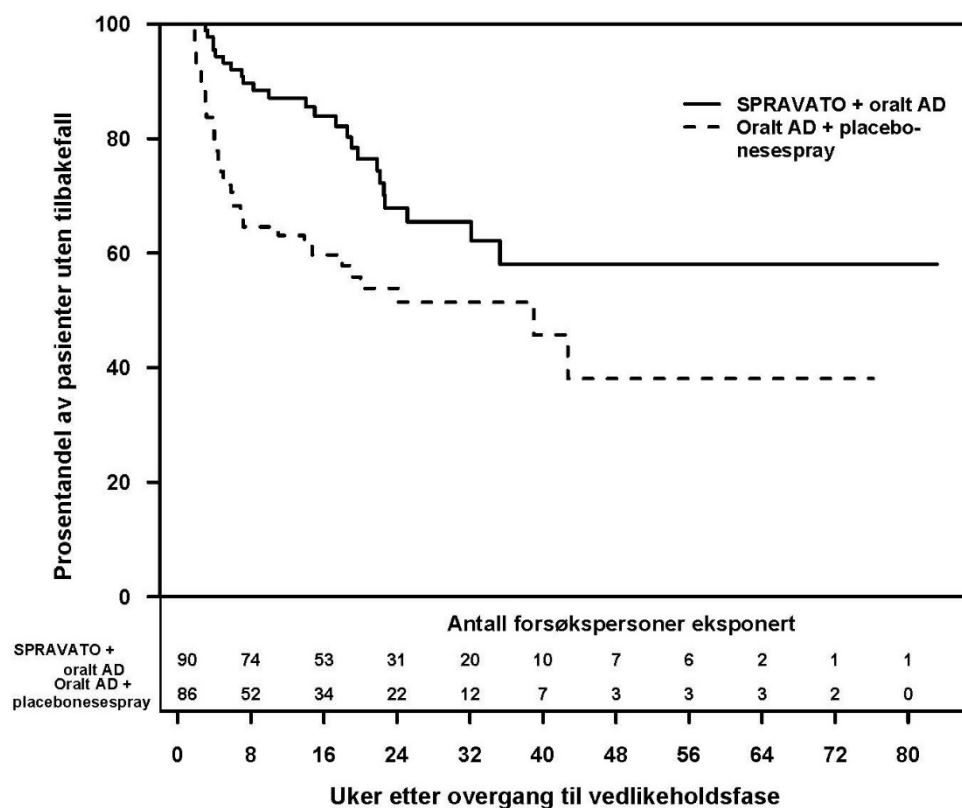
Opprettholdelse av antidepressiv effekt ble vist i en tilbakefallsforebyggende studie. Studien SUSTAIN-1 (TRD3003) var en langtids, randomisert, dobbeltblindet, parallellgruppe, multisenter, tilbakefallsforebyggende studie med aktiv kontroll. Det primære resultatmålet for vurdering av forebygging av depressivt tilbakefall ble målt som tid til tilbakefall. Totalt 705 pasienter ble inkludert; 437 direkte inkludert; 150 overført fra TRD3001 og 118 overført fra TRD3002. Pasienter inkludert direkte fikk Spravato (56 mg eller 84 mg to ganger i uken) pluss oralt AD i en 4 ukers åpen induksjonsfase. På slutten av den åpne induksjonsfasen var 52 % av pasientene i remisjon (MADRS totalskår ≤ 12) og 66 % av pasientene var respondere (≥ 50 % bedring i MADRS totalskår). Pasienter som var respondere (455) fortsatte å få behandling med Spravato pluss oralt AD i en 12 ukers optimaliseringsfase. Etter induksjonsfasen fikk pasientene Spravato ukentlig i 4 uker med oppstart i uke 8, og en algoritme (basert på MADRS) ble brukt til å bestemme doseringsfrekvensen. Pasienter i remisjon (dvs. MADRS totalskår ≤ 12) ble dosert annenhver uke, men hvis MADRS totalskår økte til > 12, ble frekvensen økt til ukentlig dosering de neste 4 ukene; dette for å holde pasienten på laveste doseringsfrekvens som opprettholdt respons/remisjon. På slutten av 16 ukers behandlingsperiode ble pasienter med stabil remisjon (n = 176) eller stabil respons (n = 121) randomisert til å fortsette med Spravato eller slutte med Spravato og bytte til placebonesespray. Stabil remisjon ble definert som MADRS totalskår ≤ 12 i minst 3 av de siste 4 ukene i optimaliseringsfasen, og stabil respons ble definert som ≥ 50 % reduksjon i MADRS totalskår fra baseline i minst 2 uker av optimaliseringsfasen, men ikke stabil remisjon.

Stabil remisjon

Pasienter i stabil remisjon som fortsatte behandling med Spravato pluss oralt AD opplevde statistisk signifikant lengre tid til tilbakefall av depressive symptomer enn pasienter på et nylig oppstartet oralt AD (SNRI: duloksetin, venlafaksin i depotformulering; SSRI: escitalopram, sertralin) pluss placebonesespray (figur 1). Tilbakefall ble definert som en MADRS totalskår ≥ 22 i 2 påfølgende uker eller sykehusinnleggelse for forverring av depresjon eller annen klinisk relevant hendelse som indikerte tilbakefall. Median tid til tilbakefall i gruppen med et nylig oppstartet oralt AD (SNRI: duloksetin, venlafaksin i depotformulering; SSRI: escitalopram, sertralin) pluss placebonesespray var

273 dager, mens en median ikke kunne anslås for Spravato pluss oralt AD, da denne gruppen ikke nådde 50 % tilbakefallsrate.

Figur 1: Tid til tilbakefall hos pasienter i stabil remisjon i studie TRD3003 (fullt analysesett)

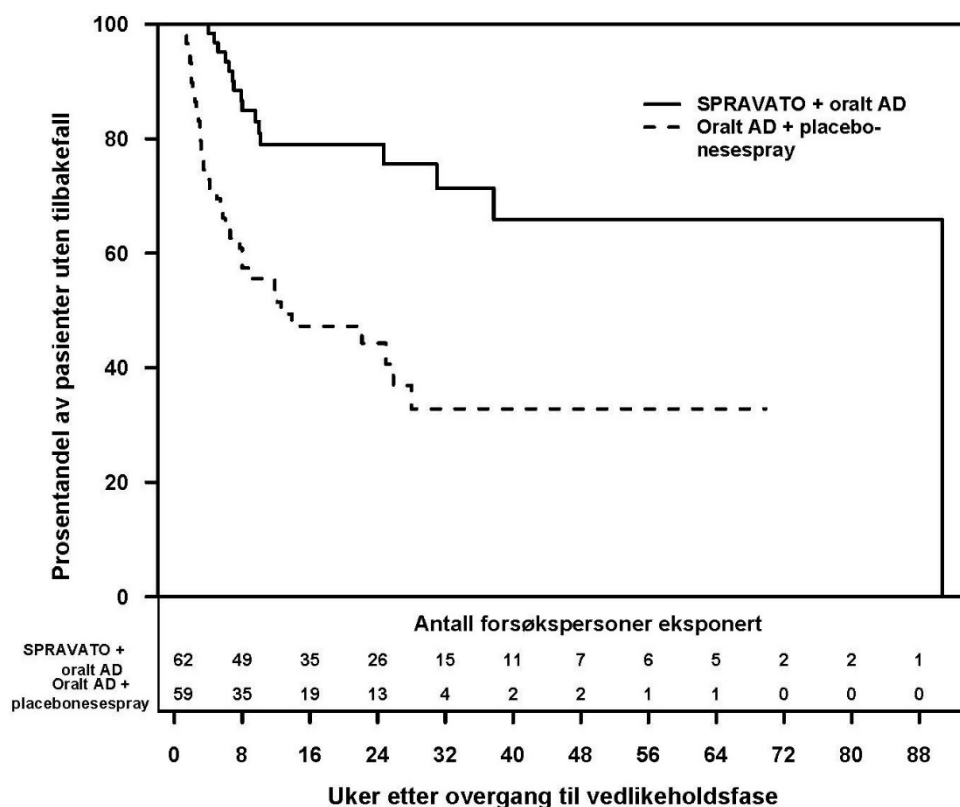


For pasienter i stabil remisjon var tilbakefallsraten basert på Kaplan-Meier-estimer i 12 og 24 ukers dobbeltblindet oppfølgingsperioder henholdsvis 13 % og 32 % for Spravato og 37 % og 46 % for placebo-spray.

Stabil respons

Effektresultatene var sammenfallende for pasienter med stabil respons som fortsatte med behandling med Spravato pluss oralt AD; pasientene opplevde statistisk signifikant lengre tid til tilbakefall av depressive symptomer enn pasienter på et nylig oppstartet oralt AD (SNRI: duloksetin, venlafaksin i depotformulering; SSRI: escitalopram, sertralin) pluss placebo-spray (figur 2). Median tid til tilbakefall i gruppen med et nylig oppstartet oralt AD (SNRI: duloksetin, venlafaksin i depotformulering; SSRI: escitalopram, sertralin) pluss placebo-spray (88 dager) var kortere sammenlignet med gruppen med Spravato pluss oralt AD (635 dager).

Figur 2: Tid til tilbakefall hos pasienter med stabil respons i studie TRD3003 (fullt analysesett)



For pasienter med stabil respons var tilbakefallsraten basert på Kaplan-Meier-estimer i 12 og 24 ukers dobbeltblindet oppfølgingsperiode henholdsvis 21 % og 21 % for Spravato, og 47 % og 56 % for placebo-nesespray.

Inklusjonen i TRD3003 ble spredd over ca. 2 år. Vedlikeholdsfasen hadde variabel varighet og fortsatte til den enkelte pasient fikk et tilbakefall av depressive symptomer eller sluttet i studien av annen årsak, eller studien ble avsluttet fordi nødvendig antall tilbakefallshendelser var oppnådd. Eksponeringsantall ble påvirket av at studien ble stoppet ved et forhåndsdefinert antall tilbakefall basert på interimanalyse. Etter innledende 16 ukers behandling med Spravato pluss oralt AD var median varighet av eksponering for Spravato i vedlikeholdsfasen 4,2 måneder (område: 1 dag til 21,2 måneder) hos pasienter behandlet med Spravato (stabil remisjon og stabil respons). I denne studien fikk 31,6 % av pasientene Spravato i mer enn 6 måneder, og 7,9 % av pasientene fikk Spravato i mer enn 1 år i vedlikeholdsfasen.

Doseringsfrekvens

Doseringsfrekvensen som ble brukt mesteparten av tiden i vedlikeholdsfasen er vist i tabell 7. Av pasientene randomisert til Spravato fikk 60 % 84 mg og 40 % fikk 56 mg dose.

Tabell 7: Doseringfrekvens brukt mesteparten av tiden; vedlikeholdsfase (studie TRD3003)				
	Stabil remisjon		Stabile respondere	
	Spravato + oralt AD (N = 90)	Oralt AD + placebo-nesespray (N = 86)	Spravato + oralt AD (N = 62)	Oralt AD + placebo-nesespray (N = 59)
Vanligste doseringfrekvens				
Ukentlig	21 (23,3 %)	27 (31,4 %)	34 (54,8 %)	36 (61,0 %)

Annenhver uke	62 (68,9 %)	48 (55,8 %)	21 (33,9 %)	19 (32,2 %)
Ukentlig eller annenhver uke	7 (7,8 %)	11 (12,8 %)	7 (11,3 %)	4 (6,8 %)

Behandlingsresistent depresjon – korttidsstudie hos japanske pasienter

Effekt av Spravato ble også evaluert i en korttids (4 ukers) randomisert, dobbeltblindet studie med aktiv kontroll (TRD2005) med 202 voksne japanske pasienter med TRD. Pasientene fikk 4 ukers induksjonsbehandling med Spravato i fast dose på 28 mg, 56 mg, 84 mg eller placebonesespray i tillegg til fortsatt behandling med oralt AD. Det primære effektendepunktet var endring i MADRS totalskår fra baseline til dag 28. Demografiske parametre og sykdomsparametre ved baseline for pasienter var like i gruppene med Spravato pluss AD og placebonesespray pluss AD.

I studie TRD2005 ble det ikke observert statistisk signifikant endring i MADRS totalskår fra baseline til slutten av 4 ukers induksjonsfase for noen av doseringene av Spravato pluss oralt AD sammenlignet med oralt AD pluss placebonesespray (tabell 8).

Behandlingsgruppe	Antall pasienter	Gjennomsnittlig baselineskår (SD)	LS gjennomsnittsendring fra baseline til slutten av uke 4 (SE)	LS gjennomsnittsforskjell (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 + placebonesespray	80	37,7 (5,7)	-14,6 (1,3)	

SD = standardavvik, SE = standardfeil; LS gjennomsnitt = minste kvadrats gjennomsnitt, KI = konfidensintervall, AD = antidepressivum.

[†] Forskjell (Spravato + oralt AD minus oralt AD + placebonesespray) i minste kvadrats gjennomsnittsendring fra baseline.

[#] Konfidensintervall er basert på Dunnetts justering.

Behandlingsresistent depresjon – korttidsstudie hos kinesiske pasienter

Effekt av Spravato ble også evaluert i en korttids (4 ukers) randomisert, dobbeltblindet studie med aktiv kontroll (TRD3006) med 252 voksne pasienter (224 kinesiske pasienter, 28 ikke-kinesiske pasienter) med TRD.

Pasientene fikk 4 ukers induksjonsbehandling med Spravato i fleksibel dose (56 mg eller 84 mg) eller placebonesespray i tillegg til nylig oppstartet behandling med oralt AD. Det primære effektendepunktet var endring i MADRS totalskår fra baseline til dag 28. Demografiske parametre og sykdomsparametre ved baseline for pasienter var like i gruppene med Spravato pluss AD og placebonesespray pluss AD.

I studie TRD3006 ble det ikke observert statistisk signifikant endring i MADRS totalskår fra baseline til slutten av 4 ukers induksjonsfase for Spravato pluss oralt AD sammenlignet med oralt AD pluss placebonesespray (tabell 9).

Tabell 9: Primære effektresultater for endring fra baseline i MADRS totalskår for 4 ukers TRD3006-studie (MMRM)				
Behandlingsgruppe	Antall pasienter[#]	Gjennomsnittlig baselineskår (SD)	LS gjennomsnittsendring fra baseline til slutten av uke 4 (SE)	LS gjennomsnittsforskjell (95 % KI)[†]
Alle pasienter				
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 + placebonesespray	126	35,9 (4,50)	-9,7 (1,09)	
Kinesisk populasjon				
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 + placebonesespray	112	35,9 (4,49)	-8,1 (0,95)	

SD = standardavvik, SE = standardfeil; LS gjennomsnitt = minste kvadrats gjennomsnitt,

KI = konfidensintervall, AD = antidepressivum.

[#] To pasienter fikk ikke oralt AD og ble ikke inkludert i effektanalysen.

[†] Forskjell (Spravato + oralt AD minus oralt AD + placebonesespray) i minste kvadrats gjennomsnittsendring fra baseline.

Akutt korttidsbehandling av psykiatrisk nødsituasjon som følge av klinisk depresjon

Spravato ble undersøkt i to identiske korttids (4 ukers), randomiserte, dobbeltblindede, multisenter, placebokontrollerte fase 3-studier, Aspire I (SUI3001) og Aspire II (SUI3002), hos voksne pasienter med moderat til alvorlig klinisk depresjon (MADRS totalskår > 28) som hadde bekreftende respons på MINI spørsmål B3 ("Tanker [også bare et øyeblikk] om å skade deg selv: med i det minste litt intensjon eller bevissthet rundt at du kan dø som en følge av det; eller tanker om selvmord [dvs. om å ta livet av deg]?") og B10 ("Intensjon å omsette dine tanker om å ta livet av deg til handling de siste 24 timene?"). I disse studiene fikk pasientene behandling med Spravato 84 mg eller placebonesespray to ganger i uken i 4 uker. Alle pasientene fikk omfattende standardbehandling (SOC), inkludert en innledende sykehusinnleggelse og en nylig oppstartet eller optimalisert oral behandling med antidepressiver (AD) (AD monoterapi eller AD pluss augmentering) valgt av utprøver. I følge legens vurdering var akutt psykiatrisk sykehusinnleggelse klinisk indisert på grunn av pasientens umiddelbare selvmordsrisiko. Etter første dose var en engangs dosereduksjon til Spravato 56 mg tillatt hos pasienter som ikke tolererte dosen på 84 mg.

Demografiske parametre og sykdomsparametre ved baseline for pasienter i SUI3001 og SUI3002 var like i gruppene med Spravato pluss SOC og placebonesespray pluss SOC. Median pasientalder var 40 år (område 18 til 64 år), 61 % var kvinner, 73 % kaukasiske og 6 % mørkhudete av afrikansk opprinnelse, og 63 % av pasientene hadde minst ett tidligere selvmordsforsøk. Før inklusjon i studien fikk 92 % av pasientene behandling med antidepressiver. I løpet av studien, som en del av standardbehandlingen, fikk 40 % av pasientene AD monoterapi, 54 % av pasientene fikk AD pluss augmentering og 6 % fikk både AD monoterapi og AD pluss augmentering.

Det primære effektmålet var reduksjon av symptomer på MDD målt som endring fra baseline i MADRS totalskår 24 timer etter første dose (dag 2).

I SUI3001 og SUI3002 viste Spravato pluss SOC statistisk bedre effekt for det primære effektmålet sammenlignet med placebonesespray pluss SOC (se tabell 10).

Tabell 10: Primære effektresultater for endring fra baseline i MADRS totalskår 24 timer etter første dose (studie SUI3001 og SUI3002) (ANCOVA BOCF*)					
Studienr.	Behandlingsgruppe[‡]	Antall pasienter	Gjennomsnittlig baselineskår (SD)	LS gjennomsnittsendring fra baseline til 24 timer etter første dose (SE)	LS gjennomsnittsforskjell (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
	Placebonesespray + 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
	Placebonesespray + SOC	113	39,9 (5,76)	-12,0 (1,06)	–
Sammenslått studie 1 og 2	Spravato 84 mg + SOC	226	40,3 (5,60)	-15,8 (0,73)	-3,8 (-5,69, -1,82)
	Placebonesespray + SOC	225	40,4 (6,04)	-12,1 (0,73)	–

SD = standardavvik, SE = standardfeil; LS gjennomsnitt = minste kvadrats gjennomsnitt, KI = konfidensintervall, SOC = standardbehandling

* ANCOVA-analyse med videreført baselineobservasjon (*Baseline Observation Carried Forward*): I SUI3001 var det 2 forsøkspersoner (1 forsøksperson i hver gruppe) som ikke hadde MADRS totalskår fra dag 2 (24 timer etter første dose), og i SUI3002 var det 6 forsøkspersoner (4 forsøkspersoner på esketamin og 2 forsøkspersoner på placebo) som ikke hadde MADRS totalskår fra dag 2 (24 timer etter første dose). For disse forsøkspersonene antas det at depresjonsnivået returnerer til baselinenivå (dvs. at depresjonsnivået er det samme som før behandlingsstart), og MADRS totalskår fra baseline ble videreført i analysen

[‡] Nasalt administrert esketamin eller placebo

[§] Forskjell (Spravato + SOC minus placebonesespray + SOC) i minste kvadrats gjennomsnittsendring fra baseline

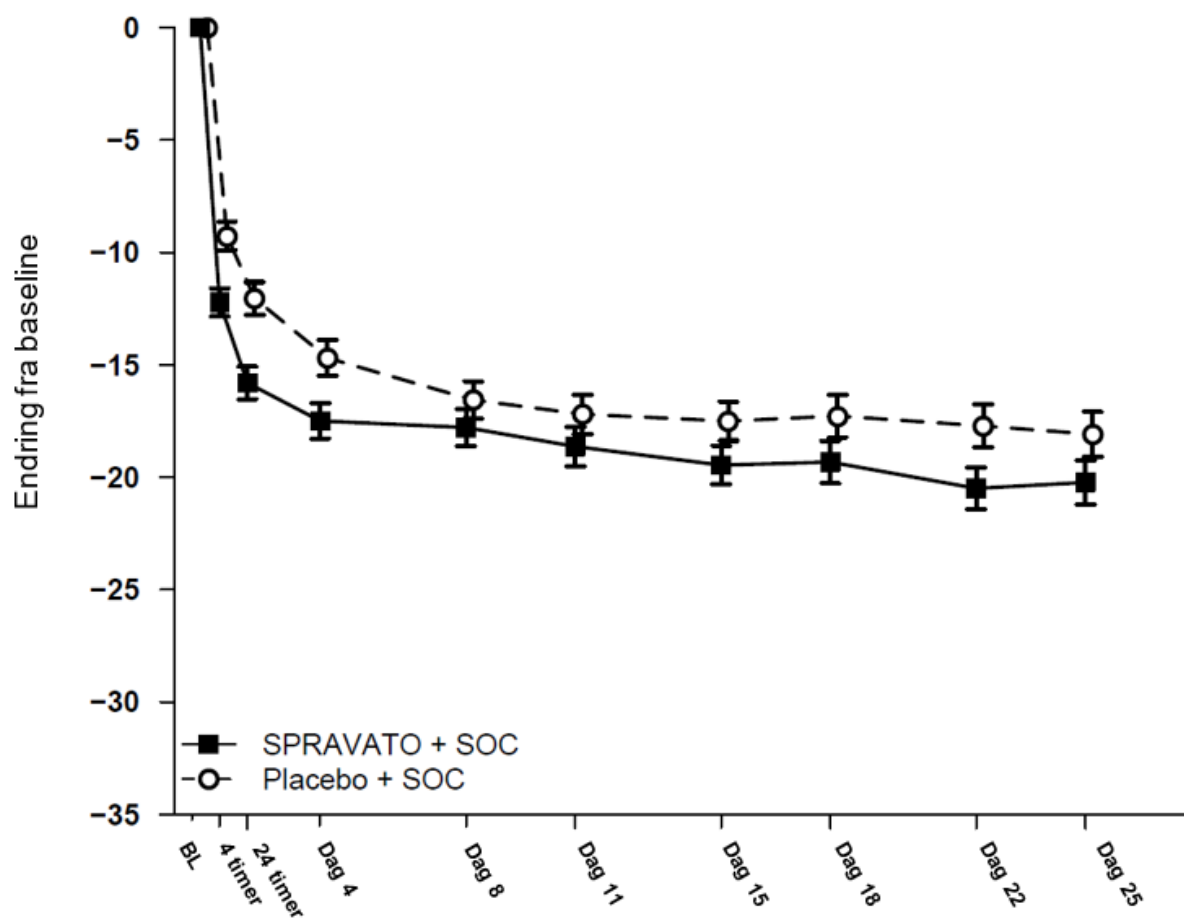
[¶] Behandlingsgrupper som var statistisk signifikant bedre enn placebonesespray + SOC

Behandlingsforskjellene (95 % KI) i endring fra baseline i MADRS totalskår på dag 2 (24 timer etter første dose) mellom Spravato + SOC og placebo + SOC var -4,70 (-7,16, -2,24) for subpopulasjonen som rapporterte et tidligere selvmordsforsøk (N = 284) og -2,34 (-5,59, 0,91) for subpopulasjonen som ikke rapporterte et tidligere selvmordsforsøk (N = 166).

Tidsforløp for behandlingsrespons

I både SUI3001 og SUI3002 ble det observert en behandlingsforskjell mellom Spravato og placebo som startet etter 4 timer. Fra 4 timer til dag 25, sluttet av behandlingsfasen, fortsatte bedringen i både Spravato- og placebogruppen. Forskjellen mellom gruppene vedvarte generelt, men syntes ikke å øke over tid til og med dag 25. Figur 3 viser tidsforløpet for det primære effektmålet endring i MADRS totalskår for de sammenslåtte studiene SUI3001 og SUI3002.

Figur 3: Minste kvadrats gjennomsnittsendring fra baseline i MADRS totalskår over tid i SUI3001 og SUI3002* (sammenslåtte data, sikkerhetsanalysesett) – ANCOVA BOCF



* Merknad: I disse studiene, etter første dose, var en engangs dosereduksjon til Spravato 56 mg tillatt hos pasienter som ikke tolererte dosen på 84 mg. Omtrent 16 % av pasientene fikk reduksjon i doseringen av Spravato fra 84 mg til 56 mg to ganger i uken.

Remisjonsrater

I fase 3-studiene var prosentandelen av pasienter som fikk remisjon (MADRS totalskår ≤ 12 på et gitt tidspunkt i studien) høyere i gruppen med Spravato + SOC enn i gruppen med placebo + SOC ved alle tidspunkter i 4 ukers dobbeltblindet behandlingsfase (tabell 11).

Tabell 11: Pasienter som oppnådde remisjon av MDD, dobbeltblindet behandlingsfase, fullt effektanalysesett						
	SUI3001		SUI3002		Sammenslåtte studier (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 etter første dose Pasienter med remisjon av MDD	9 (8,0 %)	12 (10,7 %)	4 (3,5 %)	12 (10,5 %)	13 (5,8 %)	24 (10,6 %)
Dag 2, 24 timer etter første dose Pasienter med remisjon av MDD	10 (8,9 %)	21 (18,8 %)	12 (10,6 %)	25 (21,9 %)	22 (9,8 %)	46 (20,4 %)
Dag 25 (før dose) Pasienter med remisjon av MDD	38 (33,9 %)	46 (41,1 %)	31 (27,4 %)	49 (43,0 %)	69 (30,7 %)	95 (42,0 %)
Dag 25 (4 timer etter dose) Pasienter med remisjon av MDD	42 (37,5 %)	60 (53,6 %)	42 (37,2 %)	54 (47,4 %)	84 (37,3 %)	114 (50,4 %)

SOC = standardbehandling

Merknad: Remisjon er basert på en MADRS totalskår ≤ 12 . Forsøkspersoner som ikke oppfylte dette kriteriet eller seponerte før tidspunktet uavhengig av årsak anses ikke å være i remisjon.

Effekter på suicidalitet

Generelt opplevde pasienter i begge behandlingsgrupper bedring av alvorlighetsgraden av sin suicidalitet målt på CGI-SS-r-skalaen (*Clinical Global Impression – Severity of Suicidality - revised*) ved 24 timers endepunkt, selv om det ikke var noen statistisk signifikant forskjell mellom behandlingsgruppene.

Langtidseffekt av Spravato med hensyn til forebygging av selvmord har ikke blitt fastslått.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Spravato i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av klinisk depresjon (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet av 84 mg esketamin administrert som neseppray er ca. 48 %.

Esketamin absorberes raskt fra neselimhinnen etter nasal administrasjon, og kan måles i plasma innen 7 minutter etter en 28 mg dose. Tid til maksimal plasmakonsentrasjon (t_{max}) er vanligvis 20 til 40 minutter etter siste neseppray i en behandlingrunde (se pkt. 4.2).

Doseavhengig økning i maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) og areal under plasmakonsentrasjon-tidkurven (AUC_{∞}) for esketamin neseppray ble oppnådd med doser på 28 mg, 56 mg og 84 mg.

Den farmakokinetiske profilen til esketamin er lik etter en enkeltdose og gjentatt dosering, uten akkumulering i plasma når esketamin administreres to ganger i uken.

Distribusjon

Gjennomsnittlig steady-state distribusjonsvolum for esketamin administrert intravenøst er 709 l.

Andelen av total konsentrasjon av esketamin som er bundet til proteiner i humant plasma er i gjennomsnitt 43 til 45 %. Esketamins bindingsgrad til plasmaproteiner er ikke avhengig av lever- eller nyrefunksjon.

Esketamin er ikke et substrat for transportørene P-glykoprotein (P-gp; multidrugresistensprotein 1), brystkrefresistensprotein (BCRP) eller organisk aniontransportør (OATP) 1B1 eller OATP1B3. Esketamin hemmer ikke disse transportørene eller multidrug- og toksinekstrusjon 1 (MATE1) og MATE2-K eller organisk kationtransportør 2 (OCT2), OAT1 eller OAT3.

Biotransformasjon

Esketamin blir i stor grad metabolisert i leveren. Den primære metabolismeveien for esketamin i humane levermikrosomer er N-demetylering til noresketamin. De viktigste cytokrom P450 (CYP)-enzymene involvert i N-demetylering av esketamin er CYP2B6 og CYP3A4. Andre CYP-enzymmer, inkludert CYP2C19 og CYP2C9, bidrar i langt mindre grad. Noresketamin metaboliseres deretter ved CYP-avhengig metabolisme til andre metabolitter, hvorav noen gjennomgår glukuronidering.

Eliminasjon

Gjennomsnittlig clearance av esketamin administrert intravenøst var ca. 89 l/time. Etter at C_{max} var nådd etter nasal administrasjon var fallet i esketaminkonsentrasjonen i plasma raskt de første timene og deretter mer gradvis. Gjennomsnittlig terminal halveringstid etter administrasjon som neseppray var vanligvis 7 til 12 timer.

Etter intravenøs administrasjon av radiomerket esketamin ble ca. 78 % og 2 % av administrert radioaktivitet gjenfunnet i henholdsvis urin og feces. Etter oral administrasjon av radiomerket esketamin ble ca. 86 % og 2 % av administrert radioaktivitet gjenfunnet i henholdsvis urin og feces. Gjenfunnet radioaktivitet besto hovedsakelig av esketaminmetabolitter. Etter intravenøs og oral administrasjon ble < 1 % av dosen utskilt i urin som uendret legemiddel.

Linearitet/ikke-linearitet

Esketamineksponeringen øker med dosen fra 28 mg til 84 mg. Økningen i C_{max} - og AUC-verdier var mindre enn doseproporsjonal mellom 28 mg og 56 mg eller 84 mg, men den var nesten doseproporsjonal mellom 56 mg og 84 mg.

Interaksjoner

Effekt av andre legemidler på esketamin

Leverenzymhemmere

Forbehandling av friske forsøkspersoner med oral tiklopidin, en hemmer av CYP2B6-aktivitet i lever, (250 mg to ganger daglig i 9 dager før og på dagen for administrasjon av esketamin) hadde ingen effekt på C_{max} for esketamin administrert som neseppray. AUC_{∞} for esketamin økte med ca. 29 %. Terminal halveringstid for esketamin ble ikke påvirket av forbehandling med tiklopidin.

Forbehandling med oral klaritromycin, en hemmer av CYP3A4-aktivitet i lever, (500 mg to ganger daglig i 3 dager før og på dagen for administrasjon av esketamin) økte gjennomsnittlig C_{max} og AUC_{∞}

for nasalt administrert esketamin med henholdsvis ca. 11 % og 4 %. Terminal halveringstid for esketamin ble ikke påvirket av forbehandling med klaritromycin.

Leverenzymindusere

Forbehandling med oral rifampicin, en potent induser av aktiviteten til flere CYP-enzymene i lever, slik som CYP3A4 og CYP2B6, (600 mg daglig i 5 dager før administrasjon av esketamin) reduserte gjennomsnittlige C_{max} - og AUC_{∞} -verdier for esketamin administrert som neseppray med henholdsvis ca. 17 % og 28 %.

Andre nesepprayer

Forbehandling av forsøkspersoner med en historie med allergisk rhinitt og som ble preeksponert for gresspollen, med oksymetazolin administrert som neseppray (2 sprayer av 0,05 % oppløsning administrert 1 time før nasal administrasjon av esketamin), hadde liten effekt på farmakokinetikken til esketamin.

Forbehandling av friske forsøkspersoner med nasal administrasjon av mometasonfuroat (200 mikrog per dag i 2 uker med siste mometasonfuroatdose administrert 1 time før nasal administrasjon av esketamin), hadde liten effekt på farmakokinetikken til esketamin.

Effekt av esketamin på andre legemidler

Nasal administrasjon av 84 mg esketamin to ganger i uken i 2 uker reduserte gjennomsnittlig plasma AUC_{∞} for oral midazolam (6 mg enkeltdose), et substrat for CYP3A4 i lever, med ca. 16 %.

Nasal administrasjon av 84 mg esketamin to ganger i uken i 2 uker påvirket ikke gjennomsnittlig AUC i plasma for oral bupropion (150 mg enkeltdose), et substrat for CYP2B6 i lever.

Spesielle populasjoner

Eldre (65 år og eldre)

Farmakokinetikken til esketamin administrert som neseppray ble sammenlignet mellom eldre, men ellers friske forsøkspersoner, og yngre friske voksne. Gjennomsnittlige esketamin C_{max} - og AUC_{∞} -verdier oppnådd med 28 mg dose var henholdsvis 21 % og 18 % høyere hos eldre forsøkspersoner (alder 65 til 81 år) sammenlignet med yngre voksne forsøkspersoner (alder 22 til 50 år). Gjennomsnittlige esketamin C_{max} - og AUC_{∞} -verdier oppnådd med 84 mg dose var henholdsvis 67 % og 38 % høyere hos eldre forsøkspersoner (alder 75 til 85 år) sammenlignet med yngre voksne forsøkspersoner (alder 24 til 54 år). Terminal halveringstid for esketamin var lik hos eldre og yngre voksne forsøkspersoner (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

I forhold til forsøkspersoner med normal nyrefunksjon (kreatininclearance [CL_{CR}] 88 til 140 ml/minutt), var C_{max} for esketamin i gjennomsnitt 20 til 26 % høyere hos forsøkspersoner med mildt (CL_{CR} 58 til 77 ml/minutt), moderat (CL_{CR} 30 til 47 ml/minutt) eller alvorlig (CL_{CR} 5 til 28 ml/minutt, ikke i dialyse) nedsatt nyrefunksjon etter administrasjon av en 28 mg dose av esketamin neseppray. AUC_{∞} var 13 til 36 % høyere hos forsøkspersoner med lett til alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Det er ingen klinisk erfaring med esketamin administrert som neseppray hos pasienter i dialyse.

Nedsatt leverfunksjon

C_{max} og AUC_{∞} for esketamin etter en 28 mg dose var lik hos forsøkspersoner med Child-Pugh klasse A (lett) nedsatt leverfunksjon og friske forsøkspersoner. C_{max} og AUC_{∞} for esketamin var henholdsvis 8 % høyere og 103 % høyere hos forsøkspersoner med Child-Pugh klasse B (moderat) nedsatt leverfunksjon enn hos friske forsøkspersoner.

Det er ingen klinisk erfaring med esketamin administrert som neseppray hos pasienter med Child-Pugh klasse C (alvorlig) nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Etnisitet

Farmakokinetikken til esketamin neseppray ble sammenlignet hos friske asiatiske forsøkspersoner og kaukasiske forsøkspersoner. Gjennomsnittlige C_{\max} og AUC_{∞} -verdier for esketamin i plasma etter en 56 mg enkeltdose av esketamin var henholdsvis ca. 14 % og 33 % høyere hos kinesiske forsøkspersoner enn hos kaukasiske. I gjennomsnitt var esketamins C_{\max} 10 % lavere og AUC_{∞} var 17 % høyere hos koreanske forsøkspersoner enn hos kaukasiske forsøkspersoner. Det ble gjennomført en populasjonsfarmakokinetisk analyse som inkluderte japanske pasienter med behandlingsresistent depresjon, i tillegg til friske japanske forsøkspersoner. Basert på denne analysen, var C_{\max} og AUC_{24h} for esketamin i plasma, for en gitt dose, hos japanske forsøkspersoner ca. 20 % høyere enn hos ikke-asiatiske forsøkspersoner. Gjennomsnittlig terminal halveringstid for esketamin i plasma var 7,1 til 8,9 timer hos asiatiske forsøkspersoner og 6,8 timer hos kaukasiske forsøkspersoner.

Kjønn og kroppsvekt

Det ble ikke observert noen signifikante forskjeller i farmakokinetikken til esketamin neseppray med hensyn til kjønn og total kroppsvekt (> 39 til 170 kg) basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser.

Allergisk rhinitt

Farmakokinetikken til en 56 mg enkeltdose av esketamin administrert som neseppray var lik hos forsøkspersoner med allergisk rhinitt som var eksponert for gresspollen, og friske forsøkspersoner.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, nevrotoksisitet, reproduksjonstoksisitet eller karsinogenitet. Dyrestudier med ketamin viste tegn på utviklingsnevrotoksisitet. Potensialet for at esketamin har nevrotoksiske effekter på fostre i utvikling kan ikke utelukkes (se pkt. 4.6).

Gentoksisitet

Esketamin var ikke mutagent med eller uten metabolsk aktivering i Ames test. Gentoksiske effekter av esketamin ble sett i en *in vitro* mikronukleus screeningtest ved metabolsk aktivering. Intravenøst administrert esketamin hadde imidlertid ikke gentoksiske egenskaper i en *in vivo* mikronukleus benemargstest i rotter og en *in vivo* Comet-test i rotteleverceller.

Reproduksjonstoksisitet

I en studie av embryo/føtal utviklingstoksisitet med nasalt administrert ketamin hos rotter, var det ingen negativ påvirkning av avkommet ved maternaltoksiske doser som ga en eksponering opptil 6 ganger human eksponering, basert på AUC-verdier. I en studie av embryo/føtal utviklingstoksisitet med nasalt administrert ketamin hos kaniner, ble det observert skjelettmisdannelser og fostervekten ble redusert ved maternaltoksiske doser. Eksponeringen hos kaniner var i samme område som human eksponering, basert på AUC-verdier.

Publiserte dyrestudier (inkludert primater) ved doser som ga lett til moderat anestesi viser at bruk av anestesimidler i perioden med rask hjernevekst eller synaptogenese medfører celletap i hjerner i utvikling som kan være forbundet med langvarig kognitiv svikt. Klinisk signifikans av disse prekliniske funnene er ikke kjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Sitronsyremonohydrat

Dinatriumedetat

Natriumhydroksid (til pH-justering)

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass av type I-glass med en klorbutylgummipropp. Det fylte hetteglasset med propp monteres i en neseppraybeholder som aktiveres manuelt. Beholderen gir to sprayer.

I hver pakning er hver beholder pakket enkeltvis i en forseglet blisterpakning.

Pakningsstørrelser på 1, 2, 3 eller 6 neseppraybeholdere og multipakninger med 12 (4 pakninger à 3) eller 24 (8 pakninger à 3) neseppraybeholdere.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (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 MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18. desember 2019

10. OPPDATERINGSDATO

07/2023

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.