

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Spravato® 28 mg Nasenspray, Lösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Nasenspray-Applikator enthält Esketaminhydrochlorid (entsprechend 28 mg Esketamin).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Nasenspray, Lösung.

Klare, farblose, wässrige Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Spravato, in Kombination mit einem SSRI oder SNRI, wird bei Erwachsenen mit therapieresistenter Major Depression angewendet, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens zwei unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben.

Spravato, in Kombination mit einer oralen antidepressiven Therapie, wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression als akute Kurzzeitbehandlung zur schnellen Reduktion depressiver Symptome, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen.

Siehe Abschnitt 5.1 für eine Beschreibung der untersuchten Populationen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Entscheidung zur Verordnung von Spravato muss von einem Psychiater getroffen werden.

Spravato ist zur Anwendung durch den Patienten selbst unter der direkten Aufsicht von medizinischem Fachpersonal vorgesehen.

Eine Behandlungssitzung beinhaltet die nasale Anwendung von Spravato und eine anschließende Nachbeobachtung. Die Anwendung von Spravato und die anschließende Nachbeobachtung muss in einem geeigneten medizinischen Umfeld stattfinden.

Beurteilung vor Behandlungsbeginn

Vor der Anwendung von Spravato muss der Blutdruck des Patienten gemessen werden.

Wenn der Ausgangs-Blutdruck erhöht ist, müssen die Risiken, die mit kurzzeitig erhöhten Blutdruckwerten einhergehen, gegen den Nutzen der Behandlung mit Spravato abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.4). Spravato darf nicht angewendet werden, wenn ein erhöhter Blutdruck

oder ein erhöhter intrakranieller Druck ein schwerwiegendes Risiko darstellt (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit klinisch signifikanten oder instabilen kardiovaskulären Erkrankungen oder Atemwegserkrankungen benötigen zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen. Bei diesen Patienten muss Spravato in einem Umfeld angewendet werden, in dem eine geeignete Ausstattung zur Wiederbelebung und medizinisches Fachpersonal, das in kardiopulmonalen Wiederbelebungsmaßnahmen geschult ist, verfügbar ist (siehe Abschnitt 4.4).

Nachbeobachtung nach der Anwendung

Der Blutdruck sollte etwa 40 Minuten nach Anwendung von Spravato sowie anschließend nach klinischem Ermessen erneut kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Wegen des möglichen Auftretens von Sedierung, Dissoziation und erhöhtem Blutdruck müssen die Patienten von medizinischem Fachpersonal überwacht werden, bis der Patient nach klinischer Einschätzung stabil genug ist, um entlassen zu werden (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Therapieresistente Major Depression

Die Dosisempfehlungen für Spravato für therapieresistente Major Depression sind in Tabelle 1 und Tabelle 2 (Erwachsene ≥ 65 Jahre) aufgeführt. Es wird empfohlen, die Dosis, die der Patient am Ende der Induktionsphase erhält, in der Erhaltungsphase beizubehalten. Dosisanpassungen sollten in Abhängigkeit von der Wirksamkeit und Verträglichkeit der vorangegangenen Dosis erfolgen. Während der Erhaltungsphase sollte die Dosierung von Spravato individuell auf das längste Applikationsintervall eingestellt werden, mit dem

die Remission/das Ansprechen aufrechterhalten wird.

Nach Eintritt einer Besserung der Symptome der Depression wird empfohlen, die Behandlung über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten fortzusetzen.

Akute Kurzzeitbehandlung eines psychiatrischen Notfalls im Rahmen einer Major Depression

Die empfohlene Dosierung von Spravato für erwachsene Patienten (< 65 Jahre) beträgt 84 mg zweimal wöchentlich für 4 Wochen. In Abhängigkeit der Verträglichkeit kann eine Dosisreduktion auf 56 mg vorgenommen werden. Nach der vierwöchigen Behandlung mit Spravato sollte die Therapie mit oralen Antidepressiva (AD) nach ärztlichem Ermessen fortgesetzt werden.

Bei diesen Patienten sollte die Behandlung mit Spravato Bestandteil eines umfassenden klinischen Behandlungsplans sein.

Empfehlungen zu Mahlzeiten und Getränken vor der Anwendung

Da es bei einigen Patienten nach der Anwendung von Spravato zu Übelkeit und Erbrechen kommen kann, sollten Patienten angewiesen werden, mindestens 2 Stunden vor der Anwendung nichts zu essen und mindestens 30 Minuten vorher nichts zu trinken (siehe Abschnitt 4.8).

Corticosteroid-haltige oder abschwellende Nasensprays

Patienten, die an einem Tag, an dem die Behandlung mit Spravato vorgesehen ist, ein Corticosteroid-haltiges oder abschwellendes Nasenspray benötigen, sollten angewiesen werden, diese Arzneimittel nicht innerhalb von 1 Stunde vor der Anwendung von Spravato anzuwenden.

Tabelle 1: Empfohlene Dosierung von Spravato für Erwachsene < 65 Jahre mit therapieresistenter Major Depression

| Induktionsphase | Erhaltungsphase |
|---|--|
| Woche 1–4: Initialdosis Tag 1: 56 mg Anschließende Dosen: 56 mg oder 84 mg zweimal wöchentlich | Woche 5–8: 56 mg oder 84 mg einmal wöchentlich Ab Woche 9: 56 mg oder 84 mg alle 2 Wochen oder einmal wöchentlich |
| Am Ende der Induktionsphase soll der therapeutische Nutzen beurteilt werden, um über den weiteren Behandlungsbedarf zu entscheiden. | Der weitere Behandlungsbedarf soll in regelmäßigen Abständen überprüft werden. |

Tabelle 2: Empfohlene Dosierung von Spravato für Erwachsene ≥ 65 Jahre mit therapieresistenter Major Depression

| Induktionsphase | Erhaltungsphase |
|--|--|
| Woche 1–4: Initialdosis Tag 1: 28 mg Anschließende Dosen: 28 mg, 56 mg oder 84 mg zweimal wöchentlich, alle Dosisänderungen sind in 28-mg-Schritten durchzuführen | Woche 5–8: 28 mg, 56 mg oder 84 mg einmal wöchentlich, alle Dosisänderungen sind in 28-mg-Schritten durchzuführen Ab Woche 9: 28 mg, 56 mg oder 84 mg alle 2 Wochen oder einmal wöchentlich, alle Dosisänderungen sind in 28-mg-Schritten durchzuführen |
| Am Ende der Induktionsphase soll der therapeutische Nutzen beurteilt werden, um über den weiteren Behandlungsbedarf zu entscheiden. | Der weitere Behandlungsbedarf soll in regelmäßigen Abständen überprüft werden. |

Versäumte(r) Behandlungssitzung(en)

Bei versäumten Behandlungssitzungen während der ersten 4 Behandlungswochen sollte das aktuelle Dosierungsschema fortgesetzt werden.

Bei Patienten mit therapieresistenter Major Depression, die eine oder mehrere Behandlungssitzungen während der Erhaltungsphase versäumen und eine Verschlechterung der Depressionssymptome aufweisen, sollte nach ärztlichem Ermessen erwogen werden, zum vorherigen Dosierungsschema zurückzukehren (siehe Tabellen 1 und 2 auf Seite 1).

Besondere Patientengruppen**Ältere Patienten (65 Jahre und älter)**

Ältere Patienten erhalten bei therapieresistenter Major Depression eine Initialdosis Spravato von 28 mg Esketamin (Tag 1, Initialdosis, siehe Tabelle 2 auf Seite 1). Die nachfolgenden Dosen sollen basierend auf der Wirksamkeit und Verträglichkeit in 28-mg-Schritten auf 56 mg oder 84 mg hochtitriert werden.

Spravato wurde nicht bei älteren Patienten als akute Kurzzeitbehandlung eines psychiatrischen Notfalls im Rahmen einer Major Depression untersucht.

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) oder mittelschwerer (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Jedoch sollte die Höchstdosis von 84 mg bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden.

Die Anwendung von Spravato bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wurde nicht untersucht. Die Anwendung in dieser Patientengruppe wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Dialysepflichtige Patienten wurden nicht untersucht.

Ethnische Zugehörigkeit

Patienten mit japanischer Abstammung erhalten bei therapieresistenter Major Depression eine Initialdosis Spravato von 28 mg Esketamin (Tag 1, Initialdosis, siehe Tabelle 3. Die nachfolgenden Dosen sollten, basierend auf der Wirksamkeit und Verträglichkeit, in 28-mg-Schritten auf 56 mg oder 84 mg hochtitriert werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Spravato bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 17 Jahren und jünger ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Es gibt keinen relevanten Nutzen von Spravato bei Kindern unter 7 Jahren.

Art der Anwendung

Spravato ist ausschließlich zur nasalen Anwendung bestimmt. Der Nasenspray-Applikator ist ein Einmal-Applikator der insgesamt 28 mg Esketamin, aufgeteilt auf zwei Sprühstöße (ein Sprühstoß pro Nasenloch) enthält. Um einen Arzneimittelverlust zu vermeiden, darf vor der Anwendung kein Funktionstest durchgeführt werden. Das

Tabelle 3: Empfohlene Dosierung von Spravato für Erwachsene mit japanischer Abstammung bei therapieresistenter Major Depression

| Induktionsphase | Erhaltungsphase |
|--|--|
| Woche 1–4: Initialdosis Tag 1: 28 mg Anschließende Dosen: 28 mg, 56 mg oder 84 mg zweimal wöchentlich, alle Dosisänderungen sind in 28-mg-Schritten durchzuführen | Woche 5–8: 28 mg, 56 mg oder 84 mg einmal wöchentlich, alle Dosisänderungen sind in 28-mg-Schritten durchzuführen Ab Woche 9: 28 mg, 56 mg oder 84 mg alle 2 Wochen oder einmal wöchentlich, alle Dosisänderungen sind in 28-mg-Schritten durchzuführen |
| Am Ende der Induktionsphase soll der therapeutische Nutzen beurteilt werden, um über den weiteren Behandlungsbedarf zu entscheiden. | Der weitere Behandlungsbedarf soll in regelmäßigen Abständen überprüft werden. |

Nasenspray ist zur Anwendung durch den Patienten selbst unter der Aufsicht von medizinischem Fachpersonal bestimmt, wobei 1 Applikator (für eine Dosis von 28 mg), 2 Applikatoren (für eine Dosis von 56 mg) oder 3 Applikatoren (für eine Dosis von 84 mg) jeweils im Abstand von 5 Minuten angewendet werden.

Niesen nach der Anwendung

Wenn der Patient unmittelbar nach der Anwendung nießt, sollte kein Ersatzapplikator verwendet werden.

Anwendung im gleichen Nasenloch bei 2 aufeinanderfolgenden Sprühstößen

Wenn beide Sprühstöße in das gleiche Nasenloch appliziert werden, sollte kein Ersatzapplikator verwendet werden.

Das Absetzen der Behandlung mit Spravato erfordert kein Ausschleichen; basierend auf Daten aus klinischen Studien ist das Risiko von Absetzerscheinungen gering.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Ketamin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten, für die ein Anstieg des Blutdrucks oder des intrakraniellen Drucks ein schwerwiegendes Risiko darstellt (siehe Abschnitt 4.8):
 - Patienten mit Gefäßaneurysma (einschließlich intrakranieller Gefäße, Brust- oder Bauchorta oder periphere Arterien).
 - Patienten mit intrazerebraler Blutung in der Anamnese.
 - Kürzlich (innerhalb der letzten 6 Wochen) erfolgtes kardiovaskuläres Ereignis einschließlich Myokardinfarkt (MI).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung**

Die Wirksamkeit von Spravato in Bezug auf die Suizidprävention oder die Reduzierung suizidaler Gedanken oder Verhaltensweisen ist nicht nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.1). Die Anwendung von Spravato schließt die Notwendigkeit einer Krankenhausaufnahme nicht aus, wenn dies klinisch begründet ist, selbst wenn bei den Patienten nach der ersten Dosis von Spravato eine Besserung eintritt.

Insbesondere zu Behandlungsbeginn sowie nach Dosisanpassungen sollte die Therapie mit einer sorgfältigen Überwachung der Patienten, insbesondere solcher mit hohem Suizidrisiko einhergehen. Patienten (und deren Betreuungsperson) sind auf die Notwendigkeit der Überwachung auf jede klinische Verschlechterung, suizidales Verhalten oder Suizidgedanken sowie ungewöhnliche Verhaltensänderungen hinzuweisen; wenn derartige Symptome auftreten, sollten sie unverzüglich medizinischen Rat einholen.

Depression ist mit einem erhöhten Risiko für Suizidgedanken, selbstschädigendes Verhalten und Suizid (suizidbezogene Ereignisse) assoziiert. Dieses Risiko besteht, bis eine signifikante Besserung der Symptome eintritt, daher sollten Patienten engmaschig überwacht werden. Die allgemeine klinische Erfahrung zeigt, dass das Suizidrisiko in den frühen Phasen des Ansprechens auf die Behandlung ansteigen kann.

Bei Patienten mit anamnestisch bekanntem suizidalem Verhalten oder Patienten, die vor Beginn der Therapie ausgeprägte Suizidabsichten zeigten, ist das Risiko für Suizidgedanken oder -versuche erhöht. Diese Patienten sollten daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden.

Neuropsychiatrische und motorische Beeinträchtigungen

In den klinischen Studien wurde berichtet, dass Spravato Somnolenz, Sedierung, dissoziative Symptome, Wahrnehmungsstörungen, Schwindelgefühl, Vertigo und Angst auslösen kann (siehe Abschnitt 4.8). Diese Wirkungen können mit Beeinträchtigungen der Aufmerksamkeit, der Urteilsfähigkeit, des Denkvermögens, der Reaktionsgeschwindigkeit und der motorischen Fähigkeiten einhergehen. Bei jedem Behandlungstermin muss der Patient unter der Aufsicht von medizinischem Fachpersonal nachbeobachtet werden, bis der Patient nach klinischer Einschätzung stabil ist (siehe Abschnitt 4.7).

Atemdepression

Eine Atemdepression kann bei einer schnellen intravenösen Injektion hoher Dosen von Esketamin oder Ketamin als Anästhetikum auftreten. Es wurden keine Fälle von Atemdepression in klinischen Studien mit Esketamin Nasenspray (Spravato) beobachtet; es wurden seltene Fälle von tiefer Sedie-

zung berichtet. Die gleichzeitige Anwendung von Spravato mit zentral dämpfenden Substanzen kann das Risiko für eine Sedierung erhöhen (siehe Abschnitt 4.5). Der Patient muss engmaschig auf Sedierung und Atemdepression hin überwacht werden.

Auswirkung auf den Blutdruck

Spravato kann einen vorübergehenden Anstieg der systolischen und/oder diastolischen Blutdruckwerte verursachen, deren Spitzen etwa 40 Minuten nach Anwendung des Arzneimittels erreicht werden und etwa 1 bis 2 Stunden anhalten (siehe Abschnitt 4.8). Ein substanzialer Anstieg des Blutdrucks kann während jeder Behandlungssitzung auftreten. Spravato ist bei Patienten, für die ein Anstieg des Blutdrucks oder des intrakraniellen Drucks ein schwerwiegendes Risiko darstellt, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Patienten mit kardiovaskulären und zerebrovaskulären Erkrankungen sollten vor der Verordnung von Spravato sorgfältig untersucht werden, um zu entscheiden, ob der potentielle Nutzen von Spravato die Risiken überwiegt.

Bei Patienten, bei denen vor der Anwendung ein erhöhter Blutdruck gemessen wird (allgemeiner Richtwert: > 140/90 mmHg für Patienten < 65 Jahre und > 150/90 mmHg für Patienten ≥ 65 Jahre), ist eine Änderung des Lebensstils und/oder Anpassung der pharmakologischen Therapien angezeigt, um den Blutdruck vor Einleitung der Behandlung mit Spravato zu senken. Bei bereits vor der Anwendung von Spravato erhöhtem Blutdruck sollte die Entscheidung, den Therapiebeginn mit Spravato zu verzögern, individuell und unter Berücksichtigung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses getroffen werden.

Der Blutdruck muss nach der Anwendung überwacht werden. Der Blutdruck sollte etwa 40 Minuten nach Anwendung sowie anschließend nach klinischem Ermessen erneut kontrolliert werden bis ein akzeptabler Wert erreicht ist. Wenn der Blutdruck über einen längeren Zeitraum erhöht bleibt, muss unverzüglich ein Arzt mit Erfahrung in der Blutdruckkontrolle hinzugezogen werden. Patienten mit Symptomen einer hypertensiven Krise müssen unverzüglich eine Notfallbehandlung erhalten.

Patienten mit klinisch signifikanten oder instabilen kardiovaskulären Erkrankungen oder Atemwegserkrankungen

Die Behandlung bei Patienten mit klinisch signifikanten oder instabilen kardiovaskulären Erkrankungen oder Atemwegserkrankungen darf nur dann eingeleitet werden, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt. Bei diesen Patienten muss Spravato in einem Umfeld angewendet werden, in dem eine geeignete Ausstattung zur Wiederbelebung und medizinisches Fachpersonal, das in kardiopulmonalen Wiederbelebungsmaßnahmen geschult ist, verfügbar ist. Beispiele für Erkrankungen, die berücksichtigt werden sollten, schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt:

- Signifikante respiratorische Insuffizienz, einschließlich COPD;
- Schlafapnoe mit krankhaftem Übergewicht (BMI > 35);

- Patienten mit nicht kontrollierten Brady- oder Tachyarrhythmien, die zu hämodynamischer Instabilität führen;
- Anamnestisch bekannter MI. Diese Patienten sollten vor der Anwendung klinisch stabil und frei von kardialen Symptomen sein;
- Hämodynamisch signifikanter Herzklappenfehler oder Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III oder IV; Klassifikation gemäß *New York Heart Association*).

Arzneimittelmissbrauch, -abhängigkeit und -entzug

Menschen mit anamnestisch bekanntem Arzneimittelmissbrauch oder anamnestisch bekannter Arzneimittelabhängigkeit können ein erhöhtes Risiko für Missbrauch und Abhängigkeit von Spravato haben. Vor der Verordnung von Spravato sollte bei jedem Patienten das individuelle Risiko für Missbrauch oder Abhängigkeit beurteilt werden. Während der Therapie mit Esketamin sollen Patienten auf die Entwicklung von Verhaltensweisen oder Zuständen von Abhängigkeit oder Missbrauch, einschließlich Drogenbeschaffungsverhalten, beobachtet werden.

In Verbindung mit der langfristigen Anwendung von Ketamin wurde über Abhängigkeit und Toleranzentwicklung berichtet. Bei Ketamin-abhängigen Personen wurde nach dem Absetzen von Ketamin über Entzugssymptome wie starkes Verlangen (Craving), Angst, Zittern, Schweißausbrüche und Herzrasen berichtet.

Es gab Berichte, dass Ketamin, das Racemat aus den Enantiomeren R-Ketamin und Esketamin, missbräuchlich angewendet wird. Das Risiko für, Missbrauch, Fehlgebrauch und missbräuchliche Weiterverbreitung von Spravato ist minimal, da die Anwendung von Spravato unter der direkten Aufsicht von medizinischem Fachpersonal stattfindet. Spravato enthält Esketamin und könnte missbräuchlich angewendet oder für die missbräuchliche Weiterverbreitung entwendet werden.

Andere gefährdete Patientengruppen

Bei Patienten mit den nachstehenden Erkrankungen sollte Spravato mit Vorsicht angewendet werden. Diese Patienten sollten vor der Verordnung von Spravato sorgfältig untersucht und die Behandlung nur dann eingeleitet werden, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt:

- Aktuelle oder anamnestisch bekannte Psychose;
- Aktuelle oder anamnestisch bekannte Manie oder bipolare Störung;
- Nicht ausreichend behandelte Hyperthyreose;
- Anamnestisch bekannte Hirnverletzung, hypertensive Enzephalopathie, intrathekale Therapie mit ventrikulo-peritonealen Shunts oder jede andere Krankheit, die mit erhöhtem intrakraniellen Druck assoziiert ist.

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

Bei älteren Patienten, die mit Spravato behandelt werden, kann nach der Anwendung ein erhöhtes Sturzrisiko bestehen, daher sollten diese sorgfältig überwacht werden.

Schwere Leberfunktionsstörung

Wegen einer erwarteten erhöhten Exposition und fehlenden klinischen Erfahrungen wird Spravato bei Patienten mit Child-Pugh-Klasse C (schwerer) Leberfunktionsstörung nicht empfohlen.

Da im Zusammenhang mit der Langzeitanwendung von Ketamin über Hepatotoxizität berichtet wurde, kann die Möglichkeit dieses Effekts für die Langzeitanwendung von Spravato nicht ausgeschlossen werden.

Symptome des Harntrakts

Während der Anwendung von Spravato wurde über Symptome des Harntrakts und der Harnblase berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen, während der Behandlung auf Symptome des Harntrakts und der Harnblase zu achten und bei anhaltenden Symptomen an einen entsprechenden Facharzt zu verweisen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Spravato und zentral dämpfenden Substanzen (z. B. Benzodiazepine, Opioide, Alkohol) kann die sedierende Wirkung verstärken, so dass deshalb eine engmaschige Überwachung notwendig ist.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Spravato mit Psychostimulanzien (z. B. Amphetamine, Methylphenidat, Modafinil, Armodafinil) oder anderen Arzneimitteln, die einen Blutdruckanstieg verursachen können (z. B. Xanthinderivate, Ergometrin, Thyroidhormone, Vasopressin oder MAO-Hemmer wie Tranylcypromin, Selegilin, Phenelzin), muss der Blutdruck engmaschig überwacht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Spravato wird während der Schwangerschaft und für Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, nicht empfohlen.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Esketamin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Ketamin, das Racemat aus den Enantiomeren R-Ketamin und Esketamin, eine neurotoxische Wirkung auf die Entwicklung des Fötus hat (siehe Abschnitt 5.3). Ein ähnliches Risiko mit Esketamin kann nicht ausgeschlossen werden.

Wenn eine Frau während der Behandlung mit Spravato schwanger wird, muss die Behandlung abgebrochen und die Patientin sollte schnellstmöglich über die möglichen Risiken für den Fötus und die klinischen/therapeutischen Optionen aufgeklärt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Esketamin in die Muttermilch übergeht. Daten aus Tierstudien zeigen, dass Esketamin in die Milch übergeht. Ein Risiko für gestillte Kinder kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Spravato

verzichtet werden soll/die Behandlung mit Spravato zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise darauf, dass Fertilität und Reproduktionsfähigkeit von Esketamin beeinträchtigt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Spravato hat einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. In klinischen Studien mit Spravato wurde über Somnolenz, Sedierung, dissoziative Symptome, Wahrnehmungsstörungen, Schwindelgefühl, Vertigo und Angst berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Vor der Anwendung von Spravato sollten Patienten angewiesen werden, bis zum folgenden Tag, nach einem erholsamen Schlaf, keine potentiell gefährlichen Tätigkeiten auszuüben, die ein Höchstmaß an Aufmerksamkeit und motorischer Koordination erfordern, wie zum Beispiel das Führen eines Fahrzeugs oder das Bedienen von Maschinen (siehe Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen bei mit Spravato behandelten Patienten waren Schwindelgefühl (31 %), Dissoziation (27 %), Übelkeit (27 %), Kopfschmerzen (23 %), Somnolenz (18 %), Dysgeusie (18 %), Vertigo (16 %), Hypästhesie (11 %), Erbrechen (11 %) und erhöhter Blutdruck (10 %).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen mit Esketamin sind in der nachstehenden Tabelle aufgeführt. Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt; den Häufigkeitsangaben werden die folgenden Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Dissoziation

Dissoziation (27 %) war eine der häufigsten psychotropen Wirkungen von Esketamin. Andere verwandte Begriffe schlossen Derealisation (2,2 %), Depersonalisation (2,2 %), Illusionen (1,3 %) und Zeitverzerrung (1,2 %) ein.

wurden als vorübergehend und selbstlimitierend beschrieben und traten am Tag der Anwendung auf. Eine Dissoziation hoher Intensität trat über alle Studien mit einer Rate von weniger als 4 % auf. Die Dissoziationssymptome klangen typischerweise innerhalb von 1,5 Stunden nach Anwendung der Dosis ab, der Schweregrad war im Zeitverlauf bei wiederholter Behandlung tendenziell abnehmend.

Sedierung/Somnolenz

Die Nebenwirkungen Sedierung (9,3 %) und Somnolenz (18,2 %) waren primär leicht oder mittelschwer ausgeprägt, traten am Tag der Anwendung auf und klangen am selben Tag spontan ab. Die sedativen Wirkungen klangen typischerweise innerhalb von 1,5 Stunden nach Anwendung der Dosis ab. Die Somnolenzraten im Verlauf der Langzeitbehandlung lagen auf einem relativ konstanten Niveau. Bei den Fällen von Sedierung wurden keine Symptome von Atemstörungen beobachtet und die hämodynamischen Parameter (einschließlich Vitalfunktionen und Sauerstoffsättigung) blieben innerhalb der Normbereiche.

Blutdruckveränderungen

In klinischen Studien zur Behandlung der therapieresistenten Major Depression betrug der Anstieg des systolischen (SBD) und diastolischen Blutdrucks (DBD) bei Patienten, die Spravato und ein orales Anti-

| Systemorganklasse | Nebenwirkung | | |
|---|---|--|---|
| | Häufigkeit | | |
| | Sehr häufig | Häufig | Gelegentlich |
| Psychiatrische Erkrankungen | Dissoziation | Angst, Euphorie, Verwirrheitszustand, Derealisation, Reizbarkeit, Halluzinationen einschließlich optischer Halluzinationen, Agitiertheit, Illusionen, Panikattacke, veränderte Zeitwahrnehmung | psychomotorische Verlangsamung, emotionaler Stress, Dysphorie |
| Erkrankungen des Nervensystems | Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Somnolenz, Dysgeusie, Hypästhesie | Parästhesie, Sedierung, Tremor, geistige Beeinträchtigung, Lethargie, Dysarthrie, Aufmerksamkeitsstörung | Nystagmus, psychomotorische Hyperaktivität |
| Augenerkrankungen | | verschommenes Sehen | |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | Vertigo | Tinnitus, Hyperakusis | |
| Herzerkrankungen | | Tachykardie | |
| Gefäßerkrankungen | | arterielle Hypertonie | |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | | Nasenbeschwerden, Rachenreizung, Schmerzen im Oropharynx, trockene Nasenschleimhaut inklusive Nasenverkrustung, nasaler Pruritus | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Übelkeit, Erbrechen | orale Hypoästhesie, Mundtrockenheit | Hypersalivation |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | | Hyperhidrose | kalter Schweiß |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | | Pollakisurie, Dysurie, Harndrang | |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | | anormales Gefühl, Trunkenheitsgefühl, Asthenie, Weinen, Gefühl der Körpertemperaturänderung | Gangstörung |
| Untersuchungen | erhöhter Blutdruck | | |

depressivum erhielten, etwa 7 bis 9 mmHg SBD und 4 bis 6 mmHg DBD gemessen 40 Minuten nach der Anwendung und 2 bis 5 mmHg SBD und 1 bis 3 mmHg DBD gemessen 1,5 Stunden nach der Anwendung (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten, die Esketamin und ein orales Antidepressivum erhielten, bewegten sich die Häufigkeiten für auffällig anormal erhöhte Blutdruckwerte für den SBD (Anstieg ≥ 40 mmHg) zwischen 8 % (< 65 Jahre) und 17 % (≥ 65 Jahre) und für den DBD (Anstieg ≥ 25 mmHg) zwischen 13 % (< 65 Jahre) und 14 % (≥ 65 Jahre). In 3 % der Fälle betrug der Anstieg des SBD ≥ 180 mmHg, in 4 % der Fälle betrug der Anstieg des DBD ≥ 110 mmHg.

Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen

Im Zusammenhang mit der Langzeitanwendung oder dem Missbrauch von Ketamin wurde über kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen berichtet. Diese Wirkungen steigerten sich im Laufe der Zeit nicht und waren nach dem Absetzen von Ketamin reversibel. In klinischen Studien wurde die Wirkung von Esketamin Nasenspray auf die kognitive Funktion über den Verlauf der Behandlung untersucht, und es zeigte sich eine unverändert stabile Leistung.

Symptome des Harntrakts

Im Zusammenhang mit der täglichen und langfristigen Anwendung von Ketamin in hohen Dosen wurde über Fälle von interstitieller Zystitis berichtet. In klinischen Studien mit Esketamin gab es keine Fälle von interstitieller Zystitis, allerdings wurden bei mit Esketamin behandelten Patienten höhere Inzidenzraten für Symptome des unteren Harntraktes (Pollakisurie, Dysurie, Harnrang, Nykturie und Zystitis) beobachtet als bei mit Placebo behandelten Patienten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Das Risiko für eine Überdosierung von Spravato durch den Patienten ist durch das Produktdesign und die Tatsache, dass die Behandlung unter der Aufsicht von medizinischem Fachpersonal stattfindet, minimiert (siehe Abschnitt 4.2).

Symptome

Die maximale Einzeldosis Esketamin Nasenspray, die an gesunden Freiwilligen getestet wurde, betrug 112 mg und zeigte keinerlei Hinweise auf Toxizität und/oder unerwünschte klinische Ergebnisse. Im Vergleich mit dem empfohlenen Dosisbereich war die 112 mg Dosis Esketamin Nasenspray jedoch mit höheren Nebenwirkungsraten assoziiert, einschließlich Schwindelgefühl, Hyperhidrose, Somnolenz, Hypäs-

thesie, anormales Gefühl, Übelkeit und Erbrechen.

Mit lebensbedrohlichen Symptomen ist – basierend auf Erfahrungen mit Ketamin im 25-Fachen der üblichen anästhetischen Dosis – zu rechnen. Als klinische Symptome wurden Krampfanfälle, Herzrhythmusstörungen und Atemstillstand beschrieben. Es ist unwahrscheinlich, dass eine vergleichbare supratherapeutische Dosis Esketamin nasal angewendet werden kann.

Maßnahmen

Es gibt kein spezifisches Antidot bei Überdosierung mit Esketamin. Im Fall einer Überdosierung sollte die Möglichkeit einer Beteiligung mehrerer Arzneimittel berücksichtigt werden. Bei Überdosierung mit Spravato sollten die klinischen Symptome therapiert und der Patient entsprechend überwacht werden. Die engmaschige Überwachung und Beobachtung sollten fortgesetzt werden, bis sich der Patient erholt hat.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psychoanaleptika, Andere Antidepressiva, ATC-Code: N06AX27.

Wirkmechanismus

Esketamin ist das S-Enantiomer des racemischen Ketamins. Es ist ein nicht-selektiver, nicht-kompetitiver Antagonist des ionotropen N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA)-Glutamatrezeptors. Über den NMDA-Rezeptor-Antagonismus verursacht Esketamin einen vorübergehenden Anstieg der Glutamat ausschüttung, der zu einer vermehrten Stimulation des α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure-Rezeptors (AMPA-Rezeptor) und in der Folge zu einer erhöhten Neurotrophin-induzierten Signalweiterleitung führt, die zu einer Wiederherstellung der synaptischen Funktionen in den Hirnregionen beitragen kann, die für die Stimmungs- und Emotionsregulation zuständig sind. Die Wiederherstellung der dopaminergen Neurotransmission in den für das Belohnungs- und Motivationssystem zuständigen Hirnregionen und die verminderte Stimulation der Hirnregionen, die mit Anhedonie assoziiert sind, trägt möglicherweise zum schnellen Wirkungseintritt bei.

Pharmakodynamische Wirkungen

Missbrauchspotential

In einer Studie zur Untersuchung des Missbrauchspotentials mit Konsumenten diverser Drogen (n = 41), wurden subjektive Kriterien wie „Vorliebe/Beliebtheit“ und andere Parameter zur Bewertung der subjektiven Arzneimittelwirkungen nach Einzeldosen mit Esketamin Nasenspray (84 mg und 112 mg) und mit der Positivkontrolle Ketamin intravenös (0,5 mg/kg Körpergewicht über eine Infusionszeit von 40 Minuten) im Vergleich mit Placebo signifikant höher bewertet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Spravato Nasenspray wurde in fünf klinischen Phase-III-Studien an erwachsenen Patienten (im Alter von 18 bis 86 Jahren) mit

therapieresistenter Depression (TRD) untersucht, die die DSM-5-Kriterien für eine *Major Depressive Disorder* erfüllten und im Verlauf ihrer aktuellen depressiven Episode auf mindestens zwei orale Antidepressiva (AD) -Therapien in adäquater Dosis und Dauer nicht angesprochen hatten. An diesen Studien nahmen 1.833 erwachsene Patienten teil, von diesen Patienten erhielten 1.601 Patienten Spravato.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Spravato Nasenspray wurde in zwei klinischen Phase-III-Studien bei erwachsenen Patienten (18 bis 64 Jahre) mit einer mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression (MADRS-Gesamtscore > 28) untersucht, welche die MINI-Fragen B3 („Haben Sie [auch nur einen Augenblick] daran gedacht, sich selbst zu schädigen, weh zu tun oder sich selbst zu verletzen: mindestens mit einer gewissen Absicht oder einem gewissen Bewusstsein, dass Sie daran sterben könnten; oder an Selbstmord gedacht [d. h. daran, sich umzubringen]?) und B10 („Haben Sie in den letzten 24 Stunden beabsichtigt, Selbstmordgedanken in die Tat umzusetzen?“) zustimmend beantworteten. Es wurden 456 erwachsene Patienten in die Studien eingeschlossen, von denen 227 Patienten mit Spravato behandelt wurden.

Therapieresistente Depression – Kurzzeitstudien

Spravato wurde in drei randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten Phase-III-Kurzzeitstudien (über 4 Wochen) an Patienten mit TRD untersucht. In die Studien TRANSFORM-1 (TRD3001) und TRANSFORM-2 (TRD3002) waren erwachsene Patienten im Alter von 18 bis < 65 Jahren, in die Studie TRANSFORM-3 (TRD3005) erwachsene Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren einbezogen. Patienten in den Studien TRD3001 und TRD3002 begannen an Tag 1 der Behandlung mit Spravato 56 mg in Kombination mit einem neu initiierten täglich einzunehmendem oralen AD oder einem Placebo Nasenspray in Kombination mit einem neu initiierten täglich einzunehmendem oralen AD. Im Verlauf einer vierwöchigen doppelblinden Induktionsphase erhielten die Patienten zweimal wöchentlich entweder unverändert Spravato 56 mg oder die Dosis wurde auf 84 mg Spravato oder entsprechendes Placebo Nasenspray hochtitriert. Die Spravato-Dosen von 56 mg oder 84 mg wurden in Studie TRD3001 mit fixer Dosierung, und in Studie TRD3002 mit flexibler Dosierung gegeben. Patienten in Studie TRD3005 (≥ 65 Jahre) begannen an Tag 1 der Behandlung mit Spravato 28 mg in Kombination mit einem neu initiierten täglich einzunehmendem oralen AD oder Placebo Nasenspray in Kombination mit einem neu initiierten täglich einzunehmendem oralen AD. Im Verlauf der vierwöchigen doppelblinden Induktionsphase wurde die Dosis von Spravato oder Placebo Nasenspray auf 56 mg oder 84 mg zweimal wöchentlich hochtitriert. In den Studien mit flexibler Dosierung (TRD3002 und TRD3005) wurde die Dosis Spravato basierend auf der klinischen Beurteilung hochtitriert, konnte basierend auf der Verträglichkeit jedoch auch heruntertitriert werden. In allen Studien wurde an Tag 1 eine unverblindete Therapie mit einem oralen AD (SNRI: Duloxetin,

Venlafaxin retard; SSRI: Escitalopram, Sertralin) neu initiiert. Die Wahl der neu initiierten oralen AD-Therapie wurde vom Studienarzt in Abhängigkeit von der individuellen Behandlungshistorie des Patienten getroffen. In allen Kurzzeitstudien war der primäre Wirksamkeitsendpunkt die Veränderung des MADRS Gesamtscores vom Beginn der Studie (Baseline) bis Tag 28. Die demografischen und die krankheitsbezogenen Baseline-Merkmale für Patienten in TRD3002, TRD3001 und TRD3005 sind in Tabelle 4 aufgeführt.

In Studie TRD3002 mit flexibler Dosierung erhielten 67 % der auf Spravato randomisierten Patienten an Tag 28 eine Dosis von 84 mg. In Studie TRD3002 zeigte Esketamin in Kombination mit einem neu initiierten oralen AD eine klinisch bedeutende und statistische Überlegenheit gegenüber Placebo Nasenspray in Kombination mit einem neu initiierten oralen AD (SNRI: Duloxetin, Venlafaxin retard; SSRI: Escitalopram, Sertralin) (Tabelle 5), weiterhin wurde bereits 24 Stunden nach der Anwendung eine Symptomreduktion beobachtet.

In Studie TRD3001 wurde am Ende der 4-wöchigen Induktionsphase bezogen auf die Veränderung des MADRS Gesamtscores gegenüber Baseline eine klinisch bedeutende therapeutische Wirkung zugunsten von Spravato in Kombination mit einem neu initiierten AD versus Placebo Nasenspray in Kombination mit einem neu initiierten AD (SNRI: Duloxetin, Venlafaxin retard; SSRI: Escitalopram, Sertralin) beobachtet (Tabelle 5). In Studie TRD3001 war der Behandlungseffekt für die Gruppe mit Spravato 84 mg in Kombination mit einem oralen AD gegenüber Placebo in Kombination mit einem oralen AD statistisch nicht signifikant.

In Studie TRD3005 erhielten 64 % der auf Spravato randomisierten Patienten an

Tag 28 eine Dosis von 84 mg, 25 % eine Dosis von 56 mg und 10 % eine Dosis von 28 mg. In Studie TRD3005 wurde am Ende der 4-wöchigen Induktionsphase bezogen auf die Veränderung des MADRS Gesamtscores gegenüber Baseline eine klinisch bedeutende, aber statistisch nicht signifikante, therapeutische Wirkung zugunsten von Spravato in Kombination mit einem neu initiierten AD versus Placebo Nasenspray in Kombination mit einem neu initiierten AD (SNRI: Duloxetin, Venlafaxin retard; SSRI: Escitalopram, Sertralin) beobachtet (Tabelle 5). Subgruppenanalysen deuten auf eine

verminderte Wirksamkeit in der Patienten-Gruppe über 75 Jahre hin.

Ansprech- und Remissionsraten

Ansprechen war definiert als eine Reduktion des MADRS Gesamtscores um $\geq 50\%$ gegenüber Baseline in der Induktionsphase. Bezogen auf die Reduktion des MADRS Gesamtscores gegenüber Baseline war in den Studien TRD3001, TRD3002 und TRD3005 der Anteil Patienten mit einem Ansprechen auf Spravato plus orales AD während der gesamten 4-wöchigen doppelblinden Induktionsphase höher als in der

Tabelle 4: Demografische Baseline-Merkmale für TRD3002, TRD3001 und TRD3005 (komplette Analyse-Sets)

| | Studie TRD3002 (n = 223) | Studie TRD3001 (n = 342) | Studie TRD3005 (n = 137) |
|---|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Alter, Jahre | | | |
| Median (Spannweite) | 47,0 (19; 64) | 47,0 (18; 64) | 69,0 (65; 86) |
| Geschlecht, n (%) | | | |
| Männlich | 85 (38,1 %) | 101 (29,5 %) | 52 (38,0 %) |
| Weiblich | 138 (61,9 %) | 241 (70,5 %) | 85 (62,0 %) |
| Ethnische Zugehörigkeit, n (%) | | | |
| Weiß | 208 (93,3 %) | 262 (76,6 %) | 130 (94,9 %) |
| Schwarz oder afroamerikanisch | 11 (4,9 %) | 19 (5,6 %) | -- |
| Vorangegangene orale AD-Therapie ohne Therapieansprechen (d. h. Therapieversagen) | | | |
| Anzahl vorangegangener AD-Therapien, n (%) | | | |
| 2 | 136 (61,0 %) | 167 (48,8 %) | 68 (49,6 %) |
| 3 oder mehr | 82 (36,8 %) | 167 (48,8 %) | 58 (42,3 %) |
| Am Tag der Randomisierung neu initiiertes orales AD, n (%) | | | |
| SNRI | 152 (68,2 %) | 196 (57,3 %) | 61 (44,5 %) |
| SSRI | 71 (31,8 %) | 146 (42,7 %) | 76 (55,5 %) |
| Aus der Studie ausgeschieden (aus beliebigen Gründen), n/N (%) | 30/227 (13,2 %) | 31/346 (9,0 %) | 16/138 (11,6 %) |

Tabelle 5: Ergebnisse nach Woche 4 der klinischen Studien bezogen auf den primären Wirksamkeitsendpunkt Veränderung des MADRS Gesamtscores (ANCOVA BOCF*)

| Nr. der Studie | Behandlungsgruppe [§] | Patientenzahl | Mittlerer Baselinewert (SD) | LSM Veränderung am Ende von Woche 4 versus Baseline (SE) | LSM Differenz (95 % KI) [†] |
|----------------------|--|---------------|-----------------------------|--|--------------------------------------|
| TRD3001 | Spravato 56 mg + orales AD | 115 | 37,4 (4,8) | -18,9 (1,3) | -4,3 (-7,8, -0,8) [#] |
| | Spravato 84 mg + orales AD | 114 | 37,8 (5,6) | -16,2 (1,3) | -1,2 (-4,7, 2,3) [#] |
| | Placebo Nasenspray + orales AD | 113 | 37,5 (6,2) | -14,7 (1,3) | |
| TRD3002 | Spravato (56 mg oder 84 mg) + orales AD | 114 | 37,0 (5,7) | -17,7 (1,3) | -3,5 (-6,7, -0,3) [‡] |
| | Placebo Nasenspray + orales AD | 109 | 37,3 (5,7) | -14,3 (1,3) | |
| TRD3005 (≥ 65 Jahre) | Spravato (28 mg, 56 mg oder 84 mg) + orales AD | 72 | 35,5 (5,9) | -10,1 (1,7) | -2,9 (-6,5, 0,6) [#] |
| | Placebo Nasenspray + orales AD | 65 | 34,8 (6,4) | -6,8 (1,7) | |

SD = Standardabweichung (*Standard Deviation*), SE = Standardfehler (*Standard Error*), LSM = geschätzter Randmittelwert (*Least Square Means*), KI = Konfidenzintervall, AD = Antidepressivum

* ANCOVA-Analyse unter Verwendung von „Baseline Observation Carried Forward“, was bedeutet, dass bei einem Patienten, der die Behandlung abbricht, davon ausgegangen wird, dass der Depressionsgrad wieder auf den Ausgangswert zurückkehrt (d. h. der Depressionsgrad ist derselbe wie vor Behandlungsbeginn).

[§] Nasal angewendetes Esketamin oder Placebo; orales AD = ein neu initiiertes AD (SNRI: Duloxetin, Venlafaxin retard; SSRI: Escitalopram, Sertralin)

[†] Differenz (Spravato + orales AD minus Placebo Nasenspray + orales AD) der LSM-Veränderung versus Baseline

[‡] Behandlungsgruppe, die der Behandlung mit Placebo Nasenspray + orales AD statistisch signifikant überlegen war

[#] Medianer erwartungstreuer Schätzer (d. h. gewichtete Kombination der LSM-Differenz von Placebo Nasenspray + orales AD) und flexibles 95 % Konfidenzintervall

Gruppe mit Placebo Nasenspray plus orales AD (Tabelle 6).

Remission war definiert als MADRS Gesamtscore von ≤ 12 . In allen drei Studien war ein größerer Anteil Patienten unter Spravato plus orales AD versus Placebo Nasenspray plus orales AD am Ende der 4-wöchigen doppelblinden Induktionsphase in Remission (Tabelle 6).

Therapieresistente Depression – Langzeitstudien

Studie zur Rückfallprävention

Die Erhaltung der antidepressiven Wirkung wurde in einer Rückfallpräventionsstudie nachgewiesen. Bei der Studie SUSTAIN-1 (TRD3003) handelte es sich um eine multi-zentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Langzeit-Rückfallpräventionsstudie im Parallelgruppendesign. Der primäre Endpunkt, um die Prävention eines Rückfalls in die Depression zu beurteilen, wurde anhand des Parameters Zeit bis zum Rückfall gemessen. Insgesamt 705 Patienten waren in diese Studie eingeschlossen, 437 wurden direkt in die Studie aufgenommen, 150 traten aus Studie TRD3001 und 118 aus TRD3002 über. Direkt aufgenommene Patienten erhielten während einer 4-wöchigen unverblindeten Induktionsphase Spravato (56 mg oder 84 mg zweimal wöchentlich) plus orales AD. Am Ende der unverblindeten Induktionsphase waren 52 % der Patienten in Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12) und 66 % der Patienten zeigten ein Ansprechen (Verbesserung des MADRS Gesamtscores um ≥ 50 %). Alle Patienten mit Ansprechen (455) erhielten während einer anschließenden 12-wöchigen Optimierungsphase weiter Spravato plus orales AD. Im Anschluss an die Induktionsphase erhielten die Patienten über

4 Wochen einmal wöchentlich Spravato und ab Woche 8 wurde ein Algorithmus (basierend auf dem MADRS Gesamtscore) verwendet, um das individuelle Applikationsintervall festzusetzen. Patienten in Remission (MADRS Gesamtscore ≤ 12) erhielten alle zwei Wochen eine Dosis Spravato, wenn der MADRS Gesamtscore jedoch auf > 12 anstieg, wurde das Applikationsintervall für die nächsten 4 Wochen auf einmal wöchentlich verkürzt, mit dem Ziel, mit dem jeweils längsten Applikationsintervall das Ansprechen/die Remission zu erhalten. Am Ende der 16-wöchigen Behandlungsphase wurden Patienten in stabiler Remission ($n = 176$) oder mit stabilem Ansprechen ($n = 121$) randomisiert, um mit Spravato fortzufahren oder Spravato abzubrechen und auf Placebo-Nasenspray zu wechseln. Stabile Remission war als MADRS Gesamtscore ≤ 12 in mindestens 3 der letzten 4 Wochen der Optimierungsphase definiert, stabiles Ansprechen war definiert als Reduktion des MADRS-Scores um ≥ 50 % gegenüber Baseline in den letzten 2 Wochen der Optimierungsphase, ohne eine stabile Remission zu erreichen.

Stabile Remission

Patienten in stabiler Remission, die die Behandlung mit Spravato plus orales AD fortsetzten, verzeichneten eine statistisch signifikant längere Zeit bis zur Rückkehr der depressiven Symptome (Rückfall) als Patienten, die Placebo Nasenspray plus ein neu initiiertes AD (SNRI: Duloxetin, Venlafaxin retard; SSRI: Escitalopram, Sertralin) erhielten (Abbildung 1 auf Seite 8). Rückfall war definiert als ein MADRS Gesamtscore ≥ 22 über 2 konsekutive Wochen oder Hospitalisierung aufgrund einer Verschlimmerung der Depression oder eines beliebigen anderen klinisch relevanten Ereignisses, das auf einen Rückfall hindeutete. Die mediane Zeit bis zum Rückfall lag in der Gruppe mit

Placebo Nasenspray plus neu initiiertes orales AD (SNRI: Duloxetin, Venlafaxin retard; SSRI: Escitalopram, Sertralin) bei 273 Tagen. In der Gruppe mit Spravato plus orales AD konnte der Median nicht geschätzt werden, da diese Gruppe zu keinem Zeitpunkt eine Rückfallrate von 50 % erreichte.

Bei Patienten in stabiler Remission lag die Rückfallrate basierend auf Kaplan-Meier-Schätzern während der 12- bzw. 24-wöchigen doppelblinden Nachbeobachtungsphase bei 13 % bzw. 32 % mit Spravato und bei 37 % bzw. 46 % mit Placebo Nasenspray.

Stabiles Ansprechen

Bei Patienten mit stabilem Ansprechen, die die Behandlung mit Spravato plus orales AD fortsetzten, wurden bezogen auf die Wirksamkeitsparameter übereinstimmende Ergebnisse beobachtet. Sie verzeichneten eine statistisch signifikant längere Zeit bis zum Rückfall als Patienten, die Placebo Nasenspray plus ein neu initiiertes orales AD (SNRI: Duloxetin, Venlafaxin retard; SSRI: Escitalopram, Sertralin) erhielten (Abbildung 2 auf Seite 8). In der Gruppe mit Placebo Nasenspray plus neu initiiertes orales AD (SNRI: Duloxetin, Venlafaxin retard; SSRI: Escitalopram, Sertralin) war die mediane Zeit bis zum Rückfall mit 88 Tagen kürzer als in der Gruppe mit Spravato plus orales AD (635 Tage).

Bei Patienten mit stabilem Ansprechen lag die Rückfallrate basierend auf Kaplan-Meier-Schätzern während der 12- bzw. 24-wöchigen doppelblinden Nachbeobachtungsphase bei 21 % bzw. 21 % mit Spravato und bei 47 % bzw. 56 % mit Placebo Nasenspray.

Tabelle 6: Ansprech- und Remissionsraten nach Woche 4 in den klinischen Studien basierend auf BOCF*-Daten

| Nr. der Studie | Behandlungsgruppe [§] | Patientenzahl (%) | | | | | | Remissionsrate [‡] |
|-------------------------------|--|-----------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------------------|
| | | Ansprechrate [†] | | | | | | |
| | | 24 Stunden | Woche 1 | Woche 2 | Woche 3 | Woche 4 | Woche 4 | |
| TRD3001 | Spravato 56 mg + orales AD | 20 (17,4 %) | 21 (18,3 %) | 29 (25,2 %) | 52 (45,2 %) | 61 (53,0 %) | 40 (34,8 %) | |
| | Spravato 84 mg + orales AD | 17 (14,9 %) [#] | 16 (14,0 %) | 25 (21,9 %) | 33 (28,9 %) | 52 (45,6 %) | 38 (33,3 %) | |
| | Placebo Nasenspray + orales AD | 8 (7,1 %) | 5 (4,4 %) | 15 (13,3 %) | 25 (22,1 %) | 42 (37,2 %) | 33 (29,2 %) | |
| TRD3002 | Spravato 56 mg oder 84 mg + orales AD | 18 (15,8 %) | 15 (13,2 %) | 29 (25,4 %) | 54 (47,4 %) | 70 (61,4 %) | 53 (46,5 %) | |
| | Placebo Nasenspray + orales AD | 11 (10,1 %) | 13 (11,9 %) | 23 (21,1 %) | 35 (32,1 %) | 52 (47,7 %) | 31 (28,4 %) | |
| TRD3005 (≥ 65 Jahre) | Spravato 28 mg, 56 mg oder 84 mg + orales AD | NA | 4 (5,6 %) | 4 (5,6 %) | 9 (12,5 %) | 17 (23,6 %) | 11 (15,3 %) | |
| | Placebo Nasenspray + orales AD | NA | 3 (4,6 %) | 8 (12,3 %) | 8 (12,3 %) | 8 (12,3 %) | 4 (6,2 %) | |

AD = Antidepressivum, NA = nicht verfügbar

* „Baseline Observation Carried Forward“, was bedeutet, dass bei einem Patienten, der die Behandlung abbricht, davon ausgegangen wird, dass der Depressionsgrad wieder auf den Ausgangswert zurückkehrt (d.h. der Depressionsgrad ist derselbe wie vor Behandlungsbeginn).

§ Nasal angewendetes Spravato oder Placebo; orales AD = ein neu initiiertes AD (SNRI: Duloxetin, Venlafaxin retard; SSRI: Escitalopram, Sertralin)

† Ansprechen war definiert als eine Reduktion des MADRS Gesamtscores um ≥ 50 % gegenüber Baseline

‡ Remission war definiert als ein MADRS Gesamtscore von ≤ 12 .

Initialdosis: Spravato 56 mg + orales AD

Abbildung 1: Zeit bis zum Rückfall bei Patienten in stabiler Remission in Studie TRD3003 (vollständiges Analyse-Set)

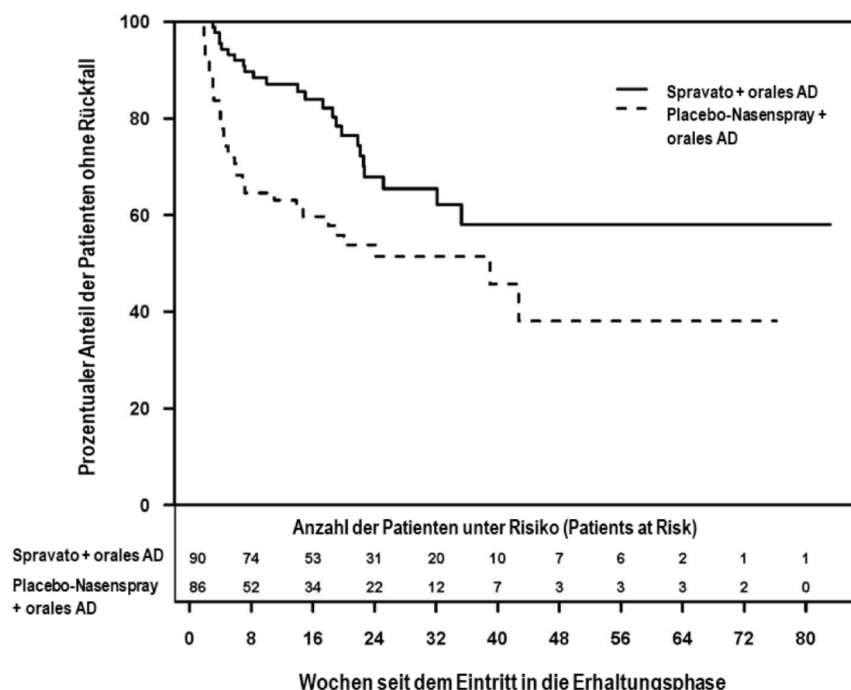


Abbildung 2: Zeit bis zum Rückfall bei Patienten mit stabilem Ansprechen in Studie TRD3003 (vollständiges Analyse-Set)

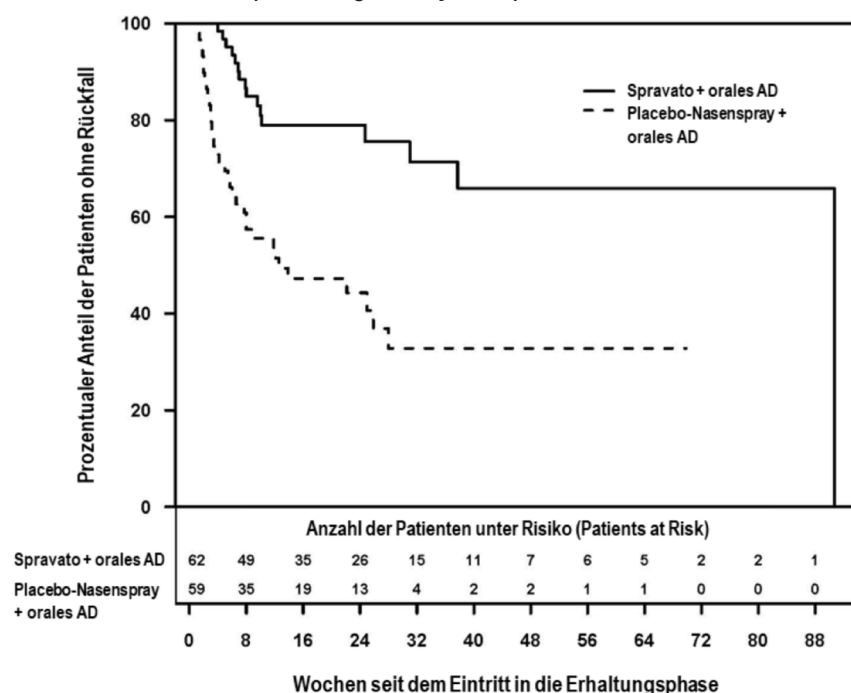


Tabelle 7: Am häufigsten angewendete Dosierungsfrequenz während der Erhaltungsphase (Studie TRD3003)

| | Stabile Remission | | Stabiles Ansprechen | |
|-------------------------------------|-------------------------------|---|-------------------------------|---|
| | Spravato + orales AD (n = 90) | Placebo Nasenspray + orales AD (n = 86) | Spravato + orales AD (n = 62) | Placebo Nasenspray + orales AD (n = 59) |
| Häufigste Dosierungsfrequenz | | | | |
| Wöchentlich | 21 (23,3%) | 27 (31,4%) | 34 (54,8%) | 36 (61,0%) |
| Alle zwei Wochen | 62 (68,9%) | 48 (55,8%) | 21 (33,9%) | 19 (32,2%) |
| Wöchentlich oder alle zwei Wochen | 7 (7,8%) | 11 (12,8%) | 7 (11,3%) | 4 (6,8%) |

Die Aufnahme von Patienten in Studie TRD3003 erfolgte gestaffelt über etwa 2 Jahre. Die Dauer der Erhaltungsphase war variabel und endete für den Patienten bei Rückfall oder bei Beendigung der Therapie aus beliebigen anderen Gründen oder da die Studie beendet wurde, weil die vordefinierte Zahl von Rückfallereignissen erreicht war. Die individuelle Anzahl Expositionen wurde dadurch beeinflusst, dass die Studie basierend auf der Interimsanalyse mit Erreichen einer vordefinierten Zahl von Rückfallereignissen beendet wurde. Nach einer anfänglichen 16-wöchigen Behandlung mit Spravato plus orales AD lag die mediane Dauer der Spravato-Exposition von mit Spravato behandelten Patienten (Patienten in stabiler Remission und mit stabilem Ansprechen) während der Erhaltungsphase bei 4,2 Monaten (Spannweite: 1 Tag bis 21,2 Monate). In dieser Studie erhielten 31,6% der Patienten Spravato während der Erhaltungsphase länger als 6 Monate und 7,9% der Patienten länger als ein Jahr.

Dosierungsfrequenz

Die während der Erhaltungsphase am häufigsten angewendeten Dosierungsfrequenzen sind in Tabelle 7 aufgeführt. Von den auf Spravato randomisierten Patienten erhielten 60% eine Dosis von 84 mg und 40% eine Dosis von 56 mg.

Akute Kurzzeitbehandlung eines psychiatrischen Notfalls im Rahmen einer Major Depression

Spravato wurde in zwei identischen, randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, Placebo-kontrollierten Phase-III-Kurzzeitstudien (4 Wochen), Aspire I (SUI3001) und Aspire II (SUI3002), bei erwachsenen Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression (MADRS-Gesamtscore > 28), welche die MINI-Fragen B3 („Haben Sie [auch nur einen Augenblick] daran gedacht, sich selbst zu schädigen, weh zu tun oder sich selbst zu verletzen: mindestens mit einer gewissen Absicht oder einem gewissen Bewusstsein, dass Sie daran sterben könnten; oder an Selbstmord gedacht [d. h. daran, sich umzubringen]?) und B10 („Haben Sie in den letzten 24 Stunden beabsichtigt, Selbstmordgedanken in die Tat umzusetzen?“) zustimmend beantworteten. In diesen Studien erhielten die Patienten 4 Wochen lang zweimal wöchentlich eine Behandlung mit Nasenspray mit Spravato 84 mg oder Placebo. Alle Patienten erhielten eine Behandlung im Rahmen eines umfassenden Therapiestandards (engl.: *standard of care, SOC*), einschließlich einer initialen stationären Aufnahme im Krankenhaus und einer neu eingeleiteten oder optimierten oralen Therapie mit Antidepressiva (AD-Monotherapie oder AD plus Augmentation), wie vom Prüfarzt festgelegt. Nach Einschätzung des Arztes war die akutpsychiatrische Hospitalisierung aufgrund der unmittelbaren Suizidgefahr des Patienten klinisch indiziert. Nach der ersten Dosis war eine Dosisreduktion auf Spravato 56 mg bei Patienten, die die Dosis von 84 mg nicht vertragen, erlaubt.

In den Studien SUI3001 und SUI3002 waren zu Beginn die demographischen Cha-

rakteristika und Krankheitsmerkmale der Patienten in den Gruppen Spravato plus SOC oder Placebo-Nasenspray plus SOC vergleichbar. Das Patientenalter lag im Median bei 40 Jahren (Bereich 18 bis 64 Jahre), 61 % waren weiblich, 73 % kaukasisch und 6 % schwarz, und 63 % der Patienten hatten mindestens einen vorherigen Suizidversuch unternommen. Vor Beginn der Studie erhielten 92 % der Patienten eine Therapie mit Antidepressiva. Während der Studie erhielten 40 % der Patienten im Rahmen des Therapiestandards eine AD-Monotherapie, 54 % der Patienten eine AD-plus-Augmentationstherapie und 6 % erhielten sowohl eine AD-Monotherapie als auch eine AD-plus-AD-Augmentationstherapie.

Das primäre Wirksamkeitsmaß war die Reduktion der depressiven Symptome, gemessen anhand der Veränderung des MADRS-Gesamtscores gegenüber Baseline 24 Stunden nach der ersten Dosis (Tag 2).

In den Studien SUI3001 und SUI3002 zeigte Spravato plus SOC eine statistische Überlegenheit beim primären Wirksamkeitsmaß im Vergleich zu Placebo-Nasenspray plus SOC (siehe Tabelle 8).

Die Behandlungsunterschiede (95 % KI) bezüglich der Veränderung des MADRS-Gesamtscores an Tag 2 (24 Stunden nach der ersten Dosis) gegenüber dem Ausgangswert zwischen Spravato + SOC und Placebo + SOC betragen -4,70 (-7,16; -2,24) für die Subpopulation, bei der ein früherer Suizidversuch berichtet wurde (N = 284), und -2,34 (-5,59; 0,91) für die Subpopulation, bei der kein früherer Suizidversuch berichtet wurde (N = 166).

Zeitlicher Verlauf des Ansprechens auf die Behandlung

Sowohl in Studie SUI3001 als auch in Studie SUI3002 wurde ein Behandlungsunterschied von Spravato im Vergleich zu Place-

bo nach 4 Stunden beobachtet. Zwischen Stunde 4 und Tag 25, dem Ende der Behandlungsphase, verbesserten sich sowohl die Spravato- als auch die Placebogruppe weiter; der Unterschied zwischen den Gruppen blieb im Allgemeinen bestehen, schien sich aber im Laufe der Zeit bis Tag 25 nicht zu vergrößern. Abbildung 3 auf Seite 10 veranschaulicht den zeitlichen Verlauf des primären Wirksamkeitsmaßes der Veränderung des MADRS-Gesamtscores anhand der gepoolten Studien SUI3001 und SUI3002.

Remissionsraten

In den Phase-III-Studien war der Prozentsatz der Patienten, die eine Remission erreichten (MADRS-Gesamtscore ≤ 12 zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Studie), in der Spravato + SOC-Gruppe zu allen Zeitpunkten während der vierwöchigen doppelblinden Behandlungsphase größer als in der Placebo + SOC-Gruppe (Tabelle 9 auf Seite 10).

Wirkungen auf Suizidalität

Insgesamt zeigten Patienten in beiden Behandlungsgruppen eine Verbesserung des Schweregrades ihrer Suizidalität, gemessen anhand der Skala „Clinical Global Impression – Severity of Suicidality – revised“ (CGI-SS-r) am 24-Stunden-Endpunkt, obwohl es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gab.

Die langfristige Wirksamkeit von Spravato hinsichtlich einer Suizidprävention wurde nicht nachgewiesen.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Spravato eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von Major Depression gewährt (siehe Ab-

schnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von 84 mg Esketamin, angewendet als Nasenspray, liegt bei ca. 48 %.

Nach nasaler Anwendung wird Esketamin schnell über die Nasenschleimhaut resorbiert und kann nach Anwendung einer 28-mg-Dosis innerhalb von 7 Minuten im Plasma nachgewiesen werden. Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}) beträgt typischerweise 20 bis 40 Minuten nach dem letzten Sprühstoß einer Behandlungssitzung (siehe Abschnitt 4.2).

Dosisabhängige Anstiege der maximalen Plasmakonzentration (C_{max}) und der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (*Area Under the Curve*, $AUC_{0-\infty}$) von Esketamin Nasenspray wurden mit Dosen von 28 mg, 56 mg und 84 mg generiert.

Das pharmakokinetische Profil von Esketamin nach einer Einzeldosis und nach wiederholter Anwendung ist vergleichbar; bei zweimal wöchentlicher Esketamin-Anwendung werden keine kumulativen Effekte im Plasma beobachtet.

Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen von intravenös angewendetem Esketamin nach Erreichen des *Steady State* beträgt 709 l.

Der an Proteine gebundene Anteil der Gesamtkonzentration Esketamin im menschlichen Plasma liegt im Schnitt bei 43 bis 45 %. Die Höhe des an Plasmaproteine gebundenen Anteils Esketamin ist unabhängig von der Leber- oder Nierenfunktion.

Esketamin ist kein Substrat der Transporterproteine P-Glykoprotein (P-gp, auch bezeichnet als Multidrug Resistance Protein 1), Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)

Tabelle 8: Primäre Wirksamkeitsergebnisse bezüglich der Veränderung gegenüber Baseline im MADRS-Gesamtscore 24 Stunden nach der ersten Dosis (Studien SUI3001 und SUI3002) (ANCOVA BOCF*)

| Studien-Nr. | Behandlungsgruppe [‡] | Anzahl der Patienten | Mittlerer Baselinewert (SD) | LSM-Veränderung von Baseline bis 24 Stunden nach der ersten Dosis (SE) | LSM-Differenz (95 % KI) [§] |
|--------------------------|--------------------------------|----------------------|-----------------------------|--|--|
| Studie 1 (SUI3001) | Spravato 84 mg + SOC | 112 | 41,2 (5,87) | -15,7 (1,05) | -3,7 (-6,41; -0,92) [¶] P = 0,006 |
| | Placebo-Nasenspray + SOC | 112 | 41,0 (6,29) | -12,1 (1,03) | - |
| Studie 2 (SUI3002) | Spravato 84 mg + SOC | 114 | 39,5 (5,19) | -15,9 (1,02) | -3,9 (-6,65; -1,12) [¶] P = 0,006 |
| | Placebo-Nasenspray + SOC | 113 | 39,9 (5,76) | -12,0 (1,06) | - |
| Gepoolte Studien 1 und 2 | Spravato 84 mg + SOC | 226 | 40,3 (5,60) | -15,8 (0,73) | -3,8 (-5,69; -1,82) |
| | Placebo-Nasenspray + SOC | 225 | 40,4 (6,04) | -12,1 (0,73) | - |

SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; LSM = Mittelwert der kleinsten Quadrate; KI = Konfidenzintervall; SOC = Behandlungsstandard

* ANCOVA-Analyse anhand „Baseline Observation Carried Forward“: In SUI3001 hatten 2 Teilnehmer (1 Teilnehmer in jeder Gruppe) nicht den MADRS-Gesamtscore von Tag 2 (24 Stunden nach der ersten Dosis) und in SUI3002 hatten 6 Teilnehmer (4 Teilnehmer mit Esketamin und 2 Teilnehmer mit Placebo) nicht den MADRS-Gesamtscore von Tag 2 (24 Stunden nach der ersten Dosis). Bei diesen Teilnehmern wird davon ausgegangen, dass der Depressionsgrad wieder zum Ausgangswert zurückkehrt (d.h. der Depressionsgrad ist derselbe wie zu Beginn der Behandlung) und die MADRS-Gesamtscores vom Ausgangswert für die Analyse übernommen wurden

[‡] Nasal verabreichtes Esketamin oder Placebo

[§] Differenz (Spravato + SOC minus Placebo-Nasenspray + SOC) in LSM gegenüber dem Ausgangswert

[¶] Behandlungsgruppen, die dem Placebo-Nasenspray + SOC statistisch signifikant überlegen waren

oder der Organo-Anion-Transporter (OATP) 1B1 oder OATP1B3. Esketamin ist weder ein Inhibitor dieser Transporterproteine, noch der Transporterproteine Multidrug and Toxin Extrusion 1 (MATE1) und MATE2-K, oder der Organo-Kation-Transporter 2 (OCT2), OAT1 oder OAT3.

Biotransformation

Esketamin wird vornehmlich in der Leber metabolisiert. Der primäre Weg der Metabolisierung von Esketamin in humanen Lebermikrosomen ist die N-Demethylierung zu Noresketamin. Die für die N-Demethylierung von Esketamin hauptsächlich verantwortlichen Enzyme des Cytochrom (CYP)-

P450-Systems sind CYP2B6 und CYP3A4 mit wesentlich geringeren Beiträgen anderer CYP-Enzyme wie CYP2C19 und CYP2C9. Noresketamin wird anschließend über CYP-abhängige Wege zu anderen Metaboliten metabolisiert, von denen einige glucuronidiert werden.

Elimination

Die mittlere Clearance von intravenös angewendetem Esketamin lag bei etwa 89 l/ Stunde. Nach Erreichen von C_{max} nach nasaler Anwendung von Esketamin sanken die Esketamin-Plasmakonzentrationen innerhalb der ersten Stunden zunächst schnell ab, danach allmählich langsamer. Die mitt-

lere Eliminationshalbwertszeit nach der Anwendung als Nasenspray lag im Allgemeinen bei 7 bis 12 Stunden.

Nach intravenöser Anwendung von radioaktiv markiertem Esketamin fand man im Urin etwa 78 % und im Stuhl etwa 2 % der Gesamtradioaktivität wieder. Nach oraler Anwendung von radioaktiv markiertem Esketamin fand man im Urin etwa 86 % und im Stuhl etwa 2 % der Gesamtradioaktivität wieder. Primär wurde die radioaktive Dosis als Esketamin-Metaboliten ausgeschieden. Sowohl bei der intravenösen als auch bei der oralen Anwendung wurde < 1 % der Dosis als unveränderter Wirkstoff im Urin ausgeschieden.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Esketamin-Exposition steigt mit der Höhe der Dosis von 28 mg bis 84 mg. Der Anstieg der Werte C_{max} und AUC war geringer als proportional zur Dosis zwischen 28 mg, 56 mg und 84 mg, aber fast proportional zur Dosis zwischen 56 mg und 84 mg.

Wechselwirkungen

Wirkung von anderen Arzneimitteln auf Esketamin

Inhibitoren von Leberenzymen

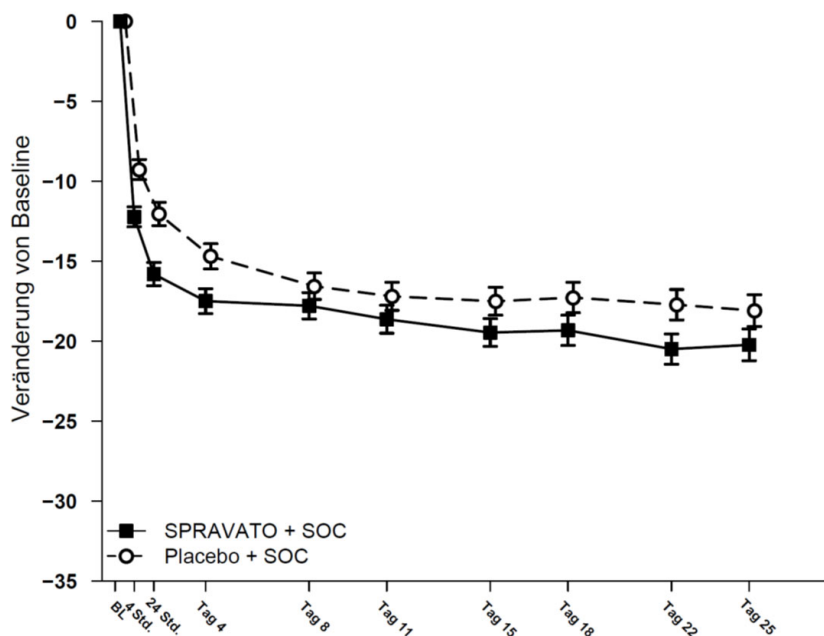
Eine Vorbehandlung von gesunden Probanden mit oralem Ticlopidin, einem Inhibitor der hepatischen CYP2B6-Aktivität, (250 mg zweimal täglich für 9 Tage vor und am Tag der Esketamin-Anwendung) hatte keinen Einfluss auf die C_{max} von Esketamin-Nasenspray. Die Esketamin-AUC_∞ stieg um ca. 29 %. Die Vorbehandlung mit Ticlopidin hatte keinen Effekt auf die terminale Halbwertszeit von Esketamin.

Eine Vorbehandlung mit oralem Clarithromycin, einem Inhibitor der hepatischen CYP3A4-Aktivität, (500 mg zweimal täglich für 3 Tage vor und am Tag der Esketamin-Anwendung) erhöhte die C_{max} und AUC_∞ von Esketamin-Nasenspray um 11 % bzw. 4 %. Die Vorbehandlung mit Clarithromycin hatte keinen Effekt auf die terminale Halbwertszeit von Esketamin.

Induktoren von Leberenzymen

Eine Vorbehandlung mit oralem Rifampicin, einem starken Induktor, der die Aktivität ver-

Abbildung 3: Mittlere LMS-Veränderung des MADRS-Gesamtscores gegenüber Baseline anhand der Studien SUI3001 und SUI3002* (Gepoolte Daten, Sicherheitsanalyse-Set) – ANCOVA BOCF



* Anmerkung: In diesen Studien war nach der ersten Dosis eine einmalige Dosisreduktion auf Spravato 56 mg für Patienten erlaubt, die die Dosis von 84 mg nicht vertrugen. Bei etwa 16 % der Patienten wurde die zweimal wöchentliche Spravato-Dosierung von 84 mg auf 56 mg reduziert.

Tabelle 9: Patienten, die eine Remission der Episoden einer Major Depression erreichten; doppelblinde Behandlungsphase; vollständiges Wirksamkeitsanalyseset

| | SUI3001 | | SUI3002 | | Gepoolte Studien (SUI3001 and SUI3002) | |
|--|----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|--|-----------------------|
| | Placebo + SOC 112 | Spravato + SOC 112 | Placebo + SOC 113 | Spravato + SOC 114 | Placebo + SOC 225 | Spravato + SOC 226 |
| Tag 1, 4 Stunden nach der ersten Dosis | | | | | | |
| Patienten mit Remission der MDD | 9 (8,0%) | 12 (10,7%) | 4 (3,5%) | 12 (10,5%) | 13 (5,8%) | 24 (10,6%) |
| Tag 2, 24 Stunden nach der ersten Dosis | | | | | | |
| Patienten mit Remission der MDD | 10 (8,9%) | 21 (18,8%) | 12 (10,6%) | 25 (21,9%) | 22 (9,8%) | 46 (20,4%) |
| Tag 25 (vor der Dosierung) | | | | | | |
| Patienten mit Remission der MDD | 38 (33,9%) | 46 (41,1%) | 31 (27,4%) | 49 (43,0%) | 69 (30,7%) | 95 (42,0%) |
| Tag 25 (4 Stunden nach der Dosierung) | | | | | | |
| Patienten mit Remission der MDD | 42 (37,5%) | 60 (53,6%) | 42 (37,2%) | 54 (47,4%) | 84 (37,3%) | 114 (50,4%) |

SOC = Behandlungsstandard

Anmerkung: Die Remission basiert auf einem MADRS-Gesamtscore von ≤ 12. Teilnehmer, die dieses Kriterium nicht erfüllen oder aus irgendeinem Grund vor diesem Zeitpunkt die Therapie abbrechen, werden nicht als in Remission befindlich betrachtet.

schiedener hepatischer CYP-Enzyme wie CYP3A4 und CYP2B6 erhöht (600 mg täglich über 5 Tage vor der Anwendung von Esketamin), führte bei der Anwendung von Esketamin als Nasenspray zu einem Absinken der C_{max} - und AUC_{∞} -Mittelwerte um etwa 17 % bzw. 28 %.

Andere Nasensprays

Die Vorbehandlung von Patienten mit anamnestisch bekannter allergischer Rhinitis, die gegenüber Gräserpollen vorexponiert waren, mit als Nasenspray angewendetem Oxymetazolin (2 Sprühstöße der 0,05%igen Lösung 1 Stunde vor der nasalen Dosis Esketamin) hatte geringe Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Esketamin.

Die Vorbehandlung von gesunden Probanden mit nasal angewendetem Mometasonfuroat (200 µg pro Tag über 2 Wochen, letzte Dosis Mometasonfuroat 1 Stunde vor der nasalen Anwendung von Esketamin) hatte geringe Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Esketamin.

Wirkung von Esketamin auf andere

Arzneimittel

Die nasale Anwendung von 84 mg Esketamin zweimal wöchentlich über 2 Wochen bewirkte ein Absinken des AUC_{∞} -Mittelwerts von oral eingenommenem Midazolam (Einzeldosis 6 mg), einem Substrat des Leberenzym CYP3A4, um ca. 16 %.

Die nasale Anwendung von 84 mg Esketamin zweimal wöchentlich über 2 Wochen hatte keine Auswirkungen auf den AUC_{∞} -Mittelwert von oral eingenommenem Bupropion (Einzeldosis 150 mg), einem Substrat des Leberenzym CYP2B6.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

Die Pharmakokinetik von Esketamin Nasenspray bei älteren, aber ansonsten gesunden Erwachsenen und jüngeren gesunden Erwachsenen wurde verglichen. Die C_{max} - und AUC_{∞} -Mittelwerte von Esketamin nach einer Dosis von 28 mg waren in der Gruppe der älteren Probanden (Spannweite 65 bis 81 Jahre) gegenüber den Werten in der Gruppe der jüngeren Probanden (Spannweite 22 bis 50 Jahre) um 21 % bzw. 18 % höher. Die C_{max} - und AUC_{∞} -Mittelwerte von Esketamin nach einer Dosis von 84 mg waren in der Gruppe der älteren Probanden (Spannweite 75 bis 85 Jahre) gegenüber den Werten in der Gruppe der jüngeren Probanden (Spannweite 24 bis 54 Jahre) um 67 % bzw. 38 % höher. Die Eliminationshalbwertszeit von Esketamin war bei älteren und jüngeren erwachsenen Probanden vergleichbar (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörung

Im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance [CL_{CR}] 88 bis 140 ml/Min.) lag die C_{max} von Esketamin bei Probanden mit leichter (CL_{CR} 58 bis 77 ml/min), mittelgradiger (CL_{CR} 30 bis 47 ml/min) oder schwerer (CL_{CR} 5 bis 28 ml/min, nicht dialysepflichtig) Nierenfunktionsstörung nach einer Dosis von 28 mg Esketamin Nasenspray im Schnitt um 20 bis 26 % höher. Die AUC_{∞} bei Probanden mit leichter bis schwerer Nierenfunktionsstörung war um 13 bis 36 % höher.

Es liegen keine klinischen Erfahrungen mit Esketamin Nasenspray bei dialysepflichtigen Patienten vor.

Leberfunktionsstörungen

Die C_{max} - und AUC_{∞} -Werte von Esketamin nach einer Dosis von 28 mg bei Probanden mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) Leberfunktionsstörung und bei gesunden Probanden waren vergleichbar. Die C_{max} - und AUC_{∞} -Werte von Esketamin bei Probanden mit mittelschwerer (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung waren um 8 % bzw. 103 % höher als bei gesunden Probanden.

Es liegen keine klinischen Erfahrungen mit Esketamin Nasenspray bei Patienten mit schwerer (Child-Pugh-Klasse C) Leberfunktionsstörung vor (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Ethnische Zugehörigkeit

Die Pharmakokinetik von Esketamin Nasenspray bei gesunden asiatischen und kaukasischen Probanden wurde verglichen. Bei chinesischen Probanden ergab eine Einzeldosis von 56 mg Esketamin um 14 % bzw. 33 % höhere C_{max} - und AUC_{∞} -Mittelwerte von Esketamin gegenüber Kaukasiern. Bei japanischen Probanden waren beide Parameter um etwa 40 % höher als bei den kaukasischen Probanden. Bei koreanischen Probanden war die C_{max} von Esketamin im Schnitt um 10 % niedriger und die AUC_{∞} um 17 % höher als bei kaukasischen Probanden. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Esketamin im Plasma von asiatischen Probanden lag zwischen 7,1 und 8,9 Stunden, bei kaukasischen Probanden lag der Wert bei 6,8 Stunden.

Geschlecht und Körpergewicht

Basierend auf einer PK-Populationsanalyse wurden bezogen auf Geschlecht und Körpergewicht (> 39 bis 170 kg) keine signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Esketamin Nasenspray festgestellt.

Allergische Rhinitis

Die Pharmakokinetik einer 56 mg Einzeldosis Esketamin Nasenspray bei Patienten mit allergischer Rhinitis, die gegenüber Gräserpollen vorexponiert waren, und gesunden Teilnehmern war vergleichbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, zur Genotoxizität, Neurotoxizität, Reproduktionstoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. In tierexperimentellen Studien mit Ketamin zeigten sich Nachweise für eine Entwicklungs-Neurotoxizität. Neurotoxische Wirkungen von Esketamin auf die Entwicklung von Föten können nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.6).

Genotoxizität

Im Ames-Test war Esketamin sowohl mit als auch ohne eine metabolische Aktivierung nicht mutagen. Im *In-vitro*-Mikrokern-Test wurden nach metabolischer Aktivierung genotoxische Wirkungen von Esketamin beobachtet. Jedoch zeigte intravenös angewendetes Esketamin in einem *In-vivo*-Mikrokern-Test aus dem Knochenmark von Ratten und einem *In-vivo*-Comet-Assay aus

den Leberzellen von Ratten keine genotoxischen Eigenschaften.

Reproduktionstoxizität

In einer Studie zur embryo-fetalen Entwicklungstoxizität bei Ratten wurden mit nasalen Esketamin-Dosen von bis zum 6-Fachen der humanen Exposition bezogen auf die AUC -Werte bei maternaler Toxizität keine Fruchtschädigungen beobachtet. In einer Studie zur embryo-fetalen Entwicklungstoxizität bei Kaninchen wurden mit nasalen Esketamin-Dosen bei maternaler Toxizität Skelettmisbildungen und vermindertes Körpergewicht beim Fetus beobachtet. Die Exposition beim Kaninchen lag bezogen auf die AUC -Werte im Bereich der humanen Exposition.

Publizierte Tierstudien (einschließlich Primaten) zeigen, dass bei Dosen, die zu einer leichten bis mittelgradigen Anästhesie führen, die Anwendung von Anästhetika während der Periode der schnellen Gehirnentwicklung oder der Synapsenentwicklung zu einem Zellverlust im sich entwickelnden Gehirn führt, der mit einem anhaltenden kognitiven Defizit assoziiert ist. Die klinische Signifikanz dieser präklinischen Ergebnisse ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Citronensäure-Monohydrat
Natriumedetat (Ph. Eur.)
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche, Typ I Glas, mit einem Stopfen aus Chlorobutyl-Kautschuk. Die gefüllte und verschlossene Durchstechflasche ist in einen manuell zu aktivierenden Nasenspray-Applikator eingesetzt. Der Applikator gibt zwei Sprühstöße ab.

Jeder Applikator ist einzeln in einer versiegelten Blisterpackung verpackt.

Packungen mit 1, 2, 3 oder 6 Nasenspray-Applikatoren und in einer Mehrfachpackung mit 24 (8 Packungen zu 3) Nasenspray-Applikatoren.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1410/001
(1 Nasenspray-Behältnis)
EU/1/19/1410/002
(2 Nasenspray-Behältnisse)
EU/1/19/1410/003
(3 Nasenspray-Behältnisse)
EU/1/19/1410/004
(6 Nasenspray-Behältnisse)
EU/1/19/1410/005
(24 Nasenspray-Behältnisse)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
18. Dezember 2019

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2021

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt