

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

▼ 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  $\geq 65$  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                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Uke 1-4:</b><br>Startdose dag 1: 56 mg<br>Påfølgende doser: 56 mg eller 84 mg to ganger i uken                   | <b>Uke 5-8:</b><br>56 mg eller 84 mg én gang i uken<br><br><b>Fra uke 9:</b><br>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  $\geq 65$  år med behandlingsresistent klinisk depresjon**

| Induksjonsfase                                                                                                                                          | Vedlikeholdsfase                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Uke 1-4:</b><br>Startdose dag 1: 28 mg<br>Påfølgende doser: 28 mg, 56 mg eller 84 mg to ganger i uken, alle doseendringer skal være i trinn på 28 mg | <b>Uke 5-8:</b><br>28 mg, 56 mg eller 84 mg én gang i uken, alle doseendringer skal være i trinn på 28 mg<br><br><b>Fra uke 9:</b><br>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 pediatrike 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 Spravatobehandling 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 tranilcypromin, 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 organklasseressystem 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**

| Organklasseressystem          | Bivirkning                                            |                                                                                                                                                                       |                                                    |         |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------|
|                               | Frekvens                                              |                                                                                                                                                                       |                                                    |         |
|                               | Svært vanlige                                         | Vanlige                                                                                                                                                               | Mindre vanlige                                     | Sjeldne |
| <b>Psykiatriske lidelser</b>  | dissosiasjon                                          | angst, eufori, forvirringstilstand, derealisasjon, irritabilitet, hallusinasjon inkludert synshallusinasjon, agitasjon, illusjon, panikkanfall, endret tidsoppfatning | psykomotorisk retardasjon, emosjonell uro, dysfori |         |
| <b>Nevrologiske sykdommer</b> | svimmelhet, hodepine, somnolens, dysgeusi, hypoestesi | parestesi, sedasjon, tremor, psykisk svekkelse, letargi, dysartri, oppmerksomhetsforstyrrelse                                                                         | nystagmus, psykomotorisk hyperaktivitet            |         |



|                                                                  |                 |                                                                                                                                    |                           |                      |
|------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------|
| <b>Øyesykdommer</b>                                              |                 | tåkesyn                                                                                                                            |                           |                      |
| <b>Sykdommer i øre og labyrint</b>                               | vertigo         | tinnitus, hyperakusi                                                                                                               |                           |                      |
| <b>Hjertesykdommer</b>                                           |                 | takykardi                                                                                                                          |                           |                      |
| <b>Karsykdommer</b>                                              |                 | hypertensjon                                                                                                                       |                           |                      |
| <b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>    |                 | neseubehag, irritasjon i svelget, orofaryngeale smerter, uttørring av neseslimhinne inkludert nasal skorpedannelse, nasal pruritus |                           | respirasjons-hemming |
| <b>Gastrointestinale sykdommer</b>                               | kvalme, oppkast | oral hypoestesi, munntørrehet                                                                                                      | økt spyttsekresjon        |                      |
| <b>Hud- og underhudssykdommer</b>                                |                 | hyperhidrose                                                                                                                       | kaldsvetting              |                      |
| <b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>                             |                 | pollakiuri, dysuri, akutt vannlatingstrang                                                                                         |                           |                      |
| <b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b> |                 | Føle seg unormal, følelse av å være beruset, asteni, gråting, følelse av kroppstemperaturen dringer                                | forstyrrelser i ganglaget |                      |
| <b>Undersøkelser</b>                                             | 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 ( $\geq 40$  mmHg økning) varierte fra 8 % ( $< 65$  år) til 17 % ( $\geq 65$  år) og DBP ( $\geq 25$  mmHg økning) varierte fra 13 % ( $< 65$  år) til 14 % ( $\geq 65$  år) hos pasienter som fikk esketamin pluss oralt antidepressivum. Insidensen av økt SBP ( $\geq 180$  mmHg) var 3 % og DBP ( $\geq 110$  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, nokturni 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 det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

## **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  $\alpha$ -amino-3-hydroksey-5-metyl-4-isoksazolpropionsyrereseptoren (AMPA), og påfølgende økning av nevrotrop signaldannelse som kan bidra til gjenopprettelse av synaptisk funksjon i disse hjerneregionene som er involvert i reguleringen av humør og emosjonell atferd.

Gjenopprettelse av dopaminerg nevrotransmisjon 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 (TRD3001, TRD3002, TRD3003, TRD3004 og TRD3005) hos voksne pasienter (18 til 86 år) med behandlingsresistent depresjon (TRD) som oppfylte DSM-5-kriteriene for klinisk depresjon og var ikke-responsere overfor minst to behandlinger med orale antidepressiver (AD), i adekvat dosering og varighet, i den pågående depressive episoden. Det ble inkludert 1 833 voksne pasienter, hvorav 1 601 pasienter ble eksponert for Spravato. I tillegg ble 202 pasienter randomisert (122 pasienter fikk Spravato) i fase 2-studien TRD2005 i Japan, 252 pasienter ble randomisert (126 pasienter fikk Spravato) i fase 3-studien TRD3006 primært i Kina, og 676 pasienter ble randomisert (334 pasienter fikk Spravato) i fase 3-studien TRD3013.

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  $\geq 65$  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 ( $\geq 65$  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<br>(N = 223) | Studie TRD3001<br>(N = 342) | Studie TRD3005<br>(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<br>mørkhudete av afrikansk<br>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<br>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, sertraline) pluss placebonesespray (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, sertraline) pluss placebonesespray (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, sertraline) pluss placebonesespray (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 <sup>§</sup> | Antall pasienter | Gjennomsnittlig baselineskår (SD) | LS gjennomsnittsendring fra baseline til slutten av uke 4 (SE) | LS gjennomsnittsforskjell (95 % KI) <sup>†</sup> |
|-----------|--------------------------------|------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| TRD3001   | Spravato 56 mg + oralt AD      | 115              | 37,4 (4,8)                        | -18,9 (1,3)                                                    | -4,3<br>(-7,8, -0,8) <sup>#</sup>                |
|           | Spravato 84 mg + oralt AD      | 114              | 37,8 (5,6)                        | -16,2 (1,3)                                                    | -1,2<br>(-4,7, 2,3) <sup>#</sup>                 |

|                      |                                                |     |            |             |                                   |
|----------------------|------------------------------------------------|-----|------------|-------------|-----------------------------------|
|                      | 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<br>(-6,7, -0,3) <sup>‡</sup> |
|                      | Oralt AD + placebonesespray                    | 109 | 37,3 (5,7) | -14,3 (1,3) |                                   |
| TRD3005<br>(≥ 65 år) | Spravato (28 mg, 56 mg eller 84 mg) + oralt AD | 72  | 35,5 (5,9) | -10,1 (1,7) | -2,9<br>(-6,5, 0,6) <sup>#</sup>  |
|                      | 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, sertralin)

† 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  $\geq 50\%$  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  $\leq 12$ . 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).

**Tabell 6: Respons- og remisjonsrater i 4 ukers kliniske studier basert på BOCF\*-data**

| Studienr. | Behandlingsgruppe <sup>§</sup> | Antall pasienter (%)        |                |                |                |                |                            |
|-----------|--------------------------------|-----------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------------------|
|           |                                | Responsrate <sup>†</sup>    |                |                |                |                | Remisjonsrate <sup>‡</sup> |
|           |                                | 24 timer                    | Uke 1          | Uke 2          | Uke 3          | Uke 4          | Uke 4                      |
| TRD3001   | Spravato 56 mg + oralt AD      | 20<br>(17,4 %)              | 21<br>(18,3 %) | 29<br>(25,2 %) | 52<br>(45,2 %) | 61<br>(53,0 %) | 40<br>(34,8 %)             |
|           | Spravato 84 mg + oralt AD      | 17<br>(14,9 %) <sup>#</sup> | 16<br>(14,0 %) | 25<br>(21,9 %) | 33<br>(28,9 %) | 52<br>(45,6 %) | 38<br>(33,3 %)             |
|           | Oralt AD + placebo-nesespray   | 8<br>(7,1 %)                | 5<br>(4,4 %)   | 15<br>(13,3 %) | 25<br>(22,1 %) | 42<br>(37,2 %) | 33<br>(29,2 %)             |

|                      |                                                       |                |                |                |                |                |                |
|----------------------|-------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| TRD3002              | Spravato<br>56 mg eller<br>84 mg + oralt<br>AD        | 18<br>(15,8 %) | 15<br>(13,2 %) | 29<br>(25,4 %) | 54<br>(47,4 %) | 70<br>(61,4 %) | 53<br>(46,5 %) |
|                      | Oralt AD +<br>placebo-<br>nesespray                   | 11<br>(10,1 %) | 13<br>(11,9 %) | 23<br>(21,1 %) | 35<br>(32,1 %) | 52<br>(47,7 %) | 31<br>(28,4 %) |
| TRD3005<br>(≥ 65 år) | Spravato<br>28 mg, 56 mg<br>eller 84 mg +<br>oralt AD | NA             | 4<br>(5,6 %)   | 4<br>(5,6 %)   | 9<br>(12,5 %)  | 17<br>(23,6 %) | 11<br>(15,3 %) |
|                      | Oralt AD +<br>placebo-<br>nesespray                   | NA             | 3<br>(4,6 %)   | 8<br>(12,3 %)  | 8<br>(12,3 %)  | 8<br>(12,3 %)  | 4<br>(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

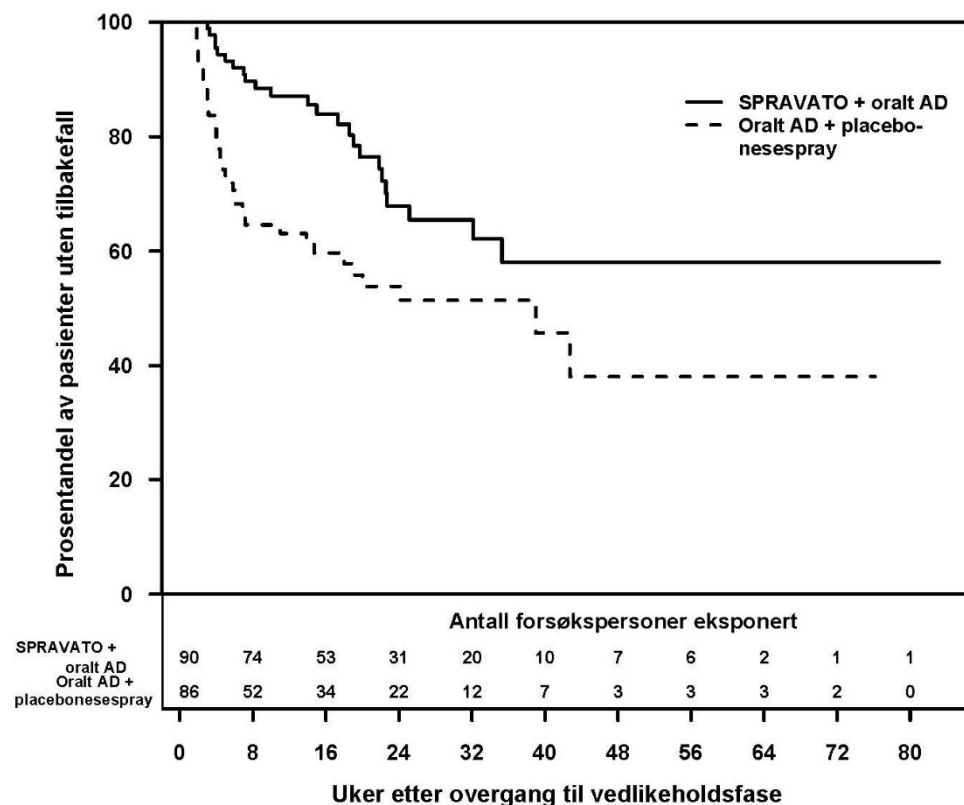
### *Tilbakefallsforebyggende studie*

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)**

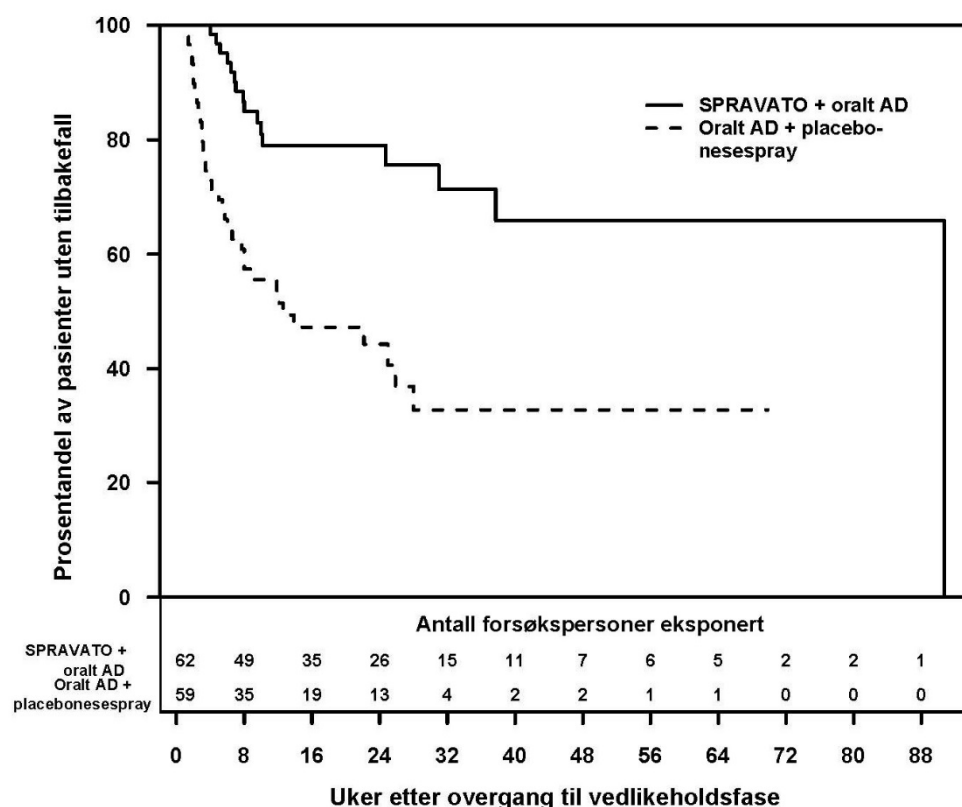


For pasienter i stabil remisjon var tilbakefallsraten basert på Kaplan-Meier-estimer i 12 og 24 ukers dobbeltblindet oppfølgingsperioder henholdsvis 13 % og 32 % for Spravato og 37 % og 46 % for placebonenespray.

#### *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 placebonenespray (figur 2). Median tid til tilbakefall i gruppen med et nylig oppstartet oralt AD (SNRI: duloksetin, venlafaksin i depotformulering; SSRI: escitalopram, sertralin) pluss placebonenespray (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-spray.

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-spray (N = 86) | Spravato + oralt AD (N = 62) | Oralt AD + placebo-spray (N = 59) |
| <b>Vanligste doseringsfrekvens</b> |                              |                                   |                              |                                   |
| 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 %)   |

#### Studie TRD3013 (ESCAPE-TRD)

Effekt av Spravato ble evaluert i en langtids, randomisert, åpen, observatørblindet studie med aktiv kontroll (TRD3013), hvor Spravato ble sammenlignet med kvetiapin depot/forlenget frigivelse (XR) hos 676 voksne pasienter (18-74 år) med TRD som fortsatte med sitt orale AD (SSRI eller SNRI). Pasienter fikk behandling med fleksibel dose av Spravato (28, 56 eller 84 mg) eller kvetiapin XR, i samsvar med doseringsanbefalingene i preparatomtalene som var i bruk ved studiestart.

Det primære effektendepunktet var remisjon (MADRS totalskår  $\leq 10$ ) i uke 8, og det viktigste sekundære endepunktet var tilbakefallsfrihet til og med uke 32 etter remisjon i uke 8. Tilbakefall ble definert som en MADRS totalskår  $\geq 22$  i 2 påfølgende uker eller sykehusinnleggelse for forverring av depresjon eller annen klinisk relevant hendelse som indikerte tilbakefall.

Demografiske parametre og sykdomsparametre ved baseline for pasienter var like i gruppene med Spravato pluss oralt AD og kvetiapin XR pluss oralt AD. Gjennomsnittlig (SD) baseline MADRS totalskår var 31,4 (6,06) for gruppen med Spravato pluss oralt AD og 31,0 (5,83) for gruppen med kvetiapin XR pluss oralt AD.

Spravato pluss oralt AD viste klinisk relevant og statistisk bedre effekt sammenlignet med kvetiapin XR pluss oralt AD for både de primære (tabell 8) og viktigste sekundære (tabell 9) effektmålene.

**Tabell 8: Primære effektresultater for TRD3013-studien<sup>a</sup>**

| Behandlingsgruppe                                        | Spravato + oralt AD | Kvetiapin XR + oralt AD |
|----------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------|
| Antall pasienter i remisjon i uke 8                      | 91/336 (27,1 %)     | 60/340 (17,6 %)         |
| Justert risikoforskjell i prosent (95 % KI) <sup>b</sup> | 9,5 (3,3, 15,8)     | —                       |
| P-verdi <sup>c</sup>                                     | P = 0,003           | —                       |

KI = konfidensintervall, AD = antidepressivum, XR = forlenget frigivelse

<sup>a</sup> En pasient som seponerte studieintervensjonen før uke 8 ble ansett som et negativt resultat (dvs. ikke-remisjon). For pasienter uten tilgjengelig MADRS-resultat ved besøk i uke 8, men som ikke seponerte studieintervensjonen eller sluttet i studien før uke 8, ble LOCF (siste observasjon videreført) for MADRS brukt.

<sup>b</sup> Mantel-Haenszel-estimat for risikoforskjellen, stratifisert etter aldersgrupper (18-64 år,  $\geq 65$  år) og totalt antall med behandlingssvikt brukes. Denne estimerte forskjellen indikerer en fordel for esketamin.

<sup>c</sup> Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-test, justert for aldersgrupper (18-64 år,  $\geq 65$  år) og totalt antall med behandlingssvikt.

**Tabell 9: Viktigste sekundære effektresultater for TRD3013-studien<sup>a</sup>**

| Behandlingsgruppe                                                     | Spravato + oralt AD | Kvetiapin XR + oralt AD |
|-----------------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------|
| Antall pasienter både i remisjon i uke 8 og tilbakefallsfrie i uke 32 | 73/336 (21,7 %)     | 48/340 (14,1 %)         |
| Justert risikoforskjell i prosent (95 % KI) <sup>b</sup>              | 7,7 (2,0, 13,5)     | —                       |
| P-verdi <sup>c</sup>                                                  | P = 0,008           | —                       |

KI = konfidensintervall, AD = antidepressivum, XR = forlenget frigivelse

<sup>a</sup> En pasient som seponerte studieintervensjonen ble ansett som et negativt resultat (dvs. ikke-remisjon). For pasienter uten tilgjengelig MADRS-resultat ved besøk i uke 8, men som ikke seponerte studieintervensjonen eller sluttet i studien før uke 8, ble LOCF for MADRS brukt.

<sup>b</sup> Mantel-Haenszel-estimat for risikoforskjellen, stratifisert etter aldersgrupper (18-64 år,  $\geq 65$  år) og totalt antall med behandlingssvikt brukes. Denne estimerte forskjellen indikerer en fordel for esketamin.

<sup>c</sup> Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-test, justert for aldersgrupper (18-64 år,  $\geq 65$  år) og totalt antall med behandlingssvikt.

Seponeringsrater i behandlingsperioden på 32 uker grunnet bivirkninger, manglende effekt og totalt var henholdsvis 4,2 %, 8,3 % og 23,2 % for pasienter i gruppen med Spravato pluss oralt AD og henholdsvis 11,5 %, 15,0 % og 40,3 % for pasienter i gruppen med kvetiapin XR pluss oralt AD.

#### 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 10).

**Tabell 10: Primære effektresultater for endring fra baseline i MADRS totalskår for 4 ukers TRD2005-studie hos japanske pasienter (MMRM)**

| Behandlingsgruppe           | Antall pasienter | Gjennomsnittlig baselineskår (SD) | LS gjennomsnittsendring fra baseline til slutten av uke 4 (SE) | LS gjennomsnittsforskjell (90 % KI) <sup>†,#</sup> |
|-----------------------------|------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Spravato 28 mg + oralt AD   | 41               | 38,4 (6,1)                        | -15,6 (1,8)                                                    | -1,0<br>-5,77, 3,70                                |
| Spravato 56 mg + oralt AD   | 40               | 37,9 (5,4)                        | -14,0 (1,9)                                                    | 0,6<br>-4,32, 5,47                                 |
| Spravato 84 mg + oralt AD   | 41               | 35,9 (5,3)                        | -15,5 (1,8)                                                    | -0,9<br>-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.

<sup>†</sup> Forskjell (Spravato + oralt AD minus oralt AD + placebonesespray) i minste kvadrats gjennomsnittsendring fra baseline.

<sup>#</sup> 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 11).

**Tabell 11: Primære effektresultater for endring fra baseline i MADRS totalskår for 4 ukers TRD3006-studie (MMRM)**

| Behandlingsgruppe                       | Antall pasienter <sup>#</sup> | Gjennomsnittlig baselineskår (SD) | LS gjennomsnittsendring fra baseline til slutten av uke 4 (SE) | LS gjennomsnittsforskjell (95 % KI) <sup>†</sup> |
|-----------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| <b>Alle pasienter</b>                   |                               |                                   |                                                                |                                                  |
| Spravato (56 mg eller 84 mg) + oralt AD | 124                           | 36,5 (5,21)                       | -11,7 (1,09)                                                   | -2,0<br>-4,64, 0,55                              |
| Oralt AD + placebonesespray             | 126                           | 35,9 (4,50)                       | -9,7 (1,09)                                                    |                                                  |
| <b>Kinesisk populasjon</b>              |                               |                                   |                                                                |                                                  |
| Spravato (56 mg eller 84 mg) + oralt AD | 110                           | 36,2 (5,02)                       | -8,8 (0,95)                                                    | -0,7<br>-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.

<sup>#</sup> To pasienter fikk ikke oralt AD og ble ikke inkludert i effektanalysen.

<sup>†</sup> 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 12).

**Tabell 12: Primære effektresultater for endring fra baseline i MADRS totalskår 24 timer etter første dose (studie SUI3001 og SUI3002) (ANCOVA BOCF\*)**

| Studienr.                 | Behandlingsgruppe <sup>‡</sup> | Antall pasienter | Gjennomsnittlig baselineskår (SD) | LS gjennomsnittsendring fra baseline til 24 timer etter første dose (SE) | LS gjennomsnittsforskjell (95 % KI) <sup>§</sup> |
|---------------------------|--------------------------------|------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Studie 1 (SUI3001)        | Spravato 84 mg + SOC           | 112              | 41,2 (5,87)                       | -15,7 (1,05)                                                             | -3,7<br>(-6,41, -0,92) <sup>#</sup><br>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<br>(-6,65, -1,12) <sup>#</sup><br>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<br>(-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

<sup>‡</sup> Nasalt administrert esketamin eller placebo

<sup>§</sup> Forskjell (Spravato + SOC minus placebonesespray + SOC) i minste kvadrats gjennomsnittsendring fra baseline

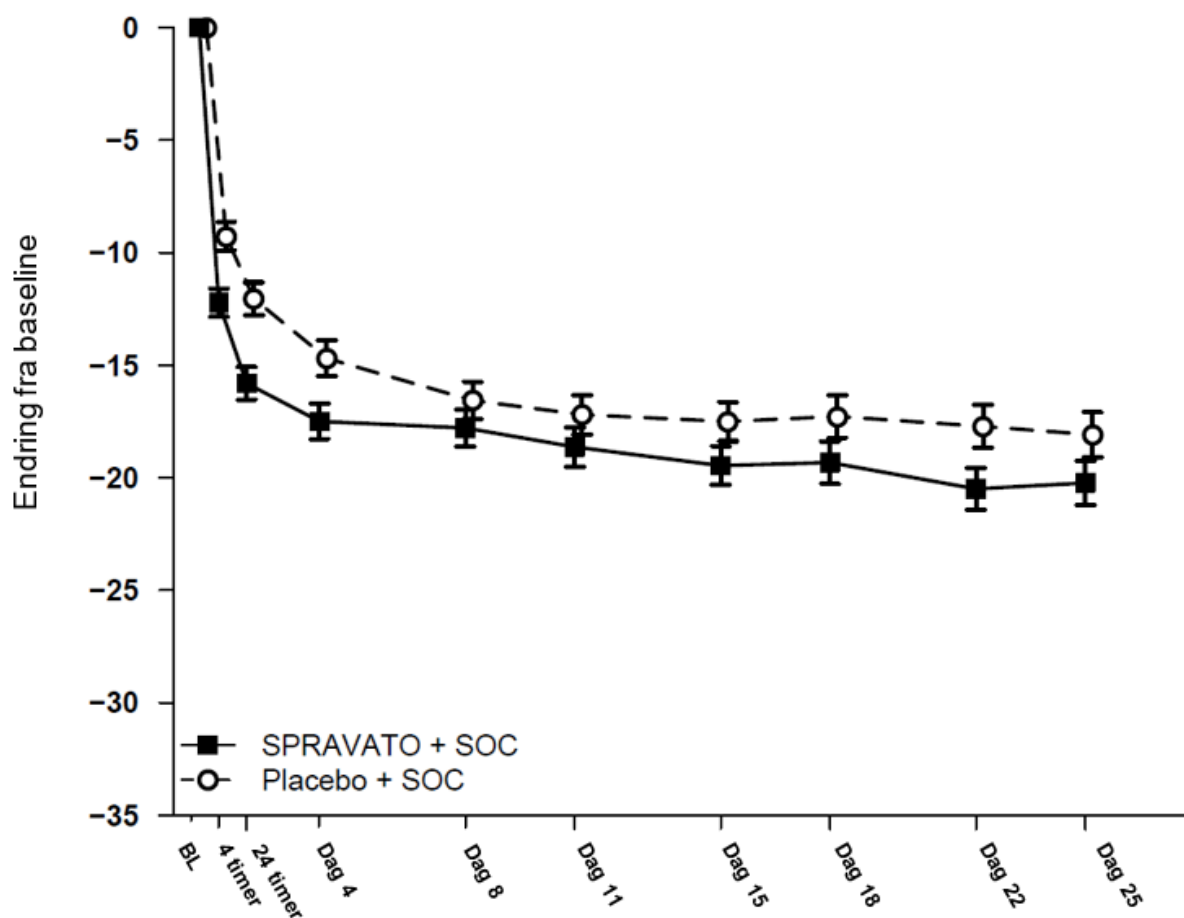
<sup>#</sup> Behandlingsgrupper som var statistisk signifikant bedre enn placebonesespray + SOC

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, slutten 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  $\leq 12$  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 13).

**Tabell 13: Pasienter som oppnådde remisjon av MDD, dobbeltblindet behandlingsfase, fullt effektanalysesett**

|                                                                           | SUI3001              |                       | SUI3002              |                       | Sammenslåtte studier (SUI3001 og SUI3002) |                       |
|---------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|-------------------------------------------|-----------------------|
|                                                                           | Placebo + SOC<br>112 | Spravato + SOC<br>112 | Placebo + SOC<br>113 | Spravato + SOC<br>114 | Placebo + SOC<br>225                      | Spravato + SOC<br>226 |
| <b>Dag 1, 4 timer etter første dose</b><br>Pasienter med remisjon av MDD  | 9 (8,0 %)            | 12 (10,7 %)           | 4 (3,5 %)            | 12 (10,5 %)           | 13 (5,8 %)                                | 24 (10,6 %)           |
| <b>Dag 2, 24 timer etter første dose</b><br>Pasienter med remisjon av MDD | 10 (8,9 %)           | 21 (18,8 %)           | 12 (10,6 %)          | 25 (21,9 %)           | 22 (9,8 %)                                | 46 (20,4 %)           |
| <b>Dag 25 (før dose)</b><br>Pasienter med remisjon av MDD                 | 38 (33,9 %)          | 46 (41,1 %)           | 31 (27,4 %)          | 49 (43,0 %)           | 69 (30,7 %)                               | 95 (42,0 %)           |
| <b>Dag 25 (4 timer etter dose)</b><br>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  $\leq 12$ . 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.

#### Pediatrisk 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 pediatriske populasjonen ved behandling av klinisk depresjon (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

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

Esketamin absorberes raskt fra neseslimhinnen 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 ( $AUC_{\infty}$ ) 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), brystkreftresistensprotein (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 nesepressur 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 nesepressur.  $AUC_{\infty}$  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  $AUC_{\infty}$  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  $AUC_{\infty}$ -verdier for esketamin administrert som nesespray med henholdsvis ca. 17 % og 28 %.

### Andre nesesprayer

Forbehandling av forsøkspersoner med en historie med allergisk rhinitt og som ble preeksponert for gresspollen, med oksymetazolin administrert som nesespray (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  $AUC_{\infty}$  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 nesespray ble sammenlignet mellom eldre, men ellers friske forsøkspersoner, og yngre friske voksne. Gjennomsnittlige esketamin  $C_{\max}$ - og  $AUC_{\infty}$ -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  $AUC_{\infty}$ -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 nesespray.  $AUC_{\infty}$  var 13 til 36 % høyere hos forsøkspersoner med lett til alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

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

#### *Nedsatt leverfunksjon*

$C_{\max}$  og  $AUC_{\infty}$  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  $AUC_{\infty}$  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 nesespray 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  $AUC_{\infty}$ -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  $AUC_{\infty}$  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 Hjelpesoffer**

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**

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

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

### Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgia

## B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt særlig og begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

## D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lansering av Spravato i hvert medlemsland skal innehaver av markedsføringstillatelsen avtale innhold og format for **opplæringsmateriellet og programmet for kontrollert utlevering (CAP)**, inkludert kommunikasjonsmedia, distribusjonsmetoder og eventuelle andre aspekter ved programmet, med nasjonal kompetent myndighet (NCA).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sørge for at det i hvert medlemsland hvor Spravato markedsføres, iverksettes et CAP for å forebygge/minimere den viktige identifiserte risikoen for legemiddelmisbruk.

Spravato er tiltenkt å administreres av pasienten selv under direkte tilsyn av helsepersonell, og skal utleveres til klinikken hvor administrasjonen finner sted, som avtalt på medlemslandsnivå, basert på lokale juridiske krav og/eller systemer for lokalt helsevesen. Når administrasjonen er tiltenkt polikliniske pasienter, skal den kun foregå i omgivelser hvor pasienten får nødvendig oppfølging.

Spravato kan indusere forbigående sedasjon, dissosiative- og persepsjonsforstyrrelser og/eller økt blodtrykk. Pasienter skal derfor overvåkes av helsepersonell under og etter hver behandlingsrunde, inkludert en vurdering for å fastslå om pasienten anses klinisk stabil og klar for hjemreise. Hos pasienter med klinisk signifikante eller ustabile kardiovaskulære eller respiratoriske tilstander skal Spravato administreres i lokaler hvor nødvendig utstyr for gjenoppliving, samt helsepersonell med erfaring innen hjerte-lungeredning, er tilgjengelig.

Følgende opplæringsmateriell skal leveres til helsepersonell (og bekreftelse av mottak dokumenteres):

- **Veiledningen for helsepersonell**, som har til hensikt å beskrive risikoene forbigående dissosiative tilstander og persepsjonsforstyrrelser, legemiddelmisbruk, bevissthetsforstyrrelser og blodtrykksøkning, skal inneholde relevante henvisninger til pasientsikkerhet, og understreke at:
  - Alle pasienter skal overvåkes i henhold til dette etter administrasjon av Spravato, inntil de anses klinisk stabile for hjemreise
  - Hos pasienter med klinisk signifikante eller ustabile kardiovaskulære eller respiratoriske tilstander skal Spravato administreres i lokaler hvor nødvendig utstyr for gjenoppliving er tilgjengelig samt helsepersonell med erfaring innen hjerte-lungeredning
  - På grunn av mulig risiko for hjertebivirkninger, skal pasientens blodtrykk overvåkes nøye før og etter bruk av Spravato.
- "Sjekkliste for helsepersonell" (vedlagt veiledningen for helsepersonell): hensikten med dette opplæringsmaterialet er å hjelpe helsepersonell å vurdere når, etter administrasjon av Spravato, en pasient anses stabil og trygt kan få lov til å dra hjem fra klinikken hvor Spravato ble administrert.

Følgende opplæringsmateriell skal leveres til pasienter:

- **Pasientveiledningen**, som har til hensikt å beskrive risikoene for forbigående dissosiative tilstander og persepsjonsforstyrrelser, legemiddelmisbruk, bevissthetsforstyrrelser og blodtrykksøkning. Hensikten med dette opplæringsmaterialet er å beskrive:
  - Hvilke bivirkninger som kan forventes etter administrasjon av Spravato, og hvordan disse effektene kan minimeres
  - Risikofaktorer/-grupper / tegn på misbruk og avhengighet, som skal vurderes regelmessig og overvåkes
  - Prosedyren for intranasal administrasjon av Spravato, inkludert forberedelse (faste i 2 timer, ingen drikke siste 30 minutter) og pasientovervåkning

Hensikten med pasientveiledningen er også å øke oppmerksomheten rundt:

- Trinnene ved egenadministrasjon av Spravato under direkte tilsyn av helsepersonell
- Blodtrykksovervåkning før og etter dosering med Spravato
- Krav om tilsyn av helsepersonell og observasjon etter dosering, inntil helsepersonell bekrefter at pasienten er klinisk stabil og kan få lov til å dra hjem fra klinikken hvor Spravato ble administrert
- Påvirkningen fra Spravato på pasientens evne til å kjøre eller bruke maskiner

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**



**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****ESKE (til 1 og 6 neseppraybeholdere)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Spravato 28 mg neseppray, oppløsning  
esketamin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver neseppraybeholder inneholder esketaminhydroklorid tilsvarende 28 mg esketamin.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: Sitronsyremonohydrat, dinatriumedetat, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Neseppray, oppløsning

1 neseppraybeholder

6 neseppraybeholdere

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
nasal bruk  
Skal ikke aktiveres eller testes før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/19/1410/001 (1 spraybeholder)  
EU/1/19/1410/004 (6 spraybeholdere)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

spravato

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****ESKE (til 2 og 3 neseppraybeholdere)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Spravato 28 mg neseppray, oppløsning  
esketamin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver neseppraybeholder inneholder esketaminhydroklorid tilsvarende 28 mg esketamin.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: Sitronsyremonohydrat, dinatriumedetat, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Neseppray, oppløsning

2 neseppraybeholdere

3 neseppraybeholdere

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

nasal bruk

Skal ikke aktiveres eller testes før bruk.

Pakning med 56 mg = 2 neseppraybeholdere

Pakning med 84 mg = 3 neseppraybeholdere

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

spravato

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

|                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP<br/>BLISTER</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------|

|                            |
|----------------------------|
| <b>1. LEGEMIDLETS NAVN</b> |
|----------------------------|

Spravato 28 mg nesessay, oppløsning  
esketamin

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| <b>2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN</b> |
|------------------------------------------------------------|

Janssen-Cilag International NV

|                      |
|----------------------|
| <b>3. UTLØPSDATO</b> |
|----------------------|

EXP

|                             |
|-----------------------------|
| <b>4. PRODUKSJONSNUMMER</b> |
|-----------------------------|

Lot

|                 |
|-----------------|
| <b>5. ANNET</b> |
|-----------------|

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**NESESPRAY-/ETIKETT FOR BEHOLDER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Spravato 28 mg neseppray, oppløsning  
esketamin  
nasal bruk

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

28 mg

**6. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****ESKE (til 3 neseppraybeholdere) SOM INDRE EMBALLASJE/DEL AV EN MULTIPAKNING (UTEN BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Spravato 28 mg neseppray, oppløsning  
esketamin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver neseppraybeholder inneholder esketaminhydroklorid tilsvarende 28 mg esketamin.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: Sitronsyremonohydrat, dinatriumedetat, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Neseppray, oppløsning

3 neseppraybeholdere  
Del av en multipakning, kan ikke selges separat

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
nasal bruk  
Skal ikke aktiveres eller testes før bruk.

Pakning med 84 mg = 3 neseppraybeholdere

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

spravato

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE****18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**



**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**ESKE TIL MULTIPAKNINGER MED 12 NESESPRAYBEHOLDERE (4 pakninger à 3 neseppraybeholdere) ELLER 24 NESESPRAYBEHOLDERE (8 pakninger à 3 neseppraybeholdere) MED BLUE BOX**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Spravato 28 mg neseppray, oppløsning  
esketamin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver neseppraybeholder inneholder esketaminhydroklorid tilsvarende 28 mg esketamin.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: Sitronsyremonohydrat, dinatriumedetat, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Neseppray, oppløsning

Multipakning: 24 (8 pakninger à 3) neseppraybeholdere

Multipakning: 12 (4 pakninger à 3) neseppraybeholdere

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

nasal bruk

Skal ikke aktiveres eller testes før bruk.

Pakning med 84 mg = 3 neseppraybeholdere

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/19/1410/005 (8 pakninger, hver med 3 spraybeholdere)  
EU/1/19/1410/006 (4 pakninger, hver med 3 spraybeholdere)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT****17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

### **Spravato 28 mg neseppray, oppløsning esketamin**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Spravato er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Spravato
3. Hvordan du bruker Spravato
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Spravato
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Spravato er og hva det brukes mot**

##### **Hva Spravato er**

Spravato inneholder virkestoffet esketamin. Dette tilhører en legemiddelgruppe som kalles antidepressiver, og du får dette legemidlet til behandling av din depresjon.

##### **Hva Spravato brukes mot**

Spravato brukes hos voksne til å redusere symptomene ved depresjon, slik som tristhet, engstelighet, følelse av å være verdiløs, søvnvansker, endringer i matlyst, tap av interesse for favorittaktiviteter, følelse av at alt går langsommere. Det gis sammen med et annet legemiddel mot depresjon (antidepressivum), dersom du har prøvd minst to andre legemidler mot depresjon uten at de har hjulpet.

Spravato brukes også hos voksne til å raskt redusere symptomene ved depresjon i en situasjon som krever umiddelbar behandling (også kjent som psykiatrisk nødsituasjon).

#### **2. Hva du må vite før du bruker Spravato**

##### **Bruk ikke Spravato**

- dersom du er allergisk overfor esketamin, et tilsvarende legemiddel kalt ketamin som brukes til narkose, eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du noen gang har hatt visse tilstander, slik som:
  - en aneurisme (et svakt punkt i en blodårevegg der den utvides eller buler ut)
  - hjerneblødning
- dersom du nylig har hatt et hjerteinfarkt (siste 6 uker)  
Dette er fordi Spravato kan gi en midlertidig blodtrykksøkning, som kan medføre alvorlige komplikasjoner ved disse tilstandene.

Bruk ikke Spravato dersom noe av det ovennevnte gjelder deg. Snakk med lege før du bruker Spravato dersom du ikke er sikker. Legen avgjør om du kan bruke dette legemidlet eller ikke.

## **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege før du bruker Spravato dersom du har:

- et hjerteproblem som ikke er under god kontroll, slik som: dårlig blodstrøm i hjertets blodårer ofte med brystmerter (slik som angina), høyt blodtrykk, hjerteklaffsykdom eller hjertesvikt
- noen gang hatt problemer med blodforsyningen til hjernen (slik som et slag)
- noen gang hatt problemer med stoffmisbruk – reseptpliktige legemidler eller illegale stoffer
- noen gang hatt en tilstand kalt psykose - hvor du tror på noe som ikke er sant (vrangforestillinger) eller ser, føler eller hører noe som ikke finnes (hallusinasjoner)
- noen gang hatt en tilstand kalt bipolar lidelse eller symptomer på mani (hvor du blir svært hyperaktiv eller overbegeistret)
- noen gang hatt en overaktiv skjoldkjertel som ikke er godt nok behandlet (hypertyreose)
- noen gang hatt lungeproblemer som gir pustevansker (lungeinsuffisiens), inkludert kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS)
- søvnapné og er ekstremt overvektig
- noen gang hatt lav eller høy puls som gir kortpustethet, hjertebank eller ubehag i brystet, ørhet eller besvimelse
- hatt en alvorlig hodeskade eller alvorlige problemer som rammer hjernen, spesielt tilfeller med økt trykk i hjernen
- alvorlige leverproblemer.

Snakk med lege før du bruker Spravato dersom noe av det ovennevnte gjelder deg (eller om du ikke er sikker). Legen avgjør om du bør bruke dette legemidlet.

## **Forverring av depresjon**

Snakk med legen din eller oppsøk nærmeste sykehus øyeblikkelig dersom du på noe tidspunkt har tanker om å skade deg selv eller begå selvmord.

Det kan være nyttig for deg å fortelle en slektning eller en nær venn at du er deprimert, og spørre dem om de tror at din depresjon har blitt verre eller om de er bekymret for oppførselen din. Du kan be dem lese dette pakningsvedlegget.

## **Blodtrykk**

Spravato kan øke blodtrykket i ca. 1 til 2 timer etter at du har brukt det, så blodtrykket ditt vil bli målt før du begynner med Spravato og etter at du har brukt det.

Dersom blodtrykket er høyt før bruk av dette legemidlet, vil legen avgjøre om du skal begynne med legemidlet eller vente til blodtrykket er lavere. Dersom blodtrykket går opp etter bruk av dette legemidlet, og forblir høyt i mer enn noen få timer, er det mulig at du må ta flere prøver.

Dette legemidlet kan gi en midlertidig blodtrykksøkning etter at du har tatt en dose. Blodtrykket vil bli sjekket før og etter bruk av dette legemidlet. Snakk med helsepersonell øyeblikkelig dersom du får brystmerter, kortpustethet, plutselig sterk hodepine, synsforstyrrelser eller kramper (anfall) etter at du har tatt dette legemidlet.

## **Snakk med legen din dersom du får noe av følgende mens du bruker Spravato**

- problemer med oppmerksomhet, dømmekraft og tenking (se også "Kjøring og bruk av maskiner" og "Mulige bivirkninger"). Under og etter hver gangs bruk av dette legemidlet vil legen sjekke din tilstand og avgjøre hvor lenge du skal overvåkes.
- søvnighet (sedasjon), besvimelse, svimmelhet, følelse av at alt snurrer rundt, angst eller følelse av å være utenfor deg selv, dine tanker, følelser, tid og rom (dissosiasjon), pustevansker (respirasjonshemming). Snakk med helsepersonell øyeblikkelig dersom du føler at du ikke klarer å holde deg våken eller at du holder på å besvime.
- smerter ved vannlating eller blod i urinen – dette kan være tegn på blæreproblemer. Dette kan forekomme ved høye doser av et tilsvarende legemiddel (kalt ketamin) brukt over lang tid.

Snakk med legen dersom du får noe av det ovennevnte mens du bruker Spravato.

**Eldre (over 65 år)**

Dersom du er eldre (over 65 år), vil du bli nøye overvåket da du kan ha økt risiko for å falle når du begynner å gå etter behandlingen.

**Barn og ungdom**

Ikke gi dette legemidlet til barn og ungdom under 18 år. Dette fordi Spravato ikke er undersøkt i denne aldersgruppen mot depresjon som ikke blir bedre av behandling.

**Andre legemidler og Spravato**

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Bruk av Spravato sammen med visse legemidler kan gi bivirkninger. Det er spesielt viktig å snakke med legen din dersom du bruker:

- Legemidler som brukes til å behandle nevrologiske sykdommer eller sterke smerter (for eksempel benzodiazepiner, opioider), eller alkoholholdige legemidler eller drikker
- Stimulerende midler, som de som brukes ved tilstander som narkolepsi, eller legemidler mot ADHD (for eksempel amfetaminer, metylfenidat, modafinil, armodafinil)
- Legemidler som kan øke blodtrykket, slik som tyreoidhormoner, astmamedisiner, slik som xantinderivater, legemidler mot fødselsblødninger (ergometrin) samt hjertemedisiner, slik som vasopressin
- Legemidler mot depresjon eller Parkinsons sykdom, kjent som monoaminoksidase (MAO)-hemmere (for eksempel tranylcypromin, selegilin, fenelzin).

**Graviditet og amming**

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

**Prevensjon**

Dersom du kan bli gravid må du bruke prevensjon under behandlingen. Snakk med legen om egnede prevensjonsmetoder.

**Graviditet**

Bruk ikke Spravato dersom du er gravid.

Snakk med legen din øyeblikkelig dersom du blir gravid mens du behandles med Spravato. Dette for å avgjøre om behandlingen skal avsluttes, og for å få informasjon om andre alternativer for behandling.

**Amming**

Bruk ikke Spravato dersom du ammer. Snakk med lege før du tar Spravato dersom du ammer. Legen vil diskutere med deg om du skal slutte å amme eller slutte å bruke dette legemidlet. Legen vil ta i betraktning fordelene av amming for deg og barnet, og fordelene av behandlingen for deg.

**Kjøring og bruk av maskiner**

Spravato kan gjøre deg søvnig og svimmel og ha andre bivirkninger som midlertidig kan påvirke din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner og utføre aktiviteter hvor du må ha full årvåkenhet. Etter behandling med dette legemidlet skal du ikke utøve disse aktiviteter før neste dag, etter en god natts søvn.

**3. Hvordan du bruker Spravato**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Du skal selv bruke Spravato nesespray - under tilsyn av legen eller annet helsepersonell i en helseinstitusjon, slik som legens kontor eller klinikk.

Legen eller annet helsepersonell vil vise deg hvordan du skal bruke neseppraybeholderen (**se også Bruksanvisning**).

### **Hvor mye du skal bruke**

Legen bestemmer om du trenger 1, 2 eller 3 neseppraybeholdere, og hvor ofte du skal komme til legens kontor eller klinikk for å få legemidlet.

- Én neseppraybeholder gir to sprayer (én spray per nesebor)
- Spravato brukes to ganger i uken de første 4 ukene

Dersom behandlingen din fortsettes:

- Spravato brukes vanligvis én gang i uken de neste 4 ukene
- Etter dette brukes Spravato vanligvis én gang i uken eller én gang hver 2. uke

Under og etter hver gangs bruk av dette legemidlet vil legen sjekke deg og avgjøre hvor lenge du skal overvåkes.

### **Mat og drikke**

Noen pasienter som bruker Spravato kan oppleve kvalme eller oppkast. Du bør unngå å spise de siste 2 timene før behandling og ikke drikke væske de siste 30 minuttene før bruk av dette legemidlet.

### **Nesesprayer**

Dersom du trenger steroider eller legemidler mot tett nese i form av neseppray, skal du unngå å bruke disse den siste timen før Spravatobehandlingen.

### **Dersom du tar for mye av Spravato**

Du skal bruke dette legemidlet under tilsyn av lege på legens kontor eller klinikk. Det er derfor lite sannsynlig at du vil ta for mye.

Dersom du tar for mye av Spravato er du mer utsatt for å få bivirkninger (se "Mulige bivirkninger").

### **Dersom du avbryter behandling med Spravato**

Det er viktig å sørge for at du kommer til dine planlagte timer, slik at du får effekt av dette legemidlet.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Snakk med legen dersom du merker noen av følgende bivirkninger.

#### **Svært vanlige** (kan ramme flere enn 1 av 10 personer)

- følelse av å være utenfor deg selv, dine tanker, følelser og omgivelsene
- svimmelhet
- hodepine
- søvnighet
- smaksforstyrrelser
- nedsatt følelse eller følsomhet, inkludert området rundt munnen
- følelse av at alt snurrer rundt ("vertigo")
- oppkast
- kvalme
- økt blodtrykk

#### **Vanlige** (kan ramme opptil 1 av 10 personer)

- angst
- ekstrem lykkefølelse ("eufori")
- forvirring
- følelse av å være atskilt fra virkeligheten

- irritabilitet
- se, føle, høre eller lukte noe som ikke er der (hallusinasjoner)
- uro
- syn, hørsel eller berøringssans er endret eller forvrengt på en måte (noe er ikke hva det virker/fremstår som)
- panikkanfall
- endret tidsoppfatning
- uvanlig følelse i munnen (som prikking eller kribling)
- muskelrykninger
- problemer med å tenke
- uttalt søvnighet med lite energi
- talevansker
- konsentrasjonsvansker
- tåkesyn
- vedvarende øresus (tinnitus)
- økt følsomhet for bråk eller lyder
- høy puls
- høyt blodtrykk
- ubehag i nesen
- irritasjon i halsen
- sår hals
- tørrhet i nesen, inkludert tørre skorper i nesen
- kløe i nesen
- nedsatt følelse eller følsomhet i munnen
- munntørrhet
- sterk svetting
- hyppig vannlatingsbehov
- smerter ved vannlating
- akutt vannlatingsbehov
- følelse av å være unormal
- følelse av å være full
- svakhetsfølelse
- gråting
- følelse av endring i kroppstemperatur

**Mindre vanlige** (kan ramme opptil 1 av 100 personer)

- langsomme tanker, tale og fysiske bevegelser
- emosjonell uro
- følelse av uro eller anspenthet
- raske, ukontrollerbare øyebevegelser
- hyperaktivitet
- økt spyttproduksjon
- kaldsvetting
- vansker med å gå

**Sjeldne** (kan ramme opptil 1 av 1 000 personer)

- pustevansker (respirasjonshemming)

**Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.



## **5. Hvordan du oppbevarer Spravato**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Spravato**

Virkestoff er esketamin.

Hver neseppraybeholder inneholder esketaminhydroklorid tilsvarende 28 mg esketamin.

Andre innholdsstoffer er:

Sitronsyremonohydrat

Dinatriumedetat

Natriumhydroksid (til pH-justering)

Vann til injeksjonsvæsker

### **Hvordan Spravato ser ut og innholdet i pakningen**

Spravato er en neseppray. Dette legemidlet er en klar, fargeløs oppløsning, som leveres i en neseppraybeholder til engangsbruk.

Spravato er tilgjengelig i pakningsstørrelser inneholdende 1, 2, 3 eller 6 neseppraybeholdere og multipakninger med 12 (4 pakninger à 3) eller 24 (8 pakninger à 3) neseppraybeholdere.

Hver neseppraybeholder er pakket enkeltvis i blister.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgia

### **Tilvirker**

Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Tel: +49 2137 955 955  
jancil@its.jnj.com

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

**Ísland**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ} ELLER {måned ÅÅÅÅ}.**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

**Bruksanvisning  
SPRAVATO  
(esketamin)  
Nesespraybeholder**



**28 mg per beholder**

Hver nesespraybeholder leverer  
28 mg esketamin som to sprayer.

**Viktig**

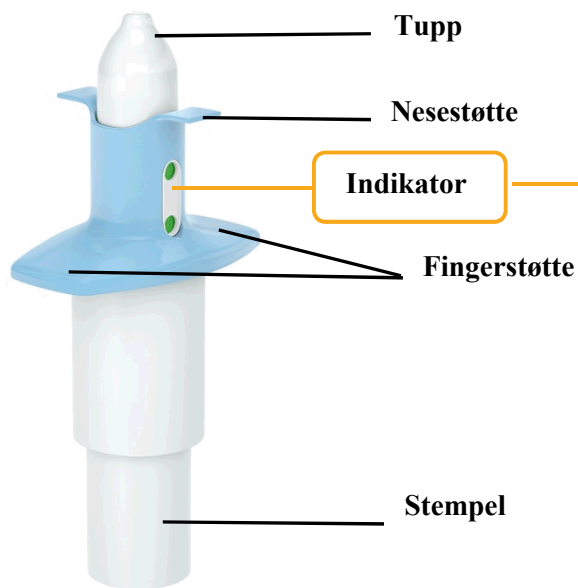
Denne beholderen er tiltenkt å brukes av pasienten, **under tilsyn av helsepersonell**. Les hele denne bruksanvisningen før opplæring og veiledning av pasienten.



**Trenger du hjelp?**

For ytterligere assistanse eller for å gi din tilbakemelding, se pakningsvedlegget for kontaktopplysninger til den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

# Nesespraybeholder

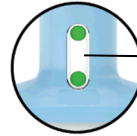


Hver nesespraybeholder leverer 28 mg esketamin som to sprayer.

## Indikator

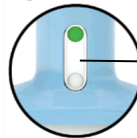
Én beholder inneholder 2 sprayer  
(1 spray til hvert nesebor)

2 grønne prikker (0 mg levert)



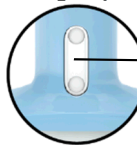
Beholderen er full

1 grønn prikk



Én spray er levert

Ingen grønne prikker  
To sprayer (28 mg) er levert



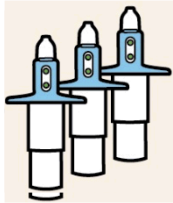
Beholderen er tom

## Trinn 1 **Forberedelser**

### Kun før første beholder:



Instruer pasienten om å pusse nesen **kun før første beholder**.



Finn frem nødvendig antall beholdere.

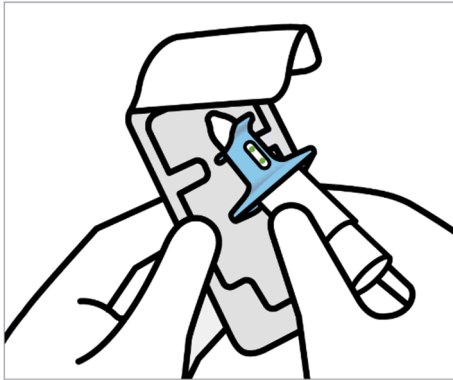
**28 mg = 1 beholder**

**56 mg = 2 beholdere**

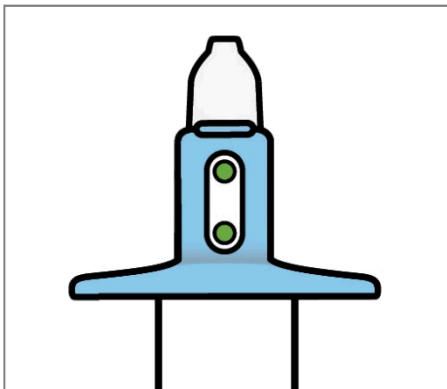
**84 mg = 3 beholdere**

## Trinn 2

## Klargjør beholderen

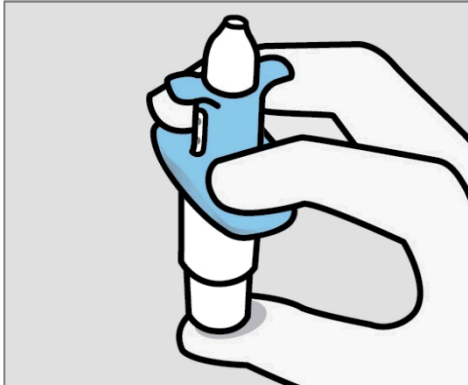


- Sjekk utløpsdato ("EXP"). Hvis utløpt, finn frem en ny beholder.
- Riv opp blisterpakningen og ta ut beholderen.



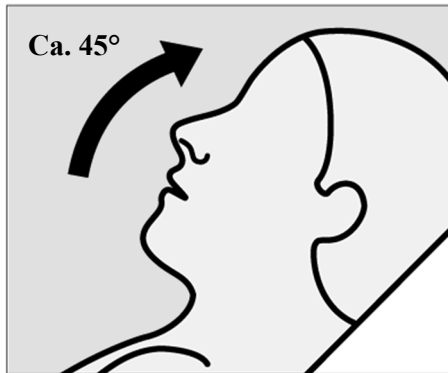
- **Ikke aktiver (prime) beholderen.** Dette vil resultere i tap av legemiddel.
- Sjekk at indikatoren viser **2 grønne prikker**. Hvis ikke, kast beholderen og få tak i en ny.
- Gi beholderen til pasienten.

### Trinn 3 Forbered pasient



#### Instruer pasienten om å:

- Holde beholderen som vist med tommelen som lett støtte for stemplet.
- Ikke presse inn stemplet.



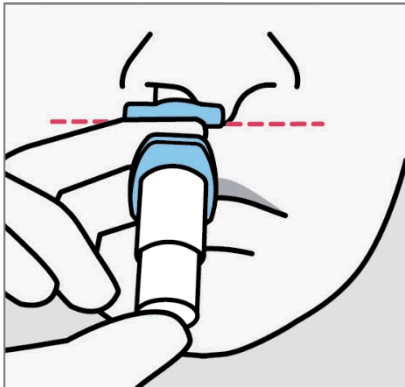
#### Instruer pasienten om å:

- Legge hodet ca. **45 grader** bakover under administrasjon for å beholde legemidlet i nesen.



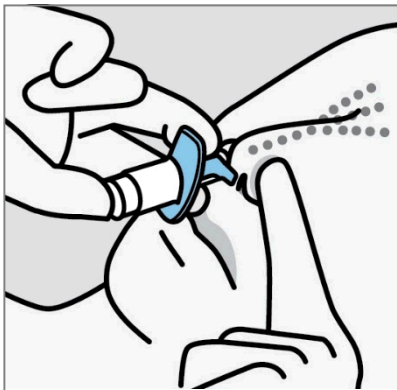
## Trinn 4

## Pasient sprayer én gang i hvert nesebor



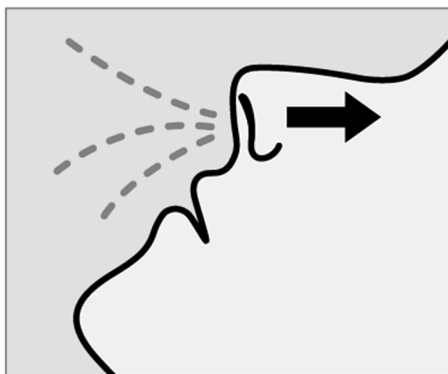
Instruer pasienten om å:

- Føre tuppen rett inn i **første nesebor**.
- Nesestøtten skal berøre **huden mellom neseborene**.



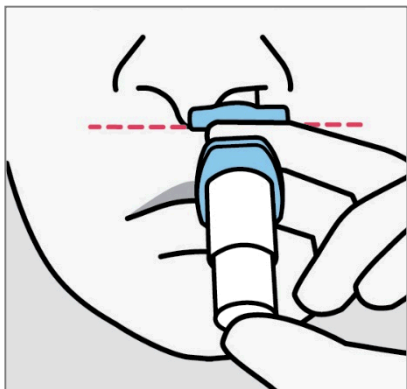
Instruer pasienten om å:

- Lukke motsatt nesebor.
- **Puste inn gjennom nesen** mens stemplet presses helt opp til det stopper.



Instruer pasienten om å:

- **Snufse lett inn** etter spraying for å beholde legemidlet i nesen.

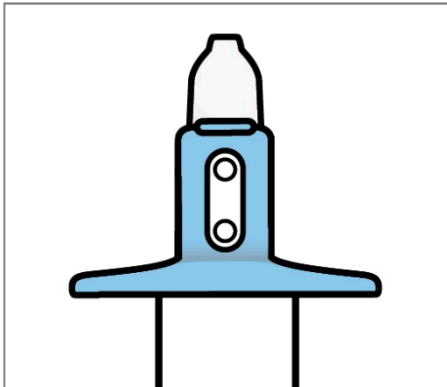


**Instruer pasienten om å:**

- Bytte hånd og føre **tuppen** inn i det **andre neseboret**.
- Gjenta trinn 4 for å levere spray nummer to.

## Trinn 5

## Bekreft administrasjon og hvile



- Ta beholderen fra pasienten.
- Sjekk at det **ikke vises grønne prikker** på indikatoren. Hvis du ser en grønn prikk, få pasienten til å spraye igjen i det andre neseboret.
- Sjekk indikatoren igjen for å bekrefte at beholderen er tom.



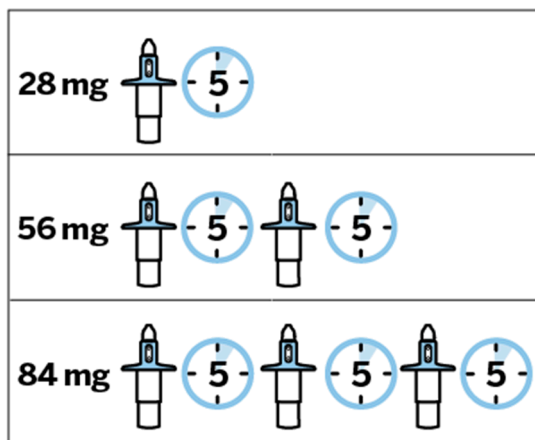
### Instruer pasienten om å:

- Hvile i en komfortabel stilling (fortrinnsvis halvt liggende) i **5 minutter etter hver beholder**.
- Dersom væske drypper ut, tørk nesen med et papirlommetørkle.



**Ikke** puss nesen.

## Neste beholder (ved behov)



- **Gjenta trinn 2-5** ved behov for mer enn én beholder.

**VIKTIG:** Sørg for at pasienten **venter 5 minutter etter hver beholder** slik at legemidlet absorberes.

### Destruksjon

Destruer brukt(e) beholder(e) i overensstemmelse med lokale krav.

Oppdatert: {måned ÅÅÅÅ}