

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Spravato 28 mg neusspray, oplossing

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Neusspray, oplossing.

Heldere, kleurloze, waterige oplossing.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Spravato is - in combinatie met een SSRI of een SNRI - geïndiceerd voor volwassenen met een therapieresistente depressieve stoornis die tijdens de huidige matige tot ernstige depressieve episode niet hebben gereageerd op minstens twee verschillende behandelingen met antidepressiva (zie rubriek 5.1).

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

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

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

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

#### Beoordeling voor de behandeling

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

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

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

### Observatie na de toediening

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

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

### Dosering

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

<b>Tabel 1: Aanbevolen dosering van Spravato bij volwassenen &lt;65 jaar</b>	
<b>Inductiefase</b>	<b>Onderhoudsfase</b>
<b>Week 1-4:</b> Startdosis op dag 1: 56 mg Volgende doses: 56 mg of 84 mg tweemaal per week	<b>Week 5-8:</b> 56 mg of 84 mg eenmaal per week  <b>Vanaf week 9:</b> 56 mg of 84 mg elke 2 weken of eenmaal per week
Aan het eind van de inductiefase dient bewijs van therapeutisch voordeel te worden geëvalueerd om de noodzaak van voortzetting van de behandeling vast te stellen.	Van tijd tot tijd dient de noodzaak van voortzetting van de behandeling opnieuw te worden onderzocht.

<b>Tabel 2: Aanbevolen dosering van Spravato bij volwassenen <math>\geq 65</math> jaar</b>	
<b>Inductiefase</b>	<b>Onderhoudsfase</b>
<b>Week 1-4:</b> Startdosis op dag 1: 28 mg Volgende doses: 28 mg, 56 mg of 84 mg tweemaal per week, alle dosisveranderingen dienen te gebeuren met stappen van 28 mg	<b>Week 5-8:</b> 28 mg, 56 mg of 84 mg eenmaal per week, alle dosisveranderingen dienen te gebeuren met stappen van 28 mg  <b>Vanaf week 9:</b> 28 mg, 56 mg of 84 mg elke 2 weken of eenmaal per week, alle dosisveranderingen dienen te gebeuren met stappen van 28 mg
Aan het eind van de inductiefase dient bewijs van therapeutisch voordeel te worden geëvalueerd om de noodzaak van voortzetting van de behandeling vast te stellen.	Van tijd tot tijd dient de noodzaak van voortzetting van de behandeling opnieuw te worden onderzocht.

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

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

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

### Nasaal corticosteroïd of nasaal decongestivum

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

### Gemiste behandelingsessie(s)

In het geval dat er één of twee behandelingsessies worden gemist, dient de volgende sessie te worden ingepland op het moment dat de volgende sessie volgens schema zou plaatsvinden op basis van de actuele behandelingsfrequentie. Als er meer dan twee behandelingsessies zijn gemist, kan op basis van klinisch oordeel aanpassing van de dosering of de frequentie van Spravato klinisch gewenst zijn.

### Speciale populaties

#### *Ouderen (65 jaar en ouder)*

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

#### *Leverinsufficiëntie*

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

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

#### *Nierinsufficiëntie*

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

#### *Ras*

Bij patiënten van Japanse afkomst is de eerste Spravato-dosis 28 mg esketamine (dag 1, startdosering, zie tabel 3). De volgende doses dienen te worden verhoogd met stappen van 28 mg tot maximaal 56 mg of 84 mg, afhankelijk van de werkzaamheid en de verdraagbaarheid.

<b>Tabel 3: Aanbevolen dosering van Spravato bij volwassenen van Japanse afkomst</b>	
<b>Inductiefase</b>	<b>Onderhoudsfase</b>
<b>Week 1-4:</b> Startdosis op dag 1: 28 mg Volgende doses: 28 mg, 56 mg of 84 mg tweemaal per week, alle dosisveranderingen dienen te gebeuren met stappen van 28 mg	<b>Week 5-8:</b> 28 mg, 56 mg of 84 mg eenmaal per week, alle dosisveranderingen dienen te gebeuren met stappen van 28 mg  <b>Vanaf week 9:</b> 28 mg, 56 mg of 84 mg elke 2 weken of eenmaal per week, alle dosisveranderingen dienen te gebeuren met stappen van 28 mg
Aan het eind van de inductiefase dient bewijs van therapeutisch voordeel te worden geëvalueerd om de noodzaak van voortzetting van de behandeling vast te stellen.	Van tijd tot tijd dient de noodzaak van voortzetting van de behandeling opnieuw te worden onderzocht.

#### *Pediatrische patiënten*

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

## Wijze van toediening

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

### *Niezen na toediening*

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

### *Gebruik van hetzelfde neusgat voor 2 opeenvolgende verstuiwingen*

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

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

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor ketamine, of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen

Patiënten bij wie verhoging van de bloeddruk of van de intracraniale druk een ernstig risico vormt (zie rubriek 4.8):

Patiënten met een aneurysmatische vaatziekte (waaronder aneurysma van de intracraniale, thoracale of abdominale aorta, of van perifere arteriële vaten).

Patiënten met een voorgeschiedenis van intracerebrale hemorragie.

Recent cardiovasculair event (minder dan 6 weken geleden), waaronder een myocardinfarct (MI).

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### Neuropsychiatrische en motorische beperkingen

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

### Ademhalingsdepressie

Ademhalingsdepressie kan optreden bij hoge doses na snelle intraveneuze injectie van esketamine of bij ketamine bij gebruik voor anesthesie. Er is geen geval waargenomen van ademhalingsdepressie in klinische studies met esketamine neusspray (Spravato); zeldzame gevallen van diepe sedatie zijn gemeld. Gelijktijdig gebruik van Spravato met CZS-dempende middelen kan het risico op sedatie vergroten (zie rubriek 4.5). Nauwgezette controle op sedatie en ademhalingsdepressie is vereist.

### Effect op de bloeddruk

Spravato kan tijdelijke verhogingen in systolische en/of diastolische bloeddruk veroorzaken, met een piek ongeveer 40 minuten na toediening van het geneesmiddel en een duur van ongeveer 1-2 uur (zie rubriek 4.8). Een aanmerkelijke stijging van de bloeddruk kan na elke behandelsessie optreden. Spravato is gecontra-indiceerd bij patiënten voor wie een verhoging van de bloeddruk of van de intracraniale druk een ernstig risico vormt (zie rubriek 4.3). Alvorens Spravato voor te schrijven,

dienen patiënten met andere cardiovasculaire en cerebrovasculaire aandoeningen zorgvuldig te worden beoordeeld om vast te stellen of de mogelijke voordelen van Spravato opwegen tegen het risico ervan.

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

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

#### Patiënten met klinisch relevante of instabiele cardiovasculaire of respiratoire aandoeningen

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

- significante pulmonale insufficiëntie, waaronder COPD;
- slaapapneu met morbide obesitas (BMI ≥35);
- patiënten met ongecontroleerde brady- of tachyarritmieën die leiden tot hemodynamische instabiliteit;
- patiënten met een voorgeschiedenis van een MI. Deze patiënten dienen voor toediening klinisch stabiel te zijn en vrij van cardiale symptomen;
- hemodynamisch significant kleplijden of hartfalen (NYHA-klasse III-IV).

#### Suïcide/suïcidale gedachten of klinische verergering

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

Het is bekend dat patiënten met een voorgeschiedenis van suïcide-gerelateerde voorvallen of degenen die voor het begin van de behandeling een significante mate van suïcidale ideatie vertonen, een groter risico hebben op suïcidale gedachten of suïcidepogingen en dat zij tijdens de behandeling nauwlettend gemonitord dienen te worden.

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

#### Drugsmisbruik, afhankelijkheid, onttrekking

Personen met een voorgeschiedenis van drugsmisbruik of afhankelijkheid kunnen een groter risico hebben op misbruik en oneigenlijk gebruik van Spravato. Alvorens Spravato voor te schrijven dient bij iedere patiënt het risico op misbruik of oneigenlijk gebruik beoordeeld te worden en patiënten die esketamine krijgen, dienen tijdens de behandeling te worden gecontroleerd op de ontwikkeling van

gedragingen of situaties van misbruik of oneigenlijk gebruik, waaronder gedrag waarbij men actief probeert om drugs te krijgen (*drug-seeking behaviour*).

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

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

#### Andere risicopopulaties

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

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

#### Ouderen (65 jaar en ouder)

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

#### Ernstige leverinsufficiëntie

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

Levertoxiciteit is gemeld bij chronisch gebruik van ketamine. Daarom kan de mogelijkheid van een dergelijk effect als gevolg van langdurig gebruik van Spravato niet worden uitgesloten.

#### Urinewegklachten

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

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

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

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

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Vrouwen die kinderen kunnen krijgen

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

### Zwangerschap

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

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

### Borstvoeding

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

### Vruchtbaarheid

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

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

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

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest waargenomen bijwerkingen bij patiënten met therapieresistente depressie die werden behandeld met Spravato, waren duizeligheid (30%), nausea (27%), dissociatie (26%), hoofdpijn (24%), somnolentie (18%), vertigo (18%), dysgeusie (17%), hypo-esthesie (11%) en braken (10%).

### Tabel met bijwerkingen

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

Systeem-/orgaanklasse	Bijwerking		
	Frequentie categorie		
	Zeer vaak	Vaak	Soms
<b>Psychische stoornissen</b>	dissociatie	eufore stemming, agitatie, angst, illusie, prikkelbaarheid, paniekaanval, tijdsperceptie gewijzigd, hallucinatie inclusief visuele hallucinatie, derealisatie	
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	duizeligheid, hoofdpijn, dysgeusie, somnolentie, hypo-esthesie	verminderd geestelijk vermogen, tremor, lethargie, dysartrie, paresthesie, sedatie	
<b>Oogaandoeningen</b>		gezichtsvermogen wazig	
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	vertigo	hyperacusis, tinnitus	
<b>Hartaandoeningen</b>		tachycardie	
<b>Bloedvataandoeningen</b>		hypertensie	
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>		neusongemak, nasale droogheid inclusief neuskorsten, neus pruritus	
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	nausea, braken	droge mond, hypo-esthesie oraal	speekselhypersecretie
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>		hyperhidrose	
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>		pollakisurie, dysurie, dringende urinelozing	
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>		abnormaal gevoel, zich dronken voelen, gevoel van verandering in lichaamstemperatuur	
<b>Onderzoeken</b>		bloeddruk verhoogd	

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### *Dissociatie*

Dissociatie (26%) was een van de meest voorkomende psychische effecten van esketamine. Andere verwante termen zijn onder andere derealisatie (1,9%), depersonalisatie (1,7%), illusies (1,5%) en gewijzigde tijdsperceptie (1,2%). Deze bijwerkingen werden gemeld als voorbijgaand en zelflimiterend en traden op op de dag van toediening. Dissociatie werd als ernstig van intensiteit gemeld met een incidentie van minder dan 4% in alle studies samen. Kenmerkend was dat symptomen van dissociatie 1,5 uur na toediening verdwenen en bij herhaalde toedieningen had de ernst de neiging af te nemen in de loop van de tijd.

#### *Sedatie/somnolentie*

De bijwerkingen sedatie (9,1%) en somnolentie (18,0%) waren voornamelijk licht of matig van ernst, traden op op de dag van toediening en verdwenen dezelfde dag spontaan. Voor effecten van sedatie was kenmerkend dat ze 1,5 uur na toediening verdwenen. Tijdens een langdurige behandeling was de mate van somnolentie relatief stabiel in de loop van de tijd. In de gevallen dat sedatie optrad, werden er geen symptomen opgemerkt van ademnood en de hemodynamische parameters (waaronder vitale kenmerken en zuurstofsaturatie) bleven binnen de normale marges.

#### *Veranderingen in bloeddruk*

In klinische studies bij patiënten die Spravato plus een oraal antidepressivum ontvingen, waren de verhogingen in de tijd ongeveer 7 tot 9 mmHg voor de systolische bloeddruk (SBP) en 4 tot 6 mmHg



voor de diastolische bloeddruk (DBP) (gemeten 40 minuten na toediening). 1,5 uur na toediening waren deze waarden 2 tot 5 mmHg voor de SBP en 1 tot 3 mmHg voor de DBP (zie rubriek 4.4). Bij patiënten die esketamine plus een oraal antidepressivum ontvingen, varieerde de frequentie van opvallend abnormale verhogingen van de SBP (toename  $\geq 40$  mmHg) van 8% (<65 jaar) tot 17% ( $\geq 65$  jaar) en de frequentie van opvallend abnormale verhogingen van de DBP (toename  $\geq 25$  mmHg) varieerde van 13% (<65 jaar) tot 14% ( $\geq 65$  jaar). De incidentie van verhoogde SBP ( $\geq 180$  mmHg) was 3% en die van de DBP ( $\geq 110$  mmHg) was 4%.

#### *Afgenomen cognitie en geheugen*

Afgenomen cognitie en geheugen zijn gemeld bij langdurig gebruik van ketamine of bij drugsmisbruik. Deze effecten namen niet toe in de tijd en waren reversibel na het stoppen met ketamine. Bij langdurige klinische studies werd het effect van esketamine neusspray op het cognitief functioneren in de tijd beoordeeld en de prestaties bleven stabiel.

#### *Klachten van de urinewegen*

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

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

##### **België**

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie  
Postbus 97

B-1000 Brussel Madou

Website: [www.fagg.be](http://www.fagg.be)

e-mail: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be)

##### **Nederland**

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)

## **4.9 Overdosering**

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

#### Symptomen

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

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

## Behandeling

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

#### Werkingsmechanisme

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

#### Farmacodynamische effecten

##### Mogelijkheid van misbruik

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

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van Spravato neusspray werd onderzocht in vijf klinische fase III-studies bij volwassen patiënten (18 tot 86 jaar) met therapieresistente depressie (TRD) die voldeden aan de DSM-5-criteria voor depressieve stoornis en die niet hadden gereageerd op ten minste twee behandelingen met orale antidepressiva (AD's), met adequate dosering en duur, in de huidige depressieve episode. 1.833 volwassen patiënten werden geïnccludeerd, van wie er 1.601 patiënten werden blootgesteld aan Spravato.

#### Therapieresistente depressie – kortdurende studies

Spravato werd geëvalueerd in drie kortdurende (4 weken durende) gerandomiseerde, dubbelblinde fase III-studies met actieve controle bij patiënten met TRD. De studies TRANSFORM-1 (TRD3001) en TRANSFORM-2 (TRD3002) werden uitgevoerd bij volwassenen (18 tot < 65 jaar) en de studie TRANSFORM-3 (TRD3005) werd uitgevoerd bij volwassenen van  $\geq$  65 jaar. Patiënten in TRD3001 en TRD3002 begonnen op dag 1 met de behandeling met Spravato 56 mg plus een nieuw gestart dagelijks oraal AD, of een nieuw gestart dagelijks oraal AD plus placebo neusspray. Tijdens een 4 weken durende dubbelblinde inductiefase werd de dosering van Spravato gehandhaafd op 56 mg of getitreerd tot 84 mg of werd een vergelijkbare placebo neusspray tweemaal per week toegediend. In

studie TRD3001 waren de Spravato-doses van 56 mg of 84 mg vast; in studie TRD3002 waren ze flexibel. In studie TRD3005 begonnen patiënten ( $\geq 65$  jaar) met de behandeling met Spravato 28 mg plus een nieuw gestart dagelijks oraal AD, of een nieuw gestart dagelijks oraal AD plus placebo neusspray (dag 1). Tijdens een 4 weken durende dubbelblinde inductiefase werd de dosering van Spravato getitreerd tot 56 mg of 84 mg of werd een vergelijkbare placebo neusspray tweemaal per week toegediend. In de studies met flexibele doses, TRD3002 en TRD3005, werd de optitratie van de dosis Spravato gebaseerd op het klinisch oordeel en kon de dosis naar beneden worden bijgesteld op basis van verdraagbaarheid. Een nieuw gestart open-label oraal AD (SNRI: duloxetine, venlafaxine met verlengde afgifte; SSRI: escitalopram, sertraline) werd in alle studies gestart op dag 1. De selectie van het nieuw te starten orale AD werd door de onderzoeker gedaan op basis van de behandelgeschiedenis van de patiënt. In alle kortdurende studies was het primaire eindpunt voor werkzaamheid verandering in de totaalscore op de MADRS van *baseline* tot dag 28.

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

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

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

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

In studie TRD3005 gebruikte 64% van de patiënten die bij randomisatie in de Spravato-groep waren gekomen 84 mg op dag 28, 25% gebruikte 56 mg en 10% gebruikte 28 mg. In studie TRD3005 werd

aan het eind van de 4 weken durende inductiefase een klinisch betekenisvol, maar niet statistisch significant effect in verandering in de totaalscores van de MADRS ten opzichte van *baseline* waargenomen ten gunste van Spravato plus een nieuw gestart dagelijks oraal AD in vergelijking met een nieuw gestart dagelijks oraal AD (SNRI: duloxetine, venlafaxine met verlengde afgifte; SSRI: escitalopram, sertraline) plus placebo neusspray (tabel 5). Subgroepanalyses suggereren beperkte werkzaamheid bij de populatie ouder dan 75 jaar.

<b>Tabel 5: Primaire resultaten betreffende de werkzaamheid: verandering in de MADRS-totaalscore in de 4 weken durende klinische studies (ANCOVA BOCF)</b>					
Studie nr.	Behandelgroep <sup>§</sup>	Aantal patiënten	Gemiddelde score op <i>baseline</i> (SD)	LS gemiddelde verandering vanaf <i>baseline</i> t/m week 4 (SE)	LS gemiddelde verschil (95% BI) <sup>†</sup>
TRD3001	Spravato 56 mg + oraal AD	115	37,4 (4,8)	-18,9 (1,3)	-4,3 (-7,8, -0,8) <sup>#</sup>
	Spravato 84 mg + oraal AD	114	37,8 (5,6)	-16,2 (1,3)	-1,2 (-4,7, 2,3) <sup>#</sup>
	Oraal AD + placebo neusspray	113	37,5 (6,2)	-14,7 (1,3)	
TRD3002	Spravato (56 mg of 84 mg) + oraal AD	114	37,0 (5,7)	-17,7 (1,3)	-3,5 (-6,7, -0,3) <sup>‡</sup>
	Oraal AD + placebo neusspray	109	37,3 (5,7)	-14,3 (1,3)	
TRD3005 (≥ 65 jaar)	Spravato (28 mg, 56 mg of 84 mg) + oraal AD	72	35,5 (5,9)	-10,1 (1,7)	-2,9 (-6,5, 0,6) <sup>#</sup>
	Oraal AD + placebo neusspray	65	34,8 (6,4)	-6,8 (1,7)	

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

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

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

<sup>‡</sup> Behandelgroep die statistisch significant superieur was aan Oraal AD + placebo neusspray

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

### Respons- en remissiepercentages

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

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

<b>Tabel 6: Respons- en remissiepercentages in de 4 weken durende klinische studies, op basis van BOCF-gegevens</b>		
Studie Nr.		Aantal patiënten (%)

	Behandel- groep <sup>§</sup>	% Respons <sup>†</sup>					% Remissie <sup>‡</sup>
		24 uur	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 4
TRD3001	Spravato 56 mg + oraal AD	20 (17,4%)	21 (18,3%)	29 (25,2%)	52 (45,2%)	61 (53,0%)	40 (34,8%)
	Spravato 84 mg + oraal AD	17 (14,9%) <sup>#</sup>	16 (14,0%)	25 (21,9%)	33 (28,9%)	52 (45,6%)	38 (33,3%)
	Oraal AD + placebo neusspray	8 (7,1%)	5 (4,4%)	15 (13,3%)	25 (22,1%)	42 (37,2%)	33 (29,2%)
TRD3002	Spravato 56 mg of 84 mg + oraal AD	18 (15,8%)	15 (13,2%)	29 (25,4%)	54 (47,4%)	70 (61,4%)	53 (46,5%)
	Oraal AD + placebo neusspray	11 (10,1%)	13 (11,9%)	23 (21,1%)	35 (32,1%)	52 (47,7%)	31 (28,4%)
TRD3005 (≥ 65 jaar)	Spravato 28 mg, 56 mg of 84 mg + oraal AD	NA	4 (5,6%)	4 (5,6%)	9 (12,5%)	17 (23,6%)	11 (15,3%)
	Oraal AD + placebo neusspray	NA	3 (4,6%)	8 (12,3%)	8 (12,3%)	8 (12,3%)	4 (6,2%)

AD = antidepressivum; NA = not available / niet beschikbaar

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

<sup>†</sup> Respons was gedefinieerd als een afname van de MADRS-totaalscore vanaf *baseline* met  $\geq 50\%$

<sup>‡</sup> Remissie was gedefinieerd als een MADRS-totaalscore  $\leq 12$

<sup>#</sup> Eerste dosis: Spravato 56 mg + oraal AD

## Therapieresistente depressie – langdurende studies

### Studie naar preventie van recidieven

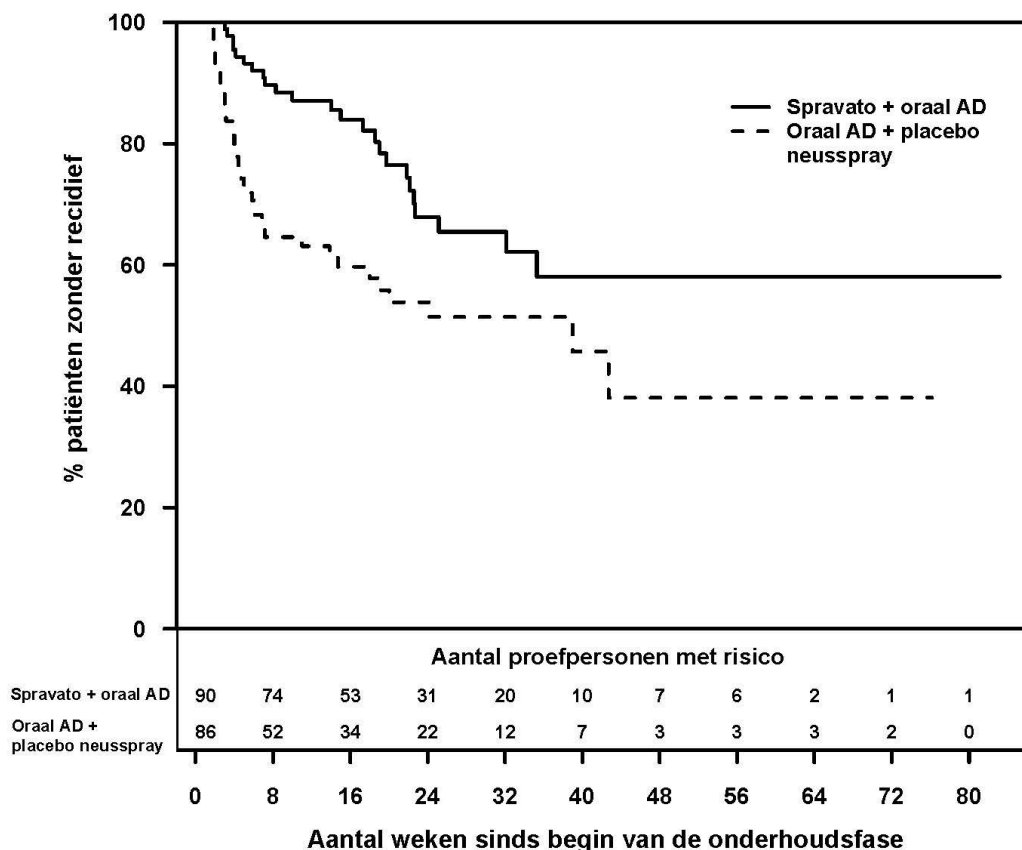
De persistentie van antidepressieve werkzaamheid werd aangetoond in een *relapse prevention*-studie. Studie SUSTAIN-1 (TRD3003) was een langdurige, gerandomiseerde, dubbelblinde, multicentrische *relapse prevention*-studie met actieve controle en parallelle groepen. De primaire uitkomstmaat voor de beoordeling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

in de laatste twee weken van de optimalisatiefase vanaf *baseline* van  $\geq 50\%$ , maar niet in stabiele remissie.

### Stabiele remissie

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

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



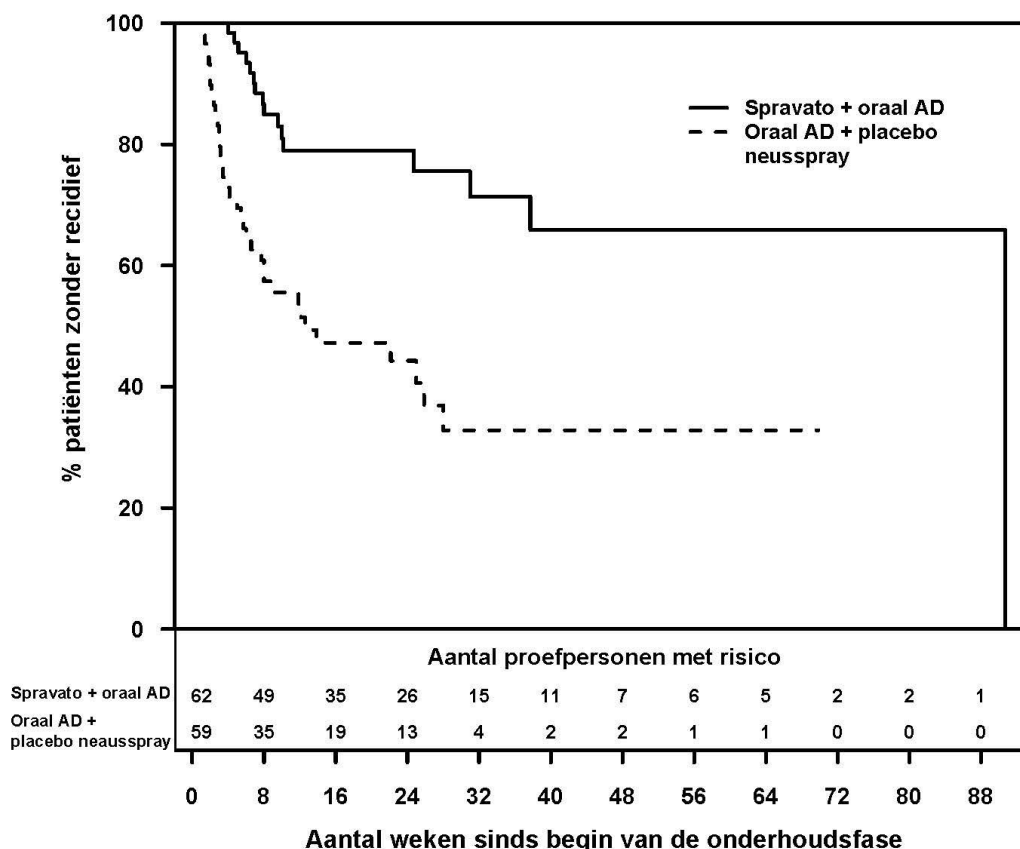
Voor patiënten in stabiele remissie was het recidiefpercentage gedurende de 12 en 24 weken durende dubbelblinde *follow up*-periode op basis van de Kaplan-Meier-schattingen respectievelijk 13% en 32% voor Spravato en 37% en 46% voor placebo neusspray.

### Stabiele respons

De werkzaamheidsresultaten waren ook consistent voor patiënten met stabiele respons die doorgingen met de behandeling met Spravato plus oraal AD; patiënten ervaarden een statistisch significant langere tijd tot recidief van depressieve symptomen dan patiënten op een nieuw gestart oraal AD (SNRI: duloxetine, venlafaxine met verlengde afgifte; SSRI: escitalopram, sertraline) plus placebo neusspray

(figuur 2). De mediane tijd tot recidief voor de groep met een nieuw gestart oraal AD (SNRI: duloxetine, venlafaxine met verlengde afgifte; SSRI: escitalopram, sertraline) plus placebo neusspray (88 dagen) was korter dan voor de groep met Spravato plus oraal AD (635 dagen).

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



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

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

#### Doseringsfrequentie

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

<b>Tabel 7: Toedieningsfrequentie meestentijds gebruikt; onderhoudsfase (Studie TRD3003)</b>				
	<b>Stabiele remissie</b>		<b>Stabiele responders</b>	
	<b>Spravato + oraal AD (N=90)</b>	<b>Oraal AD + placebo neusspray (N=86)</b>	<b>Spravato + oraal AD (N=62)</b>	<b>Oraal AD + placebo neusspray (N=59)</b>
<b>Meerderheid toedieningsfrequentie</b>				
Wekelijks	21 (23,3%)	27 (31,4%)	34 (54,8%)	36 (61,0%)
Om de week	62 (68,9%)	48 (55,8%)	21 (33,9%)	19 (32,2%)
Wekelijks of om de week	7 (7,8%)	11 (12,8%)	7 (11,3%)	4 (6,8%)

### Pediatrische patiënten

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

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

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

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

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

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

### Distributie

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

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

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

### Biotransformatie

Esketamine wordt uitgebreid gemetaboliseerd in de lever. De primaire metabole route van esketamine in menselijke levermicrosomen is N-demethylering waarbij noresketamine wordt gevormd. De



voornaamste cytochroom P450 (CYP)-enzymen verantwoordelijk voor N-demethylering van esketamine zijn CYP2B6 en CYP3A4. Andere CYP-enzymen, waaronder CYP2C19 en CYP2C9, dragen in veel mindere mate bij. Noresketamine wordt vervolgens via CYP-afhankelijke routes gemetaboliseerd tot andere metabolieten, waarvan sommige glucuronidering ondergaan.

### Eliminatie

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

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

### Lineariteit/non-lineariteit

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

### Interacties

#### *Effect van andere geneesmiddelen op esketamine*

##### *Remmers van leverenzymen*

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

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

##### *Inductoren van leverenzymen*

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

##### *Andere neussprayproducten*

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

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

### Effect van esketamine op andere geneesmiddelen

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

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

### Speciale populaties

#### Ouderen (65 jaar en ouder)

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

#### Nierinsufficiëntie

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

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

#### Leverinsufficiëntie

De C<sub>max</sub> en AUC<sub>∞</sub> van esketamine die een dosis van 28 mg opleverde, waren vergelijkbaar tussen proefpersonen met Child-Pugh-klasse A (lichte) leverinsufficiëntie en gezonde proefpersonen. De C<sub>max</sub> en AUC<sub>∞</sub> van esketamine waren bij proefpersonen met Child-Pugh-klasse B (matige) leverinsufficiëntie respectievelijk 8% hoger en 103% hoger dan bij gezonde proefpersonen.

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

#### Ras

De farmacokinetiek van esketamine neusspray werd vergeleken tussen gezonde Aziatische proefpersonen en blanke proefpersonen. De gemiddelde C<sub>max</sub>- en AUC<sub>∞</sub>-waarden van esketamine in plasma die een eenmalige dosis van 56 mg opleverde, waren bij Chinese proefpersonen respectievelijk ongeveer 14% en 33% hoger in vergelijking met blanke proefpersonen. Beide parameters waren bij Japanse proefpersonen ongeveer 40% hoger ten opzichte van blanke proefpersonen. Bij Koreaanse proefpersonen was de esketamine-C<sub>max</sub> gemiddeld 10% lager en was de AUC<sub>∞</sub> 17% hoger ten opzichte van blanke proefpersonen. De gemiddelde terminale halfwaardetijd van esketamine in het plasma van Aziatische proefpersonen varieerde van 7,1 tot 8,9 uur en was bij blanke proefpersonen 6,8 uur.

#### Geslacht en lichaamsgewicht

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

### Allergische rinitis

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

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

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

### Genotoxiciteit

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

### Reproductietoxiciteit

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

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

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

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

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

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

Verpakkingen van 1, 2, 3 of 6 neusspraypompjes.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

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

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

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

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

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

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18/12/2019

### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

21/07/2020

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