

[Summarized Information](#)

[Informations résumées Français](#)

[Samengevatte informatie Nederlands](#)

Summarized Information_English

Product Name	Esketamine Nasal Spray
Active substance	Esketamine (ESK)

<p>Indication and conditions of use</p>	<p>ESK is intended for treatment-resistant depression (Major Depressive Disorder in adults who have not responded to at least two different treatments with antidepressants in the current moderate to severe depressive episode) ESK must be given in combination with an SSRI or SNRI. A treatment session consists of nasal administration of 28, 56 or 84 mg of ESK, and 90 minutes post-administration observation by a healthcare professional. Esketamine Nasal Spray was approved by the European Medicines Agency (EMA) in Dec. 2019, and that the Summary of Product Characteristics is available at the EMA web site (https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spravato). However, please note that the use of Esketamine Nasal Spray in the Compassionate Use Programme is more restricted, as described by the in- and exclusion criteria.</p>
---	--

<p>Conditions, delays and further rules for participation of patients</p>	<p>Clearly describe the inclusion and exclusion criteria for the patients, specific timelines on the treatment of the request by the treating physician and other information that might be relevant for a patient</p> <p>INCLUSION CRITERIA for the ESK Compassionate Use Programme (CUP)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Patients must be adult (≥ 18 years) and have an unmet medical need to treat his/her treatment-resistant depression (TRD) with Esketamine Nasal Spray. This means no other treatment options are available and the patient must be unable to participate in a clinical trial; for example, because they do not fulfil the eligibility criteria of the protocol or there are no trial sites within a reasonable distance of where they reside. In any case, patients must be offered first the possibility to enter in ongoing clinical trials 2) Patients must not participate in a clinical trial or be concurrently treated with an investigational drug when being treated with Esketamine Nasal Spray. 3) Patients must have TRD with the diagnosis verified by a psychiatrist, and have exhausted all other options including all alternative treatment options with marketed therapies, specifically: <ol style="list-style-type: none"> a. Patient must meet the DSM-5 diagnostic criteria for single-episode major depressive episode (MDD) or recurrent MDD, without psychotic features. Patients must have moderate to severe depression per clinical judgement b. Patient must have had nonresponse to 2 or more oral antidepressant (of the same or a different class)* treatments in the current episode of depression confirmed by documented medical history and/or pharmacy/prescription records i.e., treatments were prescribed in adequate dosages for adequate duration with affirmation of treatment adherence and to meet criteria for TRD. In addition, patients have failed in the current episode at least one combination/augmentation strategy** and a non-pharmacological strategy that either was failed or contra indicated or refused by the patient or the patient had no access to. <p style="margin-left: 40px;">* the nonresponse to 2 or more oral antidepressants (of the same or a different class) can be an antidepressant as monotherapy</p> <p style="margin-left: 40px;">**augmentation with antipsychotics, lithium, mood stabilizers or thyroid hormones or combination of any approved AD</p> c. Esketamine must be given in combination with an SSRI or SNRI. 4) Patients must have exhausted clinical trials, early access programs or named patient programs that may be available in Belgium. 5) Patient must be a man or woman of at least 18 years old. 6) Patient must be medically stable based on physical examination, medical history, vital signs (including stable blood pressure within normal limits $< 140/90$ mmHg for patients < 65 years of age and $< 150/90$ mmHg for patients ≥ 65 years of age) and 12-lead ECG performed prior to dosing where clinically indicated.
---	--

- 7) Patient must be medically stable based on clinical laboratory tests (CBC, chemistry, liver enzymes and TSH) performed prior to first dose.
- 8) Patient must be comfortable with self-administration of intranasal medication and be able to follow the intranasal administration instructions provided.
- 9) Before the start of dosing, a woman must be either:
 - a. Not of childbearing potential: Postmenopausal, permanently sterilized or otherwise be incapable of pregnancy.
 - b. Of childbearing potential and practicing a highly effective method of birth control consistent with Belgian regulations regarding the use of birth control methods for patients participating in clinical studies.
 - c. Women must agree to continue using these methods of contraception throughout the CUP and for at least 6 weeks after the last dose of intranasal ESK CUP drug.
 - d. A woman of childbearing potential must have a negative serum (β -human chorionic gonadotropin [β -hCG]) before dosing begins and a negative urine pregnancy test each time tested. Urine test for pregnancy will occur on the first day of dosing, every two weeks for one month, and then every 4 weeks.
- 10) A man who is sexually active with a woman of childbearing potential and has not had a vasectomy must agree to use a barrier method of birth control e.g., a condom with spermicidal foam/gel/film/cream/suppository from Day 1 of the treatment through 3 months after the last dose of intranasal CUP medication. And in addition the female partner of childbearing potential agrees to comply with highly effective methods of contraception from Day 1 of the treatment through 3 months after her male partner received the last dose of intranasal CUP medication. HCP should review these criteria with the patient. Note: if the childbearing potential changes after start of the study, a female partner of a male CUP patient must begin a highly effective method of birth control, as described above.
- 11) Patient must be willing and able to adhere to the prohibitions and restrictions specified for CUP.
- 12) Each patient must sign an ICF indicating that he or she understands the purpose of and procedures required for pre-approval access and is willing to participate in the CUP, if required by law or regulation.
- 13) The patient cannot be satisfactorily treated with the approved and commercially available alternative treatments, in accordance with clinical guidelines, because of efficacy and/or safety issues.

EXCLUSION CRITERIA

1) Patient is eligible to participate in an ongoing clinical trial in treatment resistant depression (TRD) in Belgium (cf Table 3 below which shows the ongoing studies with esketamine nasal spray)

Table 3: Ongoing clinical trials with Esketamine in Belgium

EudraCT Number	Title of clinical trial	Phase	Indication	Patient population of CUP potentially eligible for inclusion in this trial?
2015-003578-34	An Open-label Long-term Extension Safety Study of Intranasal Esketamine in Treatment resistant Depression	3	TRD	Recruitment has stopped
2016-004422-42	A Double-blind, Randomized, Psychoactive Placebo-controlled, Study to Evaluate the Efficacy and Safety of 3 Fixed Doses (28 mg, 56 mg and 84 mg) of Intranasal Esketamine	3	TRD	No
2019-002992-33	A Long-term Comparison of Esketamine Nasal Spray Versus Quetiapine Extended Release, Both in Combination With a Selective Serotonin Reuptake Inhibitor/Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor, in Participants With Treatment Resistant Major Depressive Disorder	3	TRD	Yes

- 2) The patient's depressive symptoms have previously demonstrated nonresponse to Esketamine Nasal Spray or ketamine in the current major depressive episode per clinical judgment.
- 3) Patient has a current or prior DSM-5 diagnosis of a psychotic disorder or MDD with psychosis, bipolar or related disorders, or intellectual disability (only DSM-5 diagnostic code 319).
- 4) Patient has homicidal ideation/intent or suicidal ideation with some intent to act within 6 months or has attempted to commit suicide within the last 12 months per the requesting psychiatrist's clinical judgment. Due to the high risk for suicidality in this patient population it is required that a full psychiatric history in regard to potential suicidality will be acquired from healthcare providers that have treated the patient within the last 12 months.
- 5) Patient has a history of moderate or severe substance or alcohol use disorder according to DSM-5 criteria, except nicotine or caffeine, within 6 months before the start of the first dose.
 - a. Patient has positive test result(s) prior to the receiving the first dose (within 6 months) in the CUP, for drugs of abuse (including barbiturates, methadone, opiates, cocaine, phencyclidine, and amphetamine/methamphetamine) or a positive test at any visit thereafter. Prior intermittent use of cannabinoids prior to the start of the first dose is not exclusionary if the patient does not meet the criteria for substance use disorder.
 - b. Prior/current use of prescription amphetamine is not an exclusion. Blood pressure needs to be assessed and closely monitored prior to dosing and during the treatment with esketamine nasal spray in every patient. When deviations of blood pressure are found in patients that use psychostimulants, in combination with esketamine, these will be captured immediately and treated accordingly.
 - c. Patient has a lifetime history of ketamine, phencyclidine (PCP), lysergic acid diethylamide (LSD), or 3, 4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA) hallucinogen-related use disorder.
- 6) Patients with active seizures (uncomplicated childhood febrile seizures with no sequelae are not exclusionary). Patients with a history of seizure are allowed provided that seizures are controlled and no seizure has been experienced in the 6 months prior to CUP entry.
- 7) Patients with clinically significant or unstable cardiovascular or respiratory conditions including but not limited to: :
 - a. Significant pulmonary insufficiency, including COPD;
 - b. Sleep apnoea with morbid obesity (BMI \geq 35);

	<ul style="list-style-type: none"> c. History (within 6 weeks) of cardiovascular event, including myocardial infarction. Patients with a history of an MI should be clinically stable and chest pain-free prior to dosage administration. d. History (within 6 months) of ischemic stroke or transient ischemic attack. e. Patients with uncontrolled brady- or tachyarrhythmias that lead to hemodynamic instability f. Hemodynamically significant valvular heart disease such as mitral regurgitation, aortic stenosis, or aortic regurgitation. g. New York Heart Association (NYHA) Class III-IV heart failure of any etiology. <p>9) Patients for whom an increase in blood pressure or intracranial pressure poses a serious risk</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Patients with aneurysmal vascular disease (including intracranial, thoracic, or abdominal aorta, or peripheral arterial vessels). b. Patients with history of intracerebral haemorrhage. <p>10) Patient has a history of uncontrolled hypertension despite diet, exercise, or antihypertensive therapy at the start of the first dose or any history of hypertensive crisis or ongoing evidence of uncontrolled hypertension defined as a supine systolic blood pressure (SBP) >140 mmHg or diastolic blood pressure (DBP) >90 mmHg (>150/90mmHg in patients ≥ 65 Years of Age) prior to first dose which continues to be above this range with repeated testing. Note: On Day 1 defer dosing if supine SBP >140 mmHg or DBP >90 mmHg (>150/90mmHg in patients ≥ 65 Years of Age) is measured. A potential patient may have his/her current antihypertensive medication regimen adjusted prior to the first dose and be re-evaluated to assess their blood pressure control.</p> <p>11) If an ECG is performed and the patient has clinically significant ECG abnormalities at the start of the first dose, defined as:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Features of new ischemia b. Patients with known uncontrolled brady- or tachyarrhythmias that lead to hemodynamic instability <p>12) Patient has a history of, or symptoms and signs suggestive of liver cirrhosis (e.g., esophageal varices, ascites, and increased prothrombin time) OR alanine aminotransferase (ALT) or aspartate aminotransferase (AST) values ≥3x the upper limit of normal ULN) or total bilirubin >1.5 times the ULN prior to the first dose.</p> <ul style="list-style-type: none"> a. For elevations in bilirubin if, in the opinion of the requesting psychiatrist and agreed upon by the sponsor's medical officer, the elevation in bilirubin is consistent with Gilbert's disease, the patient may participate in the CUP. <p>13) Patient has any anatomical or medical condition that may impede delivery or absorption of intranasal CUP drug (e.g., significant structural or functional</p>
--	--

	<p>abnormalities of the nose or upper airway; obstructions or mucosal lesions of the nostrils or nasal passages; undergone sinus surgery in the previous 2 years).</p> <p>14) Patient has an abnormal or unrepaired deviated nasal septum that would prevent effective absorption of medication.</p> <p>15) Patient has known allergies, hypersensitivity, intolerance, or contraindications to esketamine/ketamine and/or its excipients.</p> <p>16) Patient is a woman who is pregnant, breast-feeding, or planning to become pregnant while enrolled in this CUP.</p> <p>17) Patient has any condition or situation/circumstance for which, in the opinion of the requesting psychiatrist, participation would not be in the best interest of the patient (e.g., compromise the well-being) or that could prevent, limit, or confound the ability to ensure patient safety during CUP.</p> <p>18) Patient is an employee of the requesting psychiatrist, with direct involvement in the proposed CUP under the direction of that requesting psychiatrist or CUP site, as well as family members of the employees or the requesting psychiatrist.</p> <p>CONTRAINDICATIONS</p> <ul style="list-style-type: none"> • in patients for whom an increase in blood pressure or intracranial pressure poses a serious risk, such as: <ul style="list-style-type: none"> ○ aneurysmal vascular disease (including intracranial, thoracic, or abdominal aorta, or peripheral arterial vessels) ○ known history of intracerebral haemorrhage ○ a recent (within 6 weeks) cardiovascular event, including myocardial infarction (MI) • hypersensitivity to esketamine, ketamine, or to any of the excipients <p>CONCOMITANT MEDICATION</p> <p>Esketamine Nasal Spray should be administered in combination with a SSRI or SNRI.</p> <p>Concomitant use of esketamine nasal spray with CNS depressants (e.g., benzodiazepines, opioids, alcohol) may increase sedation, which therefore should be closely monitored.</p> <p>Blood pressure should be closely monitored when esketamine nasal spray is used concomitantly with psychostimulants (e.g., amphetamines, methylphenidate, modafanil, armodafinil) or other medicinal products that may increase blood pressure (e.g. xanthine derivatives, ergometrine, thyroid hormones, vasopressin, or MAOIs, such as, tranlycypromine, selegiline, phenelzine).</p> <p>SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE</p> <p><u>Neuropsychiatric and motor impairments</u></p>
--	---

Esketamine Nasal Spray has been reported to cause somnolence, sedation, dissociative symptoms, perception disturbances, dizziness, vertigo and anxiety during the clinical trials. These effects may impair attention, judgment, thinking, reaction speed and motor skills. At each treatment session, patients should be monitored under the supervision of a healthcare professional to assess when the patient is considered stable based on clinical judgement.

Respiratory depression

Respiratory depression may occur at high doses following rapid intravenous injection of esketamine or ketamine when used for anaesthesia. No case of respiratory depression was observed in clinical trials with esketamine nasal spray (Esketamine Nasal Spray); rare cases of deep sedation have been reported. Concomitant use of Esketamine Nasal Spray with CNS depressants may increase the risk for sedation. Close monitoring is required for sedation and respiratory depression.

Effect on blood pressure

Esketamine Nasal Spray can cause transient increases in systolic and/or diastolic blood pressure which peak at approximately 40 minutes after administration of the medicinal product and last approximately 1-2 hours. A substantial increase in blood pressure could occur after any treatment session. Esketamine Nasal Spray is contraindicated in patients for whom an increase in blood pressure or intracranial pressure poses a serious risk. Before prescribing Esketamine Nasal Spray, patients with other cardiovascular and cerebrovascular conditions should be carefully assessed to determine whether the potential benefits of Esketamine Nasal Spray outweigh its risks.

In patients whose blood pressure prior to dose administration is judged to be elevated (as a general guide: >140/90 mmHg for patients <65 years of age and >150/90 mmHg for patients ≥65 years of age), it is appropriate to adjust lifestyle and/or pharmacologic therapies to reduce blood pressure before starting treatment with Esketamine Nasal Spray. If blood pressure is elevated prior to Esketamine Nasal Spray administration a decision to delay Esketamine Nasal Spray therapy should take into account the balance of benefit and risk in individual patients.

Blood pressure should be monitored after dose administration. Blood pressure should be measured around 40 minutes post dose and subsequently as clinically warranted until values decline. If blood pressure remains elevated for a prolonged period of time, assistance should promptly be sought from practitioners experienced in blood pressure management. Patients who experience symptoms of a hypertensive crisis should be referred immediately for emergency care.

Suicide/suicidal thoughts or clinical worsening

Depression is associated with an increased risk of suicidal thoughts, self-harm and suicide (suicide related events). This risk persists until significant remission

occurs, therefore, patients should be closely monitored. It is general clinical experience that the risk of suicide may increase in the early stages of recovery.

Patients with a history of suicide related events or those exhibiting a significant degree of suicidal ideation prior to commencement of treatment are known to be at greater risk of suicidal thoughts or suicide attempts and should receive careful monitoring during treatment.

Close supervision of patients and in particular those at high risk should accompany treatment especially in early treatment and following dose changes. Patients (and caregivers of patients) should be alerted to the need to monitor for any clinical worsening, suicidal behaviour or thoughts and unusual changes in behaviour and to seek medical advice immediately if these symptoms present.

Dissociation

Dissociation describes a range of experiences. It may include transient distortions of time and space, change in perception of what people feel, see or hear (for example sounds appearing louder, colours appearing brighter) or the subjective feeling of being separated from the surrounding environment or one's own body. Some have described the experience as observing things from outside of yourself. Some people have described it as a positive or negative experience, but it is transient and will usually reduce in intensity after repeated Esketamine dosing.

Drug abuse, dependence, withdrawal

Individuals with a history of drug abuse or dependence may be at greater risk for abuse and misuse of Esketamine Nasal Spray. Prior to prescribing Esketamine Nasal Spray, each patient's risk for abuse or misuse should be assessed and patients receiving esketamine should be monitored for the development of behaviours or conditions of abuse or misuse, including drug seeking behaviour, while on therapy.

Dependence and tolerance have been reported with prolonged use of ketamine. In individuals who were dependent on ketamine, withdrawal symptoms of cravings, anxiety, shaking, sweating and palpitations have been reported upon discontinuing ketamine.

Ketamine, the racemic mixture of arketamine and esketamine, is a medicinal product that has been reported to be abused. The potential for abuse, misuse and diversion of Esketamine Nasal Spray is minimised due to the administration taking place under the direct supervision of a healthcare professional. Esketamine Nasal Spray contains esketamine and may be subject to abuse and diversion.

Other populations at risk

Esketamine Nasal Spray should be used with caution in patients with the following conditions. These patients should be carefully assessed before prescribing Esketamine Nasal Spray and treatment initiated only if the benefit outweighs the risk:

- Hyperthyroidism that has not been sufficiently treated;
- History of brain injury, hypertensive encephalopathy, intrathecal therapy with ventricular shunts, or any other condition associated with increased intracranial pressure.

Elderly (65 years of age and older)

Elderly patients treated with Esketamine Nasal Spray may have a greater risk of falling once mobilised, therefore, these patients should be carefully monitored.

Severe hepatic impairment

Due to expected increase in exposure and lack of clinical experience, Esketamine Nasal Spray is not recommended in patients with Child Pugh class C (severe) hepatic impairment.

Hepatotoxicity has been reported with chronic ketamine use, therefore, the potential for such an effect due to long-term use of Esketamine Nasal Spray cannot be excluded.

Urinary tract symptoms

Urinary tract and bladder symptoms have been reported with Esketamine Nasal Spray use. It is recommended to monitor for urinary tract and bladder symptoms during the course of treatment and refer to an appropriate healthcare provider when symptoms persist.

Prohibitions and Restrictions

Potential patients must be willing and able to adhere to the following prohibitions and restrictions during the course of the CUP to be eligible for participation:

1. Refer to Inclusion Criteria and Exclusion Criteria for information regarding contraception requirements.
2. A positive urine drug screen for use of barbiturates, methadone, opiates, cocaine, phencyclidine, and amphetamine/methamphetamine phencyclidine (PCP), 3, 4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA), or cocaine during any CUP visit would disqualify a patient.
3. Patients must abstain from using alcohol within 24 hours before and after each intranasal treatment session. If a patient appears intoxicated, dosing should not occur.

	<ol style="list-style-type: none">4. On all intranasal CUP drug dosing days, all patients must remain at the clinical site until CUP safety procedures have been completed and the patient is ready for discharge.5. Before esketamine administration, patients should be instructed not to engage in potentially hazardous activities requiring complete mental alertness and motor coordination, such as driving a vehicle or operating machinery, until the next day following a restful sleep.6. Since some patients may experience nausea and vomiting after administration of Esketamine Nasal Spray, patients should be advised not to eat for at least 2 hours before administration and not to drink liquids at least 30 minutes prior to administration.
--	--

<p>Duration of the program</p>	<p>Esketamine Nasal Spray will be provided free of charge by Janssen on an individual patient basis following the criteria stated in this program, until, in the clinical judgement of the treating physician, the patient is no longer benefiting from continuation of the treatment.</p> <p>The program ends when Esketamine Nasal Spray becomes commercially available to the patient in Belgium. The patients that were enrolled in the program will be transitioned to commercially available Esketamine Nasal Spray.</p> <p>Janssen reserves the right to discontinue the CUP before patients can be transitioned to commercially available Esketamine Nasal Spray, if such discontinuation is necessary based upon considerations of patient safety or upon receipt of data suggesting lack of sufficient efficacy, reimbursement negotiations fail, regulatory decision, drug manufacturing or supply issues or discontinuation of Esketamine Nasal Spray development. If applicable, the patients that were enrolled in the program before the end will continue to receive Esketamine Nasal Spray through the CUP protocol but no new patients could be included.</p>
<p>Conditions of distribution</p>	<p>ESK can only be administered at a hospital site. These sites need to be trained and approved for treating patients with ESK in this CUP. Medication will be distributed directly to hospital pharmacists. Distribution to retail pharmacies is not possible. The site must have appropriate facilities to receive and securely store ESK Nasal Spray. ESK is a scheduled drug, so it will be stored at this location according to local regulations.</p> <p>Patients will get access to ESK via the hospital pharmacist and treating physician. Medication is expected to be available within 7 days of request by an approved physician/site.</p>
<p>Responsible of the program</p>	<p>Dr. Jeroen Wyckmans, MD. Adres: Antwerpseweg 15-17, 2340 Beerse, België Tel.: +32 472 83 11 41 E-mail: jwyckman@its.jnj.com</p>
<p>Modalities for the disposal</p>	<p>ESK nasal spray devices need to be destroyed after use. The pharmacy at the CUP site is expected to be an authorized destruction unit or uses a certified drug destruction unit and ESK is destroyed on-site, this must be documented, and certificate of destruction must be provided to Janssen.</p>

<p>The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions</p>	<p>The side effects/adverse events listed below are from those seen in patients with depression and are classified on the basis of the frequency with which they occur, as follows: Very common: more than 1 out of every 10 people, Common: more than 1 out of every 100 people but less than 1 in 10. Adverse events that occurred in more than 2 patients are listed below.</p> <p>Many of these side effects typically start within minutes of taking the first dose and start to decrease within an hour and are usually resolved by two hours.</p> <p><u>Very Common:</u> Dizziness; Dissociation; Somnolence/sleepiness/over sleeping/sedation; Nausea; Headache; Nose or throat pain discomfort, irritation/dryness, numbness, runny nose; Dysgeusia; Hypoaesthesia; Feeling abnormal or feeling drunk/hung over; Blood pressure increased; Vomiting; Vertigo; Vision Blurred/impaired; Paraesthesia</p> <p><u>Common:</u> Asthenia/Malaise; Illusion/Hallucination; Dizziness Postural; Anxiety; Euphoric/elevated mood; Difficulty falling sleep; Mental impairment; Scab/scratch around nose; Suicidal ideation-thoughts; Tremor; Urinary frequency/increased urge to urinate; Dyspnea; Muscle stiffness/ache/heaviness/weakness; Hyperhidrosis; Tunnel Vision; Palpitations; Gait disturbance; Dysesthesia; Slow speech; Agitation; Irritability; Diarrhea; Hyperacusis; Sneezing; Tinnitus; Peripheral Coldness; Nasopharyngitis; Dry mouth</p> <p><u>Frequency Undetermined:</u> Temporary increase in heart rate</p> <p>Reported in street users of ketamine daily or almost daily, but not seen in our studies: Urinary cystitis, Stomach cramps</p> <p>If patients experience side effects, it is recommended they contact their physician, pharmacist or nurse.</p> <p>Please refer to section 4.8 of the SmPC for more information on the undesirable effects.</p>
---	---

Informations résumées_Français

Nom du produit	Eskétamine en spray nasal
Substance active	Eskétamine (ESK)

Indication et conditions d'utilisation	<p>L'ESK est indiquée pour le traitement de la dépression résistante aux traitements (trouble dépressif majeur chez les adultes qui n'ont pas répondu à au moins deux traitements différents par antidépresseurs au cours de l'épisode dépressif modéré à sévère actuel)</p> <p>L'ESK doit être administrée en association avec un ISRS ou IRSN.</p> <p>Une séance de traitement consiste en l'administration nasale de 28, 56 ou 84 mg d'ESK et en une période d'observation de 90 minutes suivant l'administration par un professionnel de la santé.</p> <p>Esketamine Nasal Spray a été approuvé par l'Agence Européenne des Médicaments (AEM) en décembre 2019 et le résumé des caractéristiques du produit est disponible sur le site Web de l'AEM (https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spravato).</p> <p>Cependant, veuillez noter que l'utilisation du Spray Nasal Esketamine dans le Programme d'Utilisation Compassionnel (PUC) est plus restreinte, comme décrit par les critères d'inclusion et d'exclusion.</p>
--	--

<p>Conditions, délais et autres règles concernant la participation des patients</p>	<p><i>Décrivez clairement les critères d'inclusion et d'exclusion des patients, les calendriers spécifiques du traitement à la demande du médecin traitant et d'autres informations potentiellement pertinentes pour un patient</i></p> <p>CRITÈRES D'INCLUSION pour le Programme d'usage compassionnel (PUC) pour l'ESK</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Les patients doivent être adultes (≥ 18 ans) et présenter un besoin médical non satisfait pour le traitement de leur dépression résistante aux traitements (DRT) par eskétamine en spray nasal. Ceci signifie qu'aucune autre possibilité de traitement n'est disponible et que le patient ne peut pas participer à un essai clinique ; par exemple, parce qu'ils ne remplissent pas les critères d'éligibilité du protocole ou qu'il n'y a pas de sites d'essai à une distance raisonnable de leur lieu de résidence. Dans tous les cas, il faut d'abord offrir aux patients la possibilité de participer aux essais cliniques en cours. 2) Les patients ne peuvent pas participer à un essai clinique ou être traités simultanément avec un médicament expérimental lorsqu'ils sont traités par eskétamine en spray nasal. 3) Les patients doivent présenter une DRT dont le diagnostic a été vérifié par un psychiatre et avoir épuisé toutes les autres options, y compris toutes les options de traitement alternatif avec des médicaments commercialisés, en particulier : <ol style="list-style-type: none"> a. Le patient doit satisfaire aux critères diagnostiques du DSM-5 relatifs à un épisode isolé de trouble dépressif majeur (TDM) ou à un TDM récurrent, sans composantes psychotiques. Les patients doivent souffrir de dépression modérée à sévère selon l'avis clinique b. Le patient doit ne pas avoir répondu à au moins 2 antidépresseurs oraux (de classe identique ou différente)* au cours de l'épisode actuel de dépression, ceci étant confirmé par des antécédents médicaux documentés et/ou les dossiers de la pharmacie/d'ordonnances, c.-à-d. les traitements ont été prescrits selon une posologie appropriée pendant une durée appropriée avec confirmation de l'observance thérapeutique. Il doit satisfaire aux critères de la DRT et avoir échoué en relation avec au moins une stratégie d'association/d'augmentation** au cours de l'épisode actuel, et une stratégie non pharmacologique doit avoir échoué ou avoir été contre-indiquée ou refusée par le patient, ou encore le patient n'a pas eu accès à celle-ci. c. L'ESK doit être administrée en association avec un ISRS ou IRSN. <p>* la non-réponse à 2 antidépresseurs oraux ou plus (de la même classe ou d'une classe différente) peut être un antidépresseur au sens de la monothérapie. ** augmentation avec des antipsychotiques, du lithium, des stabilisateurs de l'humeur ou des hormones thyroïdiennes ou une combinaison de toute AD approuvée</p>
---	---

- 4) Les patients doivent avoir épuisé les essais cliniques, les programmes d'accès précoce ou les programmes pour patients désignés pouvant être disponibles en Belgique.
- 5) Le patient doit être un homme ou une femme âgé(e) d'au moins 18 ans.
- 6) Le patient doit être stable sur le plan médical sur la base d'un examen clinique, des antécédents médicaux, des signes vitaux (y compris une tension artérielle stable dans les limites normales < 140/90 mmHg pour les patients <65 années ou <150/90 mmHg pour les patients ≥65 années) et d'un ECG à 12 dérivations réalisé avant l'administration lorsque ceci est indiqué sur le plan clinique.
- 7) Le patient doit être stable sur le plan médical selon des tests de biologie clinique (numération sanguine complète, biochimie, enzymes du foie et TSH) effectués avant l'administration de la première dose.
- 8) Le patient doit être à l'aise avec l'auto-administration du médicament intranasal et être capable de suivre les instructions d'administration intranasale fournies.
- 9) Avant le début de l'administration, une femme doit soit :
 - a. Ne pas être en âge de procréer : Être ménopausée, avoir subi une stérilisation définitive ou être incapable de contracter une grossesse pour toute autre raison.
 - b. Être en âge de procréer et utiliser une méthode de contraception hautement efficace conforme aux réglementations belges relatives à l'utilisation de méthodes de contraception pour les patientes participant à des études cliniques.
 - c. Les femmes doivent accepter de poursuivre l'utilisation de ces méthodes contraceptives tout au long du PUC et pendant au moins 6 semaines après la dernière dose du médicament intranasal du PUC (ESK).
 - d. Une femme en âge de procréer doit obtenir un résultat négatif au test sérique (gonadotrophine chorionique humaine β [β -hCG]) avant le début de l'administration, ainsi qu'un résultat négatif à chaque test de grossesse urinaire effectué. Le test de grossesse urinaire aura lieu le premier jour de l'administration du traitement, toutes les deux semaines pendant un mois puis toutes les 4 semaines.
- 10) Un homme actif sexuellement avec une femme en âge de procréer et n'ayant pas subi de vasectomie doit accepter d'utiliser une méthode de contraception dite de barrière, par exemple un préservatif avec mousse/gel/film/crème/suppositoire spermicide à partir du 1^{er} jour de traitement jusqu'à 3 mois après la dernière dose du médicament intranasal du PUC. Et en outre la partenaire féminine en âge de procréer doit utiliser une méthode de contraception hautement efficace à partir du 1^{er} jour de traitement jusqu'à 3 mois après son partenaire masculin a reçu la dernière dose du médicament intranasal du PUC. Le médecin doit en informer le patient.

Remarque: Si le potentiel de procréation change après le début de l'étude, une partenaire féminine d'un patient CUP masculin doit commencer une méthode de contraception hautement efficace, comme décrit ci-dessus.

11) Le patient doit être disposé et capable de respecter les interdictions et restrictions précisées pour le PUC.

12) Chaque patient(e) doit signer un FCE indiquant qu'il/elle comprend l'objectif de l'autorisation temporaire d'utilisation et les procédures requises pour celle-ci et qu'il/elle est disposé(e) à participer au PUC, si la loi ou la réglementation l'exige.

13) Le patient ne peut pas être traité de manière satisfaisante avec les traitements alternatifs approuvés et disponibles dans le commerce, conformément aux directives cliniques, en raison de problèmes d'efficacité et / ou de sécurité.

CRITÈRES D'EXCLUSION

1) Le patient est éligible pour participer à un essai clinique en cours sur la dépression résistante au traitement (TRD) en Belgique (Cf. le tableau 3 ci-dessous qui montre les études en cours avec le spray nasal d'esketamine)

Tableau 3: Essais cliniques en cours avec Esketamine en Belgique

Numéro EudraCT	Titre du essai clinique	Phase	Indication	Population de patients de CUP potentiellement éligible pour participer à cet essai?
2015-003578-34	An Open-label Long-term Extension Safety Study of Intranasal Esketamine in Treatment resistant Depression	3	TRD	Le recrutement s'est arrêté
2016-004422-42	A Double-blind, Randomized, Psychoactive Placebo-controlled, Study to Evaluate the Efficacy and	3	TRD	Non

		Safety of 3 Fixed Doses (28 mg, 56 mg and 84 mg) of Intranasal Esketamine			
2019-002992-33	A	Long-term Comparison of Esketamine Nasal Spray Versus Quetiapine Extended Release, Both in Combination With a Selective Serotonin Reuptake Inhibitor/Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor, in Participants With Treatment Resistant Major Depressive Disorder	3	TRD	Oui

2) Les symptômes dépressifs du patient n'ont présenté antérieurement aucune amélioration à la suite de l'administration d'eskétamine en spray nasal ou de kétamine au cours de l'épisode dépressif majeur actuel selon l'avis clinique.

3) Le patient présente un diagnostic DSM-5 actuel ou antérieur d'un trouble psychotique ou d'un TDM accompagné de troubles psychotiques, bipolaires ou associés, ou de déficience intellectuelle (diagnostic DSM-5 code 319 uniquement).

4) Le patient a des idées/intentions homicides ou des idées suicidaires avec l'intention de passer à l'acte dans les 6 mois ou a tenté de se suicider dans les 12 mois selon l'avis clinique du psychiatre demandeur. En raison du risque élevé de suicidalité dans cette population de patients, il est nécessaire que des antécédents psychiatriques complets concernant la suicidalité potentielle soient acquis auprès des prestataires de soins de santé qui ont traité le patient au cours des 12 derniers mois.

5) Le patient a des antécédents de trouble modéré ou sévère lié à la consommation de substances ou d'alcool selon les critères DSM-5, à l'exception de la nicotine ou de la caféine, au cours des 6 mois précédant le début de la première dose.

a. Le patient a obtenu un (des) résultat(s) positif(s) au test de dépistage de stupéfiants (y compris barbituriques, méthadone, opiacés, cocaïne, phencyclidine et amphétamine/méthamphétamine) avant la première administration (pendant les 6 mois avant) ou à un teste qui serait effectué ultérieurement. Une consommation intermittente antérieure de cannabinoïdes avant la première

	<p>administration ne justifie pas l'exclusion si le patient ne satisfait pas aux critères du trouble lié à la consommation de substances.</p> <p>b. La consommation antérieure/actuelle d'amphétamine sur ordonnance ne justifie pas une exclusion. La pression artérielle doit être évaluée et étroitement surveillée avant l'administration et pendant le traitement avec eskétamine en spray nasal chez chaque patient. Lorsque des déviations de pression artérielle sont constatées chez des patients qui utilisent des psychostimulants, en combinaison avec l'eskétamine, ils seront immédiatement détectés et traités en conséquence.</p> <p>6) Des antécédents pendant toute la vie de trouble lié à l'usage d'hallucinogènes (kétamine, phencyclidine (PCP), diéthylamide de l'acide lysergique (LSD) ou 3, 4-méthylènedioxy-méthamphétamine (MDMA)).</p> <p>7) Patients présentant des crises actives (les convulsions fébriles simples pendant l'enfance sans séquelles ne sont pas un critère d'exclusion). Les patients ayant des antécédents de crise sont autorisés à participer à condition que les crises soient contrôlées et qu'aucune crise n'ait eu lieu au cours des 6 mois précédant l'inclusion dans le PUC.</p> <p>8) Patients souffrant de troubles cardiovasculaires ou respiratoires cliniquement significatifs ou instables, y compris mais sans s'y limiter:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Insuffisance pulmonaire importante, y compris la MPOC; b. Apnée du sommeil avec obésité morbide (IMC ≥ 35); c. Antécédents (dans les 6 semaines) d'évènement cardiovasculaire, y compris infarctus du myocarde. Les patients présentant des antécédents d'IM doivent être stables sur le plan clinique et ne présenter aucune douleur dans la poitrine avant l'administration du médicament. d. Antécédents (dans les 6 mois) d'AVC ischémique ou d'accident ischémique transitoire. e. Patients souffrant de bradycardie ou de tachycardie non contrôlée entraînant une instabilité hémodynamique f. Valvulopathie cardiaque significative sur le plan hémodynamique, telle que l'insuffisance mitrale, la sténose aortique ou l'insuffisance aortique. g. Insuffisance cardiaque d'étiologie quelconque de classe III-IV selon la New York Heart Association (NYHA). <p>9) Patients pour lesquels une augmentation de la pression artérielle ou de la pression intracrânienne présente un risque grave</p>
--	---

	<p>a. Anévrisme (y compris intracrânien, de l'aorte thoracique ou abdominale ou des vaisseaux artériels périphériques).</p> <p>b. Patients ayant des antécédents connus d'hémorragie intracérébrale.</p> <p>10) Le patient a des antécédents d'hypertension non contrôlée malgré une adhésion à un régime alimentaire, à l'exercice physique ou à un traitement antihypertenseur au début de la première administration, des antécédents de crise hypertensive ou présente des signes d'hypertension non contrôlée, définie comme une tension artérielle systolique (TAS) de > 140 mmHg ou une tension artérielle diastolique (TAD) de > 90 mmHg (>150/90mmHg pour patients ≥ 65 années) en position allongée avant la première dose et qui reste supérieure à ces limites lors de tests répétés. Remarque : Le 1er jour, différez la dose si la TAS est de > 140 mmHg ou la TAD est de > 90 mmHg (>150/90mmHg pour patients ≥ 65 années) en position allongée. Le traitement antihypertenseur en cours d'un patient potentiel peut être ajusté avant la première administration et être réévalué pour déterminer le contrôle de sa tension artérielle.</p> <p>11) Si un ECG est effectué et que le patient présente des anomalies cliniquement significatives à l'ECG au début de la première administration, définies comme :</p> <p>a. Caractéristiques d'une nouvelle ischémie</p> <p>b. Patients souffrant de bradycardie ou de tachycardie non contrôlée entraînant une instabilité hémodynamique</p> <p>12) Le patient présente des antécédents, ou des symptômes et des signes évocateurs d'une cirrhose du foie (p.ex. varices œsophagiennes, ascites et augmentation du temps de prothrombine) OU des taux d'alanine aminotransférase (ALAT) ou d'aspartate aminotransférase (ASAT) ≥ de 3x la limite supérieure de la normale (LSN) ou des taux de bilirubine totale > 1,5 fois la LSN avant la première dose.</p> <p>a. Concernant les augmentations de la bilirubine : si, de l'avis du psychiatre demandeur et si approuvé par le responsable médical du promoteur, l'augmentation de bilirubine concorde avec la maladie de Gilbert, le patient peut participer au PUC.</p> <p>13) Le patient présente une condition anatomique ou médicale pouvant entraver l'administration ou l'absorption du médicament intranasal du PUC (p.ex. anomalies structurelles ou fonctionnelles importantes du nez ou des voies respiratoires supérieures ; obstructions ou lésions des muqueuses des narines ou des voies nasales ; a subi une opération des sinus au cours des 2 dernières années).</p> <p>14) Le patient présente une déviation de la cloison nasale anormale ou non corrigée qui empêcherait l'absorption efficace du médicament.</p> <p>15) Le patient présente des allergies, une hypersensibilité ou une intolérance connues à l'Eskétamine/la kétamine et/ou ses excipients ou présente des contre-indications à ces dernières.</p>
--	--

16) Le patient est une femme enceinte, qui allaite ou qui envisage de tomber enceinte pendant son inclusion dans ce PUC.

17) Le patient présente toute maladie ou situation/circonstance pour laquelle, de l'avis du psychiatre demandeur, la participation ne serait pas dans l'intérêt du patient (p. ex car elle compromettrait son bien-être) ou pourrait empêcher ou limiter la capacité à garantir la sécurité du patient pendant le PUC ou constituer une source de confusion à ce propos.

18) Le patient travaille pour le psychiatre demandeur et intervient directement dans le PUC proposé sous la direction dudit psychiatre demandeur ou du centre de PUC, ainsi que des membres de la famille des employés ou du psychiatre demandeur.

Contre-indications

- 1) Les contre-indications ci-après s'appliquent aux patients pour lesquels une augmentation de la tension artérielle ou de la pression intracrânienne représente un risque grave ; il s'agit des patients présentant les caractéristiques suivantes :
 - a. anévrisme (y compris intracrânien, de l'aorte thoracique ou abdominale ou des vaisseaux artériels périphériques)
 - b. antécédents connus d'hémorragie intracérébrale
 - c. Événement cardiovasculaire récent (dans les 6 semaines), y compris infarctus du myocarde (IDM).
- 2) hypersensibilité à l'Eskétamine, la kétamine ou à l'un des excipients

MÉDICAMENTS CONCOMITANTS

Le vaporisateur nasal d'esketamine doit être administré en association avec un ISRS ou un IRSN.

L'utilisation concomitante de vaporisateur nasal d'esketamine avec des dépresseurs du SNC (par exemple, benzodiazépines, opioïdes, alcool) peut augmenter la sédation, qui doit donc être étroitement surveillée.

La pression artérielle doit être étroitement surveillée lorsque le vaporisateur nasal d'esketamine est utilisé en association avec des psychostimulants (par exemple, les amphétamines, le méthylphénidate, le modafanil, l'armodafinil) ou d'autres médicaments qui peuvent augmenter la tension artérielle (par exemple, les dérivés de la xanthine, l'ergométrine, les hormones thyroïdiennes, la vasopressine ou les IMAO, comme la tranylcypromine, la sélégiline, la phénelzine).

MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Altérations des fonctions neuropsychiatriques et motrices

Au cours des essais cliniques, il a été rapporté que l'Eskétamine en spray nasal pouvait être à l'origine de somnolence, de sédation, de symptômes dissociatifs, de troubles de la perception, de sensation vertigineuse, de vertiges et d'anxiété. Ces effets peuvent altérer l'attention, le jugement, la pensée, la

vitesse de réaction et les aptitudes motrices. Lors de chaque session de traitement, les patients doivent être placés sous la surveillance d'un professionnel de santé afin d'évaluer quand le patient est considéré stable sur la base du jugement clinique.

Dépression respiratoire

Une dépression respiratoire pourrait survenir après une injection intraveineuse rapide d'eskétamine ou de kétamine à fortes doses lors de leur utilisation en anesthésie. Aucun cas de dépression respiratoire n'a été observé au cours des essais cliniques portant sur l'Eskétamine en pulvérisation nasale (L'Eskétamine en spray nasal) ; de rares cas de sédation profonde ont été rapportés. Le risque de sédation peut être augmenté par l'utilisation concomitante de l'Eskétamine en spray nasal et de dépresseurs du système nerveux central. Une surveillance attentive de la sédation et la dépression respiratoire est requise.

Effet sur la pression artérielle

L'Eskétamine en spray nasal peut entraîner des augmentations transitoires de la pression artérielle systolique et/ou diastolique avec un pic environ 40 minutes après l'administration du médicament et durant environ 1 à 2 heures. Une augmentation importante de la pression artérielle peut survenir après toute session de traitement. L'Eskétamine en spray nasal est contre-indiqué chez les patients pour lesquels une augmentation de la pression artérielle ou de la pression intracrânienne pose un risque grave. Avant de prescrire L'Eskétamine en spray nasal, les patients présentant d'autres affections cardiovasculaires et cérébrovasculaires doivent être soigneusement évalués afin de déterminer si les bénéfices potentiels de L'Eskétamine en spray nasal sont supérieurs à ses risques.

Chez les patients dont la pression artérielle avant l'administration est jugée élevée (à titre indicatif : > 140/90 mmHg pour les patients d'âge < 65 ans et > 150/90 mmHg pour les patients d'âge ≥ 65 ans), une adaptation du mode de vie et/ou des traitements pharmacologiques peuvent être envisagés pour réduire la pression artérielle avant le démarrage du traitement par L'Eskétamine en spray nasal. Si la pression artérielle est élevée avant l'administration de L'Eskétamine en spray nasal, une décision de différer le traitement par L'Eskétamine en spray nasal doit être prise en tenant compte du rapport bénéfice/risque pour chaque patient.

La pression artérielle doit être surveillée après l'administration de la dose. La pression artérielle doit être mesurée environ 40 minutes après l'administration de la dose et par la suite selon les besoins cliniques jusqu'à ce que les valeurs baissent. Si la pression artérielle reste élevée sur une période de temps prolongée, il est nécessaire de solliciter rapidement l'assistance de personnel expérimenté dans la gestion des variations de tension artérielle. Les patients présentant des symptômes de crise hypertensive doivent être immédiatement orientés vers un service adapté pour une prise en charge d'urgence.

Suicide / pensées suicidaires ou aggravation clinique

La dépression est associée à un risque accru de pensées suicidaires, d'automutilation et de suicide (événements suicidaires). Ce risque persiste jusqu'à ce qu'une rémission significative des symptômes se produise, par conséquent, les patients doivent être étroitement surveillés. Selon l'expérience clinique générale, le risque suicidaire pourrait augmenter lors des premiers stades du rétablissement.

Il est établi que les patients ayant des antécédents d'événements liés au suicide ou ceux présentant un degré significatif d'idées suicidaires avant le début d'un traitement présentent un risque plus élevé de pensées suicidaires ou de tentatives de suicide et doivent faire l'objet d'une surveillance attentive pendant le traitement.

Le traitement doit être accompagné d'une surveillance étroite des patients et en particulier des patients à haut risque, en particulier au début du traitement et après les modifications de dose. Les patients (et leurs soignants) doivent être avertis de la nécessité de surveiller toute aggravation clinique, tout comportement ou pensée suicidaire et toute modification inhabituelle de leur comportement et de demander immédiatement conseil à un médecin si ces symptômes se manifestent.

Dissociation

La dissociation décrit un éventail d'expériences. Cela peut inclure des distorsions transitoires du temps et de l'espace, un changement dans la perception de ce que les gens ressentent, voient ou entendent (par exemple des sons apparaissant plus forts, des couleurs apparaissant plus brillantes) ou le sentiment subjectif d'être séparé du milieu environnant ou de son propre corps. Certains ont décrit l'expérience comme observant des choses de l'extérieur de vous-même. Certaines personnes l'ont décrit comme une expérience positive ou négative, mais elle est transitoire et diminuera généralement en intensité après des doses répétées d'Eskétamine.

Abus, dépendance, sevrage

Les patients ayant des antécédents d'abus de substance ou de pharmacodépendance peuvent présenter un risque accru d'abus ou de mésusage de l'Eskétamine en spray nasal. Avant la prescription d'un traitement par l'Eskétamine en spray nasal, le risque d'abus ou de mésusage doit être évalué chez chaque patient et le développement de ces comportements ou états, y compris le comportement de recherche de drogues, doit être surveillé pendant le traitement chez les patients recevant de l'Eskétamine.

Une dépendance et une tolérance ont été rapportées lors de l'utilisation prolongée de kétamine. Chez les personnes dépendantes à la kétamine, des symptômes de sevrage de type état de manque, anxiété, tremblements, sueurs et palpitations ont été rapportés lors de l'arrêt du traitement par kétamine.

La kétamine, mélange racémique d'arkétamine et d'Eskétamine, est un traitement pour lequel des abus ont été rapportés. Le risque d'abus, de mésusage ou d'usage détourné de l'Eskétamine en spray nasal est minimisé par le fait que l'administration est réalisée sous la surveillance directe d'un professionnel de santé. L'Eskétamine en spray nasal contient de l'Eskétamine et peut faire l'objet d'abus et d'usage détourné.

Autres populations à risque

L'Eskétamine en spray nasal doit être utilisé avec prudence dans les situations suivantes. Les patients concernés doivent faire l'objet d'une évaluation attentive avant la prescription de L'Eskétamine en spray nasal et le traitement ne doit être initié qu'après une évaluation favorable du rapport bénéfique/risque :

- Hyperthyroïdie non contrôlée ;
- Antécédents de lésion cérébrale, d'encéphalopathie hypertensive, de traitement intrathécal par shunts ventriculaires ou de toute autre affection associée à une augmentation de la pression intracrânienne.

Patients âgés (65 ans et plus)

Les patients âgés traités par L'Eskétamine en spray nasal peuvent présenter un risque plus élevé de chute lorsqu'ils se déplacent, par conséquent, ils doivent faire l'objet d'une surveillance attentive.

Insuffisance hépatique sévère

Étant donné qu'une augmentation de l'exposition est attendue et que l'expérience clinique est insuffisante, L'Eskétamine en spray nasal n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique de classe C de Child-Pugh (sévère).

Une hépatotoxicité a été rapportée lors d'un traitement chronique par la kétamine, par conséquent, la possibilité d'un tel effet lors d'une utilisation à long terme de L'Eskétamine en spray nasal ne peut être exclue.

Symptômes des voies urinaires

Des symptômes des voies urinaires et de la vessie ont été rapportés lors de l'utilisation de L'Eskétamine en spray nasal. Il est recommandé de surveiller les symptômes des voies urinaires et de la vessie au cours du traitement et d'orienter le patient vers un professionnel de santé approprié lorsque les symptômes persistent.

Interdictions et restrictions

Pour être éligibles à la participation, les patients potentiels doivent être disposés et être en mesure de respecter les interdictions et restrictions suivantes pendant le déroulement du PUC :

- 1) Veuillez vous référer aux critères d'inclusion et d'exclusion pour des informations concernant les exigences liées à la contraception.
- 2) Un résultat positif au test de dépistage de drogues dans l'urine pour la consommation de barbituriques, méthadone, opiacés, cocaïne, phencyclidine (PCP), amphétamine/méthamphétamine ou 3, 4-méthylènedioxy-méthamphétamine (MDMA) lors de toute visite dans le cadre du PUC disqualifierait un patient.
- 3) Les patients doivent s'abstenir de consommer de l'alcool dans les 24 heures précédant et suivant chaque séance de traitement intranasal. Si un patient présente des signes d'ébriété, l'administration ne doit pas voir lieu.
- 4) Chaque jour où une administration du médicament intranasal du PUC est prévue, tous les patients doivent rester au centre de l'étude clinique jusqu'à la fin des procédures de sécurité du PUC et jusqu'à ce qu'ils soient prêts à quitter la clinique.
- 5) Avant l'administration d'Eskétamine les patients doivent être informés de ne pas s'engager dans des activités potentiellement dangereuses nécessitant une vigilance mentale et une coordination motrice complètes, telles que la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines, jusqu'au lendemain après un sommeil réparateur.
- 6)

Etant donné que certains patients peuvent présenter des nausées et des vomissements après l'administration de l'Eskétamine en spray nasal, il doit être conseillé aux patients de ne pas manger pendant au moins 2 heures avant l'administration et de ne pas consommer de liquides pendant au moins 30 minutes avant l'administration.

<p>Durée du programme</p>	<p>Janssen fournira gratuitement l'Eskétamine à tous les patients qui rencontrent les critères énoncés dans ce programme, jusqu'à ce que, sur base de l'avis clinique du médecin traitant, ces patients ne bénéficient plus de la poursuite de ce traitement.</p> <p>Le programme prend fin lorsque le spray nasal d'Eskétamine devient commercialement disponible pour le patient en Belgique. Les patients inscrits au programme passeront au spray nasal d'Eskétamine disponible sur le marché.</p> <p>Janssen se réserve le droit de mettre fin au CUP avant que les patients ne puissent passer à un spray nasal d'Eskétamine disponible sur le marché si un tel arrêt est nécessaire pour des raisons de sécurité du patient, suite à la réception de nouvelles données suggérant un manque d'efficacité, l'échec des négociations de remboursement, une décision réglementaire, des problèmes de fabrication ou d'approvisionnement du médicament ou une interruption du développement du spray nasal d'Eskétamine. Le cas échéant, les patients inscrits au programme avant la fin continueront à recevoir le spray nasal d'Eskétamine via le protocole CUP, mais aucun nouveau patient ne pourra être inclus.</p>
<p>Conditions de distribution</p>	<p>L'ESK peut uniquement être administrée à l'hôpital. Les centres doivent être formés et agréés pour le traitement de patients par ESK dans le cadre de ce PUC. Le médicament sera distribué directement aux pharmaciens hospitaliers. La distribution à des pharmacies de détail n'est pas possible. Le centre doit être doté d'installations appropriées pour recevoir et conserver en toute sécurité l'ESK en spray nasal. L'ESK est une substance contrôlée et sera donc conservée à cet endroit selon les réglementations locales.</p> <p>Les patients auront accès à l'ESK par le biais du pharmacien hospitalier et du médecin traitant. Le médicament devrait être disponible dans les 7 jours suivant la demande par un médecin/centre agréé.</p>
<p>Responsable du programme</p>	<p>Dr. Jeroen Wyckmans, MD. Adres: Antwerpseweg 15-17, 2340 Beerse, België Tel.: +32 472 83 11 41 E-mail: jwyckman@its.jnj.com</p>
<p>Modalités d'élimination</p>	<p>Les dispositifs de pulvérisation nasale à base d'ESK doivent être détruits après usage. La pharmacie du centre PUC est censée être une unité de destruction agréée ou utilise une unité de destruction de médicaments certifiée, l'ESK étant détruite sur place. Ceci doit être documenté et un certificat de destruction doit être fourni à Janssen.</p>

<p>Informations relatives à l'enregistrement de suspicions de réactions indésirables graves inattendues</p>	<p>Les effets secondaires/événements indésirables énumérés ci-dessous font partie de ceux observés chez des patients souffrant de dépression et sont classés en fonction de la fréquence à laquelle ils surviennent, à savoir : Très fréquents : observés chez plus de 1 personne sur 10 ; fréquents : observés chez plus de 1 personne sur 100, mais moins de 1 personne sur 10. Les événements indésirables survenus chez plus de 2 patients sont répertoriés ci-dessous.</p> <p>Un grand nombre de ces effets indésirables surviennent habituellement dans les minutes qui suivent la première dose et commencent à s'atténuer dans l'heure qui suit. Ils ont généralement disparu après deux heures.</p> <p><u>Très fréquents</u> : Étourdissements ; dissociation ; somnolence/envie de dormir/hypersomnie/sédation ; nausées ; maux de tête ; inconfort ou douleur au niveau du nez ou de la gorge, irritation/sécheresse, engourdissement, écoulement nasal ; dysgueusie ; hypoesthésie ; sensations anormales ou sensation d'ébriété/de gueule de bois ; augmentation de la tension artérielle ; vomissements ; vertiges ; vision trouble/affaiblie ; paresthésie</p> <p><u>Fréquents</u> : Asthénie/malaise ; illusions/hallucinations ; Vertige orthostatique ; anxiété ; euphorie/exaltation ; difficultés à s'endormir ; troubles mentaux ; croûtes/égratignures autour du nez ; idéation/pensées suicidaire(s) ; tremblements ; mictions fréquentes/besoin accru d'uriner ; dyspnée ; raideur/douleur/lourdeur/faiblesse musculaire ; hyperhidrose (transpiration excessive) ; vision tubulaire (réduction de la vision périphérique) ; palpitations ; trouble de la démarche ; dysesthésie ; élocution lente ; agitation ; irritabilité ; diarrhée ; hyperacousie ; éternuements ; acouphènes ; froidure périphérique ; rhinopharyngite ; bouche sèche</p> <p><u>Fréquence indéterminée</u> : Augmentation temporaire du rythme cardiaque</p> <p>Rapportés chez les consommateurs de rue qui prennent de la kétamine quotidiennement ou quasi quotidiennement, mais non observés dans le cadre de nos études : Cystite, crampes d'estomac</p> <p>Si des patients présentent des effets secondaires, il est recommandé qu'ils contactent leur médecin, pharmacien ou infirmier/ère</p> <p>Veillez vous référer à la section 4.8 du SmPC pour plus d'informations sur les effets indésirables.</p>
---	--

Samengevatte informatie_Nederlands

Naam geneesmiddel	Esketamine-neusspray
Naam actieve substantie	Esketamine (ESK)

Indicatie en gebruiksvoorwaarden	<p>ESK is bedoeld voor therapieresistente depressie (depressieve stoornis bij volwassenen die niet hebben gereageerd op ten minste twee verschillende behandelingen met antidepressiva in de huidige matige tot ernstige depressieve episode).</p> <p>ESK moet gegeven worden in combinatie met een SSRI of SNRI.</p> <p>Een behandelingssessie bestaat uit de nasale toediening van 28, 56 of 84 mg ESK en 90 minuten observatie door een professionele zorgverlener na de toediening.</p> <p>Esketamine-neusspray is in december 2019 goedgekeurd door het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) en de samenvatting van de productkenmerken beschikbaar is op de EMA-website (https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spravato). Echter, het gebruik van Esketamine-neusspray in het <i>Compassionate Use Programma</i> (CUP) is meer beperkt, zoals beschreven in de in- en exclusiecriteria.</p>
-------------------------------------	---

<p>Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten</p>	<p>Beschrijf duidelijk de inclusie- en exclusiecriteria voor de patiënten, specifieke tijdlijnen voor de behandeling van de aanvraag door de behandelende arts en andere informatie die van belang zou kunnen zijn voor een patiënt</p> <p>INCLUSIECRITERIA voor het programma voor gebruik in schrijnende gevallen van ESK (Compassionate Use Programme, CUP)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) De patiënten moeten volwassen zijn (≥ 18jaar) en een niet-beantwoorde medische behoefte hebben om voor hun therapieresistente depressie (TRD) behandeld te worden met esketamine-neusspray. Dit betekent dat er geen andere behandelingsopties beschikbaar zijn en de patiënt niet in staat mag zijn om aan een klinisch onderzoek deel te nemen; bijvoorbeeld omdat ze niet voldoen aan de geschiktheidscriteria van het protocol of omdat er geen testlocaties zijn binnen een redelijke afstand van waar ze wonen. In ieder geval moeten patiënten eerst de mogelijkheid worden geboden om deel te nemen aan lopende klinische proeven. 2) De patiënten mogen niet deelnemen aan een klinisch onderzoek of gelijktijdig behandeld worden met een experimenteel geneesmiddel terwijl ze met esketamine-neusspray worden behandeld. 3) De patiënten moeten TRD hebben met de door een psychiater geverifieerde diagnose en moeten alle andere opties hebben uitgeput, met inbegrip van alle andere behandelingsopties met in de handel verkrijgbare therapieën, met name: <ul style="list-style-type: none"> ○ De patiënt moet voldoen aan de DSM-5-criteria voor diagnose van een depressieve stoornis, eenmalige episode of recidiverende depressieve stoornis, zonder psychotische kenmerken. De patiënten moeten op basis van het klinisch oordeel een matige tot ernstige depressie hebben. ○ Er moet bij de patiënt in de huidige episode van de depressie sprake zijn geweest van non-respons op 2 of meer behandelingen met orale antidepressiva (van dezelfde klasse of van verschillende klassen)*, bevestigd a.d.h.v. gedocumenteerde medische voorgeschiedenis en/of bewaarde gegevens van de apotheek/het voorschrift, d.w.z. de behandelingen waren voorgeschreven in de juiste doseringen en voor de juiste duur, met bevestiging van therapietrouw en teneinde te voldoen aan de criteria voor TRD. Daarnaast mag hij/zij in de huidige episode geen resultaat hebben gehad bij ten minste één combinatie-/augmentatiestrategie** en een niet-farmacologische strategie die hetzij faalde hetzij gecontra-indiceerd was of door de patiënt geweigerd werd of de patiënt had er geen toegang toe. ○ Esketamine moet gegeven worden in combinatie met een SSRI of SNRI. <p>* de non-respons op 2 of meer orale antidepressiva (van dezelfde of een andere klasse) kan een antidepressivum zijn als monotherapie.</p>
---	--

	<p>** Augmentatie met antipsychotica, lithium, stemmingsstabilisatoren of schildklierhormonen of combinatie van eender welk goedgekeurd AD</p> <p>4) Alle eventueel in België beschikbare klinische onderzoeken, programma's voor vervroegde toegang of Named Patient-programma's moeten door de patiënten zijn uitgeput.</p> <p>5) De patiënt moet een man of vrouw zijn van minstens 18 jaar oud.</p> <p>6) De patiënt moet medisch stabiel zijn bevonden op basis van lichamelijk onderzoek, medische voorgeschiedenis, vitale parameters (inclusief een stabiele bloeddruk binnen de normale grenswaarden < 140/90 mmHg voor patiënten <65 jaar en <150/90 mmHg voor patiënten ≥65 jaar) en 12-afleidingen-ecg uitgevoerd voorafgaand aan de toediening wanneer klinisch geïndiceerd.</p> <p>7) De patiënt moet medisch stabiel zijn bevonden op basis van klinisch laboratoriumonderzoek (volledig bloedbeeld, bloedchemie, leverenzymen en TSH) voorafgaand aan de eerste dosis.</p> <p>8) De patiënt mag geen problemen hebben met het zelf toedienen van intranasale medicatie en moet in staat zijn de instructies te volgen die worden gegeven voor de intranasale toediening.</p> <p>9) Voordat met de toediening wordt begonnen, moet een vrouw aan het volgende voldoen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Niet in staat zijn kinderen te krijgen: postmenopauzaal, onomkeerbaar gesteriliseerd of op een andere manier niet in staat zijn zwanger te worden. ○ In staat zijn kinderen te krijgen en een uiterst doeltreffende anticonceptiemethode gebruiken die strookt met de Belgische voorschriften inzake het gebruik van anticonceptiemethoden voor patiënten die aan klinische studies deelnemen. ○ Vrouwen moeten ermee akkoord gaan deze anticonceptiemethoden te blijven gebruiken zolang het programma voor gebruik in schrijnende gevallen duurt en tot minstens 6 weken na de laatste intranasale dosis ESK binnen dit programma. ○ Een vrouw die kinderen kan krijgen, moet negatief testen (β-humaan choriongonadotrofine [β-hCG]) in het serum voordat de toediening van start gaat en negatief testen bij een zwangerschapstest op urine iedere keer dat er wordt getest. Een urinetest voor zwangerschap wordt gedaan op de eerste dag van de toediening, vervolgens een maand lang om de twee weken en daarna om de 4 weken. <p>10) Een man die seksueel actief is met een vrouw die kinderen kan krijgen en geen vasectomie heeft laten uitvoeren, moet ermee akkoord gaan een barrièremethode te gebruiken als anticonceptiemethode, bijvoorbeeld een condoom met zaaddodend schuim/gel/film/crème/middel vanaf dag 1 van de behandeling tot en met 3 maanden na de laatste dosis van intranasale CUP medicatie. En bovendien moet zijn vrouwelijke partner</p>
--	--

die kinderen kan krijgen een uiterst doeltreffende anticonceptiemethode gebruiken vanaf dag 1 van de behandeling tot en met 3 maanden na de laatste dosis bij de mannelijke partner van intranasale CUP medicatie. De arts moet deze criteria met de patiënt overlopen. Opmerking: als de mogelijkheid om kinderen te krijgen verandert na start van de studie, moet de vrouwelijke partner van een mannelijke CUP patiënt starten met een efficiënte anticonceptiemethode zoals hogerop beschreven.

- 11) De patiënt moet bereid en in staat zijn zich aan de verboden en beperkingen te houden die voor het CUP gespecificeerd zijn.
- 12) Elke patiënt moet, indien de wet of regeling dit voorschrijft, een ICF ondertekenen waarmee hij/zij aangeeft te begrijpen wat de bedoeling is van en wat de vereiste procedures zijn voor toegang tot het middel voordat het vergund is en bereid te zijn aan het CUP deel te nemen.
- 13) De patiënt kan niet naar tevredenheid worden behandeld met de goedgekeurde en in de handel verkrijgbare alternatieve behandelingen, in overeenstemming met klinische richtlijnen, vanwege problemen met de werkzaamheid en / of veiligheid.

EXCLUSIECRITERIA

- 1) Patiënt komt in aanmerking om deel te nemen aan een lopende klinische studie naar behandelingsresistente depressie (TRD) in België (zie tabel 3 onderaan die een overzicht geeft van de lopende studies met esketamine neusspray)

Tabel 3: Lopende klinische onderzoeken met esketamine in België

EudraCT Nummer	Titel klinische trial	Fase	Indicatie	Patiëntenpopulatie van CUP mogelijk in aanmerking voor deelname aan deze studie?
2015-003578-34	An Open-label Long-term Extension Safety Study of Intranasal Esketamine in Treatment resistant Depression	3	TRD	Recruitering is gestopt.
2016-004422-42	A Double-blind, Randomized, Psychoactive Placebo-controlled, Study to Evaluate the Efficacy and Safety of 3 Fixed Doses (28 mg, 56	3	TRD	Nee

	mg and 84 mg) of Intranasal Esketamine			
2019-002992-33	A Long-term Comparison of Esketamine Nasal Spray Versus Quetiapine Extended Release, Both in Combination With a Selective Serotonin Reuptake Inhibitor/Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor, in Participants With Treatment Resistant Major Depressive Disorder	3	TRD	Ja

2) Er is eerder, op basis van het klinisch oordeel, gebleken dat de depressieve symptomen van de patiënt geen respons vertonen op esketamine-neusspray of ketamine in de huidige episode van depressieve stoornis.

3) De patiënt heeft nu of had vroeger een DSM-5-diagnose van een psychotische stoornis of een depressieve stoornis met psychose, bipolaire of aanverwante stoornissen, of een verstandelijke handicap (enkel diagnostische code 319 volgens DSM-5).

4) De patiënt heeft, volgens het klinisch oordeel van de psychiater die de aanvraag doet, moorddadige ideeën/bedoelingen of suïcidale ideatie met enige intentie ernaar te handelen (gehad) in de voorbije 6 maanden of een zelfmoordpoging ondernomen de laatste 12 maanden Omwille van het hoge suïcidaliteitsrisico in deze patiëntenpopulatie is het noodzakelijk dat een volledige psychiatrische voorgeschiedenis met betrekking tot potentiële suïcidaliteit verkregen wordt van de zorgverleners die de patiënt behandeld hebben de laatste 12 maanden.

5) De patiënt heeft een voorgeschiedenis van een matige of ernstige stoornis in het gebruik van middelen of alcohol volgens de DSM-5-criteria, met uitzondering van nicotine of cafeïne, binnen de 6 maanden vóór de start van de eerste dosis.

a. De patiënt test bij een bezoek voor opstart esketamine (binnen de 6 maanden) positief voor (een of meerdere) drugs (zoals barbituraten, methadon, opiaten, cocaïne, fencyclidine en amfetamine/methamfetamine) of een positieve test bij eender welke consultatie nadien. Voorafgaand occasioneel gebruik van cannabinoïden voorafgaand aan het beginnen met de eerste toediening vormt geen reden voor uitsluiting indien de patiënt niet

	<p>aan de criteria voor een stoornis in het gebruik van middelen beantwoordt.</p> <p>b. Voorafgaand/huidig gebruik van amfetamine op voorschrift is geen reden tot uitsluiting. De bloeddruk moet vóór de toediening en tijdens de behandeling met esketamine nasale spray bij elke patiënt worden beoordeeld en nauwlettend worden opgevolgd. Wanneer er bij patiënten die psychostimulantia gebruiken, in combinatie met esketamine, afwijkende bloeddrukwaarden worden gevonden, zullen deze onmiddellijk worden gedetecteerd en overeenkomstig worden behandeld.</p> <p>6) Een voorgeschiedenis van een stoornis in het aan de hallucinogene werking gerelateerd gebruik van ketamine, fencyclidine (PCP), lyserginezuurdi-ethylamide (LSD) of 3, 4-methyleendioxyamfetamine (MDMA).</p> <p>7) Patiënten met actieve epilepsieaanvallen (niet-complexe koortsstuipen in de kindertijd zonder sequelae vormen geen reden tot uitsluiting). Patiënten met een voorgeschiedenis van epilepsieaanvallen worden toegelaten op voorwaarde dat de epilepsieaanvallen onder controle zijn en er geen epilepsieaanval is geweest in de 6 maanden voorafgaand aan de toetreding tot het CUP.</p> <p>8) De patiënt met klinisch significante of onstabiele cardiovasculaire of respiratoire aandoeningen. Volgende aandoeningen vallen hieronder, maar de lijst is niet exhaustief:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Significante pulmonaire insufficiëntie, inclusief COPD. b. Slaapapnee met morbidie obesitas (BMI \geq 35). Aneurysma (met inbegrip van intracraniale, thoracale of abdominale aneurysma aortae, of van de perifere arteriële vaten). c. Voorgeschiedenis (binnen de 6 weken) van cardiovasculair incident, zoals myocardinfarct. Patiënten met een voorgeschiedenis van een MI moeten klinisch stabiel zijn en mogen geen pijn op de borst hebben voorafgaand aan de toediening van de dosis. d. Voorgeschiedenis (binnen de 6 weken) van ischemische beroerte of transiënte ischemische aanval. e. Patiënten met een ongecontroleerde brady- of tachyaritmie die leidt tot hemodynamische instabiliteit. f. Hemodynamisch significante hartklepaandoening zoals mitralisregurgitatie, aortastenose of aortaregurgitatie. g. Hartfalen van klasse III-IV volgens de New York Heart Association (NYHA), eender welke etiologie. <p>9) Patiënten voor wie een stijging van de bloeddruk of van de intracranieële druk een ernstig risico vormt</p>
--	---

	<p>a. Aneurysma (met inbegrip van intracraniale, thoracale of abdominale aneurysma aortae, of van de perifere arteriële vaten).</p> <p>b. Patiënten van wie bekend is dat ze een voorgeschiedenis hebben van intracerebrale bloeding.</p> <p>10) De patiënt heeft een voorgeschiedenis van ongecontroleerde hypertensie ondanks dieet, lichaamsbeweging of bloeddrukverlagende behandeling bij de start van de eerste dosis of een voorgeschiedenis van hypertensieve crisis of actueel bewijs van ongecontroleerde hypertensie gedefinieerd als een systolische bloeddruk (SBD) bij rugligging > 140 mmHg of diastolische bloeddruk (DBD) > 90 mmHg (>150/90mmHg in patiënten ≥ 65 jaar) voorafgaand aan de eerste dosis die bij herhalingen van de meting boven deze waarden blijft. Opmerking: stel op dag 1 de toediening uit indien SBD bij rugligging > 140 mmHg of DBD > 90 mmHg (>150/90mmHg in patiënten ≥ 65 jaar) wordt gemeten. Bij een mogelijke patiënt mag zijn/haar huidige bloeddrukverlagende medicatie worden aangepast voorafgaand aan de eerste dosis om hem/haar vervolgens opnieuw te onderzoeken om te zien of de bloeddruk onder controle is.</p> <p>11) Indien er een ecg wordt uitgevoerd en de patiënt klinisch significante ecg-afwijkingen heeft bij het begin van de eerste dosis, gedefinieerd als:</p> <p>a. Kenmerken van nieuwe ischemie</p> <p>b. Patiënten van wie geweten is dat ze een ongecontroleerde brady- of tachyritmie hebben die tot hemodynamische instabiliteit leidt</p> <p>12) De patiënt heeft een voorgeschiedenis van, of symptomen en tekenen die wijzen op, levercirrose (bv. oesofagusvarices, ascites en verlengde protrombinetijd) OF alanineaminotransferase (ALAT)- of aspartaataminotransferase (ASAT)-waarden ≥ 3x de bovengrens van het normale (upper limit of normal, ULN) of totaalbilirubine > 1,5 keer de ULN voorafgaand aan de eerste dosis.</p> <p>a. Bij verhogingen van de bilirubine kan, indien de verhoging volgens de aanvragende psychiater met het syndroom van Gilbert overeenstemt en de controlerend geneesheer van de opdrachtgever daarmee akkoord gaat, de patiënt aan het CUP deelnemen.</p> <p>13) De patiënt heeft een anatomische of medische aandoening die de afgifte of absorptie van het intranasaal CUP-geneesmiddel in de weg kan staan (bv. significante structurele of functionele afwijkingen aan de neus of bovenste luchtwegen; obstructies of mucosale laesies van de neusgaten of neusholten; geopereerd aan de sinussen in de voorbije 2 jaar).</p> <p>14) De patiënt heeft een abnormaal of niet-gecorrigeerd afwijkend neustussenschot waardoor doeltreffende absorptie van de medicatie niet mogelijk zou zijn.</p>
--	---

	<p>15) Van de patiënt is geweten dat hij/zij allergieën, overgevoeligheid, intolerantie of contra-indicaties heeft voor esketamine/ketamine en/of de hulpstoffen ervan.</p> <p>16) De patiënt is een vrouw die zwanger is, borstvoeding geeft of van plan is om zwanger te worden tijdens de deelname aan dit CUP.</p> <p>17) De patiënt heeft een aandoening of bevindt zich in een situatie/omstandigheden waarbij deelname, volgens de psychiater die de aanvraag doet, niet in het beste belang zou zijn van de patiënt (die bv. het welzijn in het gevaar zou brengen) of die het vermogen om de veiligheid van de patiënt te verzekeren tijdens het CUP zou verhinderen, beperken of tenietdoen.</p> <p>18) De patiënt is een medewerker van de psychiater die de aanvraag doet en is rechtstreeks betrokken bij het voorgestelde CUP onder leiding van die psychiater of het CUP-centrum, of hij/zij is familie van de medewerkers of de psychiater.</p> <p><u>Contra-indicaties</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bij patiënten bij wie een verhoging van de bloeddruk of intracranieële druk een ernstig risico zou vormen, zoals bij: <ul style="list-style-type: none"> ○ aneurysma (met inbegrip van intracraniale, thoracale of abdominale aneurysma aortae, of van de perifere arteriële vaten) ○ gekende voorgeschiedenis van intracerebrale bloeding ○ Voorgeschiedenis (binnen de 6 weken) van cardiovasculair incident, zoals myocardinfarct. • overgevoeligheid voor esketamine, ketamine of voor een van de hulpstoffen <p>CONCOMITANTE GENEESMIDDELEN Esketamine-neusspray moet worden gegeven in combinatie met een SSRI of een SNRI. Gelijktijdig gebruik van esketamine-neusspray met CZS-depressiva (bijv. Benzodiazepines, opioïden, alcohol) kan de sedatie verhogen, hetgeen daarom nauwlettend moet worden gevolgd.</p> <p>De bloeddruk moet nauwlettend worden gecontroleerd wanneer de neusspray van esketamine wordt gebruikt in combinatie met psychostimulantia (bijvoorbeeld amfetaminen, methylfenidaat, modafanil, armodafanil) of andere geneesmiddelen die de bloeddruk kunnen verhogen (bijvoorbeeld xanthinederivaten, ergometrine, schildklierhormonen, vasopressine of MAO-remmers, zoals tranylcypromine, selegiline, fenelzine).</p> <p>BIJZONDERE WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGEN BIJ GEBRUIK</p>
--	---

Neuropsychiatrische en motorische beperkingen

Tijdens de klinische studies is gemeld dat Esketamine Neusspray somnolentie, sedatie, symptomen van dissociatie, waarnemingsstoornissen, duizeligheid, vertigo en angst veroorzaakte. 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.

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 (Esketamine Neusspray); zeldzame gevallen van diepe sedatie zijn gemeld. Gelijktijdig gebruik van Esketamine Neusspray met CZS-dempende middelen kan het risico op sedatie vergroten. Nauwgezette controle op sedatie en ademhalingsdepressie is vereist.

Effect op de bloeddruk

Esketamine Neusspray 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. Een aanmerkelijke stijging van de bloeddruk kan na elke behandelsessie optreden. Esketamine Neusspray is gecontra-indiceerd bij patiënten voor wie een verhoging van de bloeddruk of van de intracranieële druk een ernstig risico vormt. Alvorens Esketamine Neusspray voor te schrijven, dienen patiënten met andere cardiovasculaire en cerebrovasculaire aandoeningen zorgvuldig te worden beoordeeld om vast te stellen of de mogelijke voordelen van Esketamine Neusspray 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 Esketamine Neusspray. Als de bloeddruk voor de toediening van Esketamine Neusspray verhoogd is, dient men bij een beslissing over het uitstel van de behandeling met Esketamine Neusspray 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.

Suicide/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 van 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.

Dissociatie

De dissociatie beschrijft een scala aan ervaringen. Het kan gaan om tijdelijke vervormingen van tijd en ruimte, een verandering in de perceptie van wat mensen voelen, zien of horen (bijvoorbeeld geluiden die luider lijken, kleuren die helderder lijken) of het subjectieve gevoel van gescheiden te zijn van de omgeving of van het eigen lichaam. Sommigen hebben de ervaring beschreven als dingen van buitenaf observeren. Sommige mensen hebben het beschreven als een positieve, sommigen als een negatieve ervaring, maar het is van voorbijgaande aard en neemt meestal in intensiteit af na herhaalde doses Esketamine.

Drugsmisbruik, afhankelijkheid, onttrekking

Personen met een voorgeschiedenis van drugsmisbruik of afhankelijkheid kunnen een groter risico hebben op verkeerd gebruik en misbruik van Esketamine Neusspray. Alvorens Esketamine Neusspray voor te schrijven dient bij iedere patiënt het risico op verkeerd gebruik of misbruik beoordeeld te worden en patiënten die esketamine krijgen, dienen tijdens de behandeling te worden gecontroleerd op de ontwikkeling van gedragingen of situaties van verkeerd gebruik en misbruik, 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, verkeerd gebruik en oneigenlijk gebruik van Esketamine Neusspray is geminimaliseerd doordat de toediening plaatsvindt onder rechtstreeks toezicht van een professionele zorgverlener. Esketamine Neusspray bevat esketamine en kan onderhevig zijn aan misbruik en oneigenlijk gebruik.

Andere risicopopulaties

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

- 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 Esketamine Neusspray 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 Esketamine Neusspray 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 Esketamine Neusspray niet worden uitgesloten.

Urinewegklachten

Bij gebruik van Esketamine Neusspray zijn klachten van de urinewegen en de blaas gemeld. 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.

Verboden en beperkingen

Mogelijke patiënten moeten bereid en in staat zijn zich tijdens het CUP aan de volgende verboden en beperkingen te houden om voor deelname in aanmerking te komen:

1) Zie de inclusie- en exclusiecriteria voor informatie over de eisen op het vlak van anticonceptie.

2) Positief testen bij de screening op drugs in urine voor gebruik van barbituraten, methadon, opiaten, cocaïne, fencyclidine en amfetamine/methamfetamine fencyclidine (PCP), 3, 4-methyleendioxy-methamfetamine (MDMA) of cocaïne tijdens een bezoek voor het CUP zou een patiënt uitsluiten van deelname.

3) Patiënten mogen geen alcohol gebruiken vanaf 24 uur vóór tot 24 uur na elke intranasale behandelingssessie. Indien een patiënt geïntoxiceerd lijkt, mag de toediening niet plaatsvinden.

4) Op alle dagen waarop het intranasale geneesmiddel van het CUP wordt toegediend, moeten alle patiënten in het klinisch centrum blijven tot de veiligheidsprocedures van het CUP voltooid zijn en de patiënt klaar is om ontslagen te worden.

5) Voor de toediening van Esketamine moeten de patiënten geïnstrueerd worden om geen potentieel gevaarlijke activiteiten te ondernemen die volledige mentale alertheid en motorische coördinatie vereisen, zoals met de auto rijden of machines bedienen, dit tot de volgende dag na een goede nachtrust.

6) Omdat bij sommige patiënten sprake kan zijn van misselijkheid en braken na de toediening van esketamine-neusspray, moeten de patiënten het advies krijgen vanaf minstens 2 uur voor de toediening niets te eten en vanaf minstens 30 minuten voor de toediening niets te drinken.

<p>Looptijd</p>	<p>Esketamine Nasale Spray zal gratis worden verstrekt door Janssen voor individuele patiënten, volgens de criteria van dit programma. Dit gebeurt, volgens de klinische inschatting van de behandelende arts, tot de patiënt niet langer baat heeft bij het verderzetten van de behandeling.</p> <p>Het programma stopt wanneer Esketamine Nasale Spray commercieel beschikbaar komt voor de patiënt in België. De patiënten die in het programma toegelaten waren zullen dan overgezet worden naar commercieel beschikbare Esketamine Nasale Spray.</p> <p>Janssen behoudt zich het recht voor om het programma te onderbreken vóór het moment dat de patiënt kan worden overgezet naar commercieel beschikbare Esketamine Nasale Spray, indien deze onderbreking noodzakelijk is op grond van overwegingen mbt patiëntveiligheid of na beschikbaar komen van gegevens die onvoldoende effectiviteit suggereren, het niet bekomen van terugbetaling, na regulatoire beslissing, productie- of leveringsproblemen, of stopzetting van de Esketamine Nasale Spray ontwikkeling. Indien van toepassing zullen de patiënten, die vóór het einde waren opgenomen in het programma, verder Esketamine Nasale Spray krijgen via het CUP-protocol maar er zullen geen nieuwe patiënten opgenomen worden.</p>
<p>Distributievoorwaarden</p>	<p>ESK kan uitsluitend worden toegediend in een ziekenhuis. Deze centra moeten de opleiding en goedkeuring hebben gekregen om patiënten met ESK te behandelen in dit CUP. De medicatie wordt rechtstreeks aan de ziekenhuisapothekers verdeeld. Distributie aan onafhankelijke apotheken is niet mogelijk. Het centrum moet over de geschikte infrastructuur beschikken om ESK-neusspray te ontvangen en veilig te bewaren. ESK is een middel dat valt onder de Belgische drugswet en zal daarom in overeenstemming met de plaatselijke regelgeving bewaard worden op deze locatie.</p> <p>De patiënten krijgen toegang tot ESK via de ziekenhuisapotheker en de behandelende arts. De medicatie zal naar verwacht beschikbaar zijn binnen de 7 dagen na de aanvraag door een erkend(e) arts/centrum.</p>
<p>Verantwoordelijke</p>	<p>Dr. Jeroen Wyckmans, MD. Adres: Antwerpseweg 15-17, 2340 Beerse, België Tel.: +32 472 83 11 41 E-mail: jwyckman@its.jnj.com</p>
<p>Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel</p>	<p>De ESK-neussprays moeten na gebruik vernietigd worden. De apotheek van het CUP-centrum wordt verondersteld een afdeling te zijn die voor dit type vernietigingen gemachtigd is of doet een beroep op een gecertificeerde afdeling voor het vernietigen van medicatie, en ESK wordt ter plaatse vernietigd. Dit moet gedocumenteerd worden en een certificaat van de vernietiging moet aan Janssen bezorgd worden.</p>

<p>Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte bijwerkingen</p>	<p>De hieronder opgesomde bijwerkingen/ongewenste voorvallen zijn waargenomen bij patiënten met depressie en zijn gerangschikt op basis van de frequentie waarmee ze optreden, als volgt: Zeer vaak voorkomend: bij meer dan 1 op de 10 mensen; vaak voorkomend: bij meer dan 1 op de 100 mensen, maar minder dan 1 op de 10. Hieronder staan bijwerkingen die zijn opgetreden bij meer dan 2 patiënten.</p> <p>Veel van deze bijwerkingen beginnen doorgaans al enkele minuten na inname van de eerste dosis, beginnen binnen het uur te verminderen en zijn meestal na twee uur verdwenen.</p> <p><u>Zeer vaak voorkomend</u>: duizeligheid; dissociatie; somnolentie/slaperigheid/te veel slapen/sedatie; misselijkheid; hoofdpijn; pijn of ongemak in neus of keel, geïrriteerde/droge neus of keel, geen gevoel in neus of keel, loopneus; dysgeusie; hypoesthesie; zich abnormaal voelen of dronken/katerig voelen; verhoogde bloeddruk; braken; draaiduizeligheid; wazig zicht/verminderd gezichtsvermogen; paresthesie</p> <p><u>Vaak voorkomend</u>: asthenie/malaise; illusies/hallucinaties; posturale duizeligheid; angst; euforische/uitgelaten stemming; moeite om de slaap te vatten; mentale beperking; korstje/schrammen rond de neus; suïcidale ideatie-gedachten; tremor; frequentie van urineren/toegenomen drang om te plassen; dyspneu; stijve/pijnlijke/zware/zwakke spieren; hyperhidrose; tunnelzicht; hartkloppingen; loopstoornis; dysesthesie; langzaam praten; rusteloosheid; prikkelbaarheid; diarree; hyperacusis; niezen; tinnitus; perifere kou; nasofaryngitis; droge mond</p> <p><u>Niet-bepaalde frequentie</u>: Tijdelijke verhoging van de hartslag</p> <p>De volgende bijwerkingen worden dagelijks of bijna dagelijks gemeld bij mensen die ketamine als drug gebruiken, maar werden niet gemeld in onze onderzoeken: urineblaasontsteking, maagkrampen</p> <p>Patiënten die bijwerkingen ervaren, wordt aangeraden contact op te nemen met hun arts, apotheker of verpleegkundige.</p> <p>Zie paragraaf 4.8 van de SmPC voor meer informatie over de ongewenste effecten.</p>
---	--