

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Spravato 28 mg spray nasale, soluzione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni dispositivo spray nasale contiene esketamina cloridrato corrispondente a 28 mg di esketamina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Spray nasale, soluzione.

Soluzione acquosa, trasparente e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Spravato, in associazione con un SSRI o un SNRI, è indicato per adulti con disturbo depressivo maggiore resistente al trattamento, che non hanno risposto ad almeno due diversi trattamenti con antidepressivi nel corso dell'attuale episodio depressivo da moderato a severo.

Spravato, in associazione con una terapia antidepressiva orale, è indicato negli adulti con un episodio da moderato a severo di disturbo depressivo maggiore, come trattamento acuto di breve termine, per la rapida riduzione dei sintomi depressivi, che in base al giudizio clinico costituiscono una emergenza psichiatrica.

Vedere paragrafo 5.1 per la descrizione delle popolazioni studiate.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La decisione di prescrivere questo medicinale deve essere presa da uno psichiatra.

È destinato ad essere autosomministrato dal paziente sotto la diretta supervisione di un operatore sanitario.

Una sessione di trattamento prevede la somministrazione nasale e un periodo di osservazione post-somministrazione. Sia la somministrazione sia il periodo di osservazione post-somministrazione devono essere eseguiti in contesti clinici appropriati.

Valutazione prima del trattamento

Prima della somministrazione di Spravato deve essere misurata la pressione arteriosa.

Se la pressione arteriosa basale è elevata, devono essere considerati i rischi di aumenti a breve termine della pressione arteriosa e i benefici del trattamento (vedere paragrafo 4.4). Il medicinale non deve essere somministrato se un aumento della pressione arteriosa o della pressione intracranica rappresenta un rischio grave (vedere paragrafo 4.3).

I pazienti con condizioni cardiovascolari o respiratorie clinicamente significative o instabili richiedono ulteriori precauzioni. In questi pazienti, il medicinale deve essere somministrato in un ambiente in cui siano disponibili attrezzature adeguate per la rianimazione e operatori sanitari con una formazione nella rianimazione cardiopolmonare (vedere paragrafo 4.4).

Osservazione post-somministrazione

Dopo la somministrazione di Spravato, la pressione arteriosa deve essere rivalutata a circa 40 minuti e successivamente come clinicamente opportuno (vedere paragrafo 4.4).

A causa della possibilità di sedazione, dissociazione e pressione arteriosa elevata, i pazienti devono essere monitorati da un operatore sanitario fino a quando il paziente è considerato clinicamente stabile e pronto a lasciare il contesto sanitario (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

Disturbo depressivo maggiore resistente al trattamento

Le raccomandazioni sulla dose per il disturbo depressivo maggiore resistente al trattamento sono mostrate nella Tabella 1 e nella Tabella 2 (adulti di età ≥ 65 anni). Si raccomanda di proseguire nella fase di mantenimento la dose che il paziente riceve alla fine della fase di induzione. Eventuali aggiustamenti della dose devono essere effettuati in base all'efficacia e alla tollerabilità alla dose precedente. Durante la fase di mantenimento, la somministrazione deve essere personalizzata alla frequenza più bassa per mantenere la remissione/risposta.

Tabella 1: Dosaggio consigliato per Spravato in adulti di età <65 anni con disturbo depressivo maggiore resistente al trattamento

Fase di induzione	Fase di mantenimento
Settimane 1-4: Dose iniziale per il giorno 1: 56 mg Dosi successive: 56 mg o 84 mg due volte a settimana	Settimane 5-8: 56 mg o 84 mg una volta a settimana Dalla Settimana 9: 56 mg o 84 mg ogni 2 settimane oppure una volta a settimana
L'evidenza del beneficio terapeutico deve essere valutata alla fine della fase di induzione per determinare la necessità di continuare il trattamento.	La necessità di continuare il trattamento deve essere rivalutata periodicamente.

Tabella 2: Dosaggio consigliato per Spravato in adulti di età ≥ 65 anni con disturbo depressivo maggiore resistente al trattamento

Fase di induzione	Fase di mantenimento
Settimane 1-4: Dose iniziale per il giorno 1: 28 mg Dosi successive: 28 mg, 56 mg o 84 mg due volte a settimana; tutte le modifiche della dose devono essere eseguite con incrementi di 28 mg	Settimane 5-8: 28 mg, 56 mg o 84 mg una volta a settimana; tutte le modifiche della dose devono essere eseguite con incrementi di 28 mg Dalla Settimana 9: 28 mg, 56 mg o 84 mg ogni 2 settimane oppure una volta a settimana; tutte le modifiche della dose devono essere eseguite con incrementi di 28 mg
L'evidenza del beneficio terapeutico deve essere valutata alla fine della fase di induzione per determinare la necessità di continuare il trattamento.	La necessità di continuare il trattamento deve essere rivalutata periodicamente.

Una volta migliorati i sintomi depressivi, si raccomanda di continuare il trattamento per almeno 6 mesi.

Trattamento acuto di breve termine dell'emergenza psichiatrica dovuta a disturbo depressivo maggiore

La dose raccomandata nei pazienti adulti (<65 anni) è 84 mg due volte a settimana per 4 settimane. La riduzione della dose a 56 mg è consentita in base alla tollerabilità. Dopo 4 settimane di trattamento con Spravato, la terapia antidepressiva (AD) orale deve essere continuata secondo giudizio clinico.

In questi pazienti il trattamento con Spravato deve essere parte del piano generale di assistenza clinica.

Raccomandazioni in merito al consumo di cibi e liquidi prima della somministrazione

Poiché alcuni pazienti possono manifestare nausea e vomito dopo la somministrazione del medicinale, i pazienti devono essere informati della necessità di non mangiare per almeno 2 ore prima della somministrazione e non bere liquidi per almeno 30 minuti prima della somministrazione (vedere paragrafo 4.8).

Corticosteroidi per via nasale o decongestionanti nasali

I pazienti che necessitano di corticosteroidi per via nasale o decongestionanti nasali durante uno dei giorni della somministrazione devono essere informati della necessità di non assumere questi farmaci entro 1 ora prima della somministrazione.

Sessioni di trattamento saltate

I pazienti che hanno saltato una o più sessioni di trattamento durante le prime 4 settimane di trattamento, devono proseguire il proprio schema posologico corrente.

Per i pazienti con disturbo depressivo maggiore resistente al trattamento che saltano una o più sessioni di trattamento durante la fase di mantenimento e presentano un peggioramento dei sintomi depressivi, considerare, in base al giudizio clinico, di tornare allo schema posologico precedente (vedere Tabelle 1 e 2).

Popolazioni speciali

Anziani (età pari o superiore a 65 anni)

Nei pazienti anziani, la dose iniziale di Spravato per il disturbo depressivo maggiore resistente al trattamento è 28 mg di esketamina (giorno 1, dose iniziale, vedere Tabella 2 sopra). Le dosi successive devono essere aumentate con incrementi di 28 mg fino a 56 mg o 84 mg, in base all'efficacia e alla tollerabilità.

Spravato non è stato studiato in pazienti anziani come trattamento acuto di breve termine dell'emergenza psichiatrica dovuta a disturbo depressivo maggiore.

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica lieve (classe Child-Pugh A) o moderata (classe Child-Pugh B) non è necessario alcun aggiustamento della dose. Tuttavia, la dose massima di 84 mg deve essere usata con cautela nei pazienti con compromissione epatica moderata.

Spravato non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica severa (classe Child-Pugh C). L'uso in questa popolazione è sconsigliato (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale da lieve a severa non sono necessari aggiustamenti della dose. Non sono stati condotti studi su pazienti in dialisi.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Spravato nei pazienti pediatrici di età pari o inferiore a 17 anni non sono state ancora stabilite. Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Spravato in bambini di età inferiore a 7 anni.

Modo di somministrazione

Questo medicinale è solo per uso nasale. Lo spray nasale è un dispositivo monouso che rilascia un totale di 28 mg di esketamina in due erogazioni (una per ciascuna narice). Per evitare perdite del prodotto medicinale, il dispositivo non deve essere azionato prima dell'uso. Deve essere somministrato dal paziente sotto la supervisione di un operatore sanitario, usando 1 dispositivo (per una dose di 28 mg), 2 dispositivi (per una dose di 56 mg) o 3 dispositivi (per una dose di 84 mg), con una pausa di 5 minuti tra gli utilizzi di ciascun dispositivo.

Starnuti dopo la somministrazione

In caso di starnuti subito dopo la somministrazione, evitare l'uso di un dispositivo sostitutivo.

Uso della stessa narice per 2 spruzzi consecutivi

In caso di somministrazione nella stessa narice, evitare l'uso di un dispositivo sostitutivo.

L'interruzione del trattamento non richiede una riduzione graduale della dose; in base ai dati acquisiti da sperimentazioni cliniche, il rischio di sintomi da astinenza è basso.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, ketamina, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Pazienti per i quali un aumento della pressione arteriosa o della pressione intracranica rappresenta un rischio grave (vedere paragrafo 4.8):
 - pazienti con malattia vascolare aneurismatica (ivi comprese malattie intracraniche, toraciche, dell'aorta addominale o a carico delle arterie periferiche);
 - pazienti con anamnesi di emorragia intracerebrale;
 - evento cardiovascolare recente (nelle ultime 6 settimane), incluso infarto del miocardio (IM).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Suicidio/Pensieri suicidari o peggioramento clinico

L'efficacia di esketamina nella prevenzione del suicidio o nella riduzione dell'ideazione o di comportamenti suicidari non è stata dimostrata (vedere paragrafo 5.1). L'uso di esketamina non preclude la necessità di ricovero, se clinicamente giustificato, anche se i pazienti presentano un miglioramento dopo una dose iniziale di esketamina.

Una stretta supervisione dei pazienti, e in particolare di quelli ad alto rischio, deve accompagnare il trattamento, soprattutto nelle sue prime fasi e dopo eventuali variazioni della dose. I pazienti (e le persone che se ne prendono cura) devono essere avvertiti della necessità di monitorare qualsiasi peggioramento clinico, comportamento o pensiero suicidario e cambiamenti comportamentali insoliti, e di consultare immediatamente un medico qualora si manifestino tali sintomi.

La depressione è associata a un aumento del rischio di pensieri suicidari, autolesionismo e suicidio (eventi correlati al suicidio). Questo rischio persiste finché non si verifica una remissione significativa; pertanto, i pazienti devono essere monitorati scrupolosamente. In base all'esperienza clinica generale, è noto che il rischio di suicidio può aumentare nelle prime fasi della guarigione.

I pazienti con un'anamnesi di eventi correlati al suicidio o quelli che manifestano un grado significativo di ideazione suicidaria prima dell'inizio del trattamento sono noti per essere a maggior rischio di pensieri suicidari o tentativi di suicidio e devono essere monitorati accuratamente durante il trattamento.

Deficit neuropsichiatrici e motori

È stato riportato durante le sperimentazioni cliniche che esketamina causa sonnolenza, sedazione, sintomi dissociativi, disturbi della percezione, capogiri, vertigini e ansia (vedere paragrafo 4.8). Questi effetti possono compromettere l'attenzione, la capacità di giudizio e di pensiero, la velocità di reazione e le abilità motorie. Ad ogni sessione di trattamento, i pazienti devono essere monitorati sotto la supervisione di un operatore sanitario per valutare quando il paziente può essere considerato stabile in base al giudizio clinico (vedere paragrafo 4.7).

Depressione respiratoria

La depressione respiratoria può insorgere a dosi elevate a seguito di una rapida iniezione endovenosa di esketamina o ketamina se usate a scopo anestetico. Sono stati segnalati casi rari di sedazione profonda. L'uso concomitante di esketamina con depressori del sistema nervoso centrale (SNC) può aumentare il rischio di sedazione (vedere paragrafo 4.5). Durante l'uso post-marketing, sono stati osservati rari casi di depressione respiratoria. La maggior parte di questi casi è stata segnalata con l'uso concomitante di depressori del SNC e/o in pazienti con comorbidità quali obesità, ansia, malattie cardiovascolari e respiratorie. Questi eventi erano di natura transitoria e si sono risolti dopo stimolazione verbale/tattile o dopo ossigeno supplementare. È richiesto un attento monitoraggio per l'insorgenza di sedazione e depressione respiratoria.

Effetto sulla pressione arteriosa

Esketamina può causare aumenti transitori della pressione arteriosa sistolica e/o diastolica che raggiungono il picco circa 40 minuti dopo la somministrazione del prodotto medicinale e si protraggono per circa 1-2 ore (vedere paragrafo 4.8). Un sostanziale aumento della pressione arteriosa potrebbe verificarsi dopo qualsiasi sessione di trattamento. Esketamina è controindicato nei pazienti per i quali un aumento della pressione arteriosa o della pressione intracranica rappresenta un rischio grave (vedere paragrafo 4.3). Prima di prescrivere esketamina, i pazienti con altre condizioni cardiovascolari e cerebrovascolari devono essere attentamente valutati per determinare se i potenziali benefici di esketamina superano i rischi.

Nei pazienti la cui pressione arteriosa prima della somministrazione della dose è ritenuta elevata (come guida generale: >140/90 mmHg per i pazienti di età <65 anni e >150/90 mmHg per i pazienti di età ≥65 anni), è opportuno modificare lo stile di vita e/o le terapie farmacologiche per ridurre la pressione arteriosa prima di iniziare il trattamento con esketamina. Se la pressione arteriosa è elevata prima della somministrazione di esketamina, l'eventuale decisione di ritardare la terapia con esketamina deve prendere in considerazione il rapporto rischi/benefici nei singoli pazienti.

Dopo la somministrazione della dose deve essere misurata la pressione arteriosa. La pressione arteriosa deve essere misurata circa 40 minuti dopo la somministrazione della dose e, successivamente, se clinicamente giustificato fino a quando i valori non diminuiscono. Se la pressione arteriosa rimane elevata per un periodo di tempo prolungato, è necessario richiedere l'assistenza immediata di medici esperti nel trattamento della pressione arteriosa. I pazienti che manifestano sintomi di una crisi ipertensiva devono essere inviati immediatamente alla terapia d'urgenza.

Pazienti con patologie cardiovascolari o respiratorie clinicamente significative o instabili

Iniziare il trattamento con esketamina in pazienti con patologie cardiovascolari o respiratorie clinicamente significative o instabili solo se il beneficio supera il rischio. In questi pazienti, esketamina deve essere somministrato in un ambiente in cui siano disponibili attrezzature adeguate per la rianimazione e operatori sanitari con una formazione nella rianimazione cardiopolmonare.

Esempi di condizioni che devono essere valutate includono, ma non sono limitate a:

- insufficienza polmonare significativa, inclusa BPCO;
- apnea notturna con obesità patologica (BMI ≥ 35);
- pazienti con bradi- o tachiaritmie non controllate che portano a instabilità emodinamica;
- pazienti con una storia di infarto miocardico. Questi pazienti devono essere clinicamente stabili e privi di sintomi cardiaci prima della somministrazione;
- cardiopatia valvolare emodinamicamente significativa o insufficienza cardiaca (NYHA Classe III-IV).

Abuso, dipendenza, astinenza da farmaci

Gli individui con un'anamnesi di abuso o dipendenza da farmaci possono essere a maggior rischio di abuso e uso improprio di esketamina. Prima di prescrivere esketamina, deve essere valutato per ciascun paziente il rischio di abuso o uso improprio e i pazienti che ricevono esketamina devono essere monitorati per lo sviluppo di questi comportamenti o disturbi di abuso o uso improprio, compreso il comportamento di ricerca compulsiva di sostanze, durante la terapia.

Casi di dipendenza e tolleranza sono stati riportati con l'uso prolungato di ketamina. Gli individui dipendenti da ketamina hanno riportato sintomi di astinenza caratterizzati da smanie, ansia, tremore, sudorazione e palpitazioni una volta interrotto l'uso di ketamina.

Ketamina, miscela racemica di arketamina ed esketamina, è un medicinale per il quale sono stati segnalati casi di abuso. Il potenziale di abuso, uso improprio e diversione di esketamina è minimizzato dal fatto che la somministrazione ha luogo sotto la supervisione di un operatore sanitario. Spravato contiene esketamina e può essere soggetto ad abuso e diversione.

Altre popolazioni a rischio

Spravato deve essere usato con cautela nei pazienti con le seguenti condizioni. Questi pazienti devono essere attentamente valutati prima di prescrivere Spravato e il trattamento può essere avviato solo se i benefici superano il rischio:

- presenza o anamnesi di psicosi;
- presenza o anamnesi di mania o disturbo bipolare;
- ipertiroidismo che non è stato trattato adeguatamente;
- anamnesi di lesione cerebrale, encefalopatia ipertensiva, terapia intratecale con shunt ventricolari o qualsiasi altra condizione associata a un aumento della pressione intracranica.

Anziani (età ≥ 65 anni)

I pazienti anziani trattati con Spravato possono avere un rischio maggiore di cadute una volta mobilizzati, pertanto questi pazienti devono essere attentamente monitorati.

Compromissione epatica severa

A causa del previsto aumento dell'esposizione e della mancanza di esperienza clinica, Spravato è sconsigliato nei pazienti con compromissione epatica di Classe Child-Pugh C (severa).

Casi di epatotossicità sono stati riportati a seguito dell'uso cronico di ketamina, pertanto non è possibile escludere il potenziale di tale effetto a causa dell'uso a lungo termine di Spravato. In uno studio clinico a lungo termine con pazienti trattati per una durata totale media di esposizione di 42,9 mesi (fino a 79 mesi), non è stata osservata alcuna evidenza di epatotossicità.

Sintomi del tratto urinario

Sintomi del tratto urinario e della vescica sono stati riportati con l'uso di Spravato (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda di monitorare i sintomi del tratto urinario e della vescica durante il trattamento e di rivolgersi a un operatore sanitario appropriato quando i sintomi persistono.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'uso concomitante di Spravato con depressori del sistema nervoso centrale (SNC) (ad es., benzodiazepine, oppioidi, alcool) può aumentare la sedazione, che pertanto deve essere attentamente monitorata.

La pressione arteriosa deve essere attentamente monitorata se Spravato viene usato in concomitanza con psicostimolanti (ad es., anfetamine, metilfenidato, modafinil, armodafinil) o altri medicinali che possono aumentare la pressione arteriosa (ad es., derivati della xantina, ergometrina, ormoni tiroidei, vasopressina o inibitori delle monoamino ossidasi [IMAO], come tranilcipromina, selegilina, fenelzina).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Spravato non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usino misure contraccettive.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di esketamina in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato che ketamina, la miscela racemica di arketamina ed esketamina, induce neurotossicità nei feti in via di sviluppo (vedere paragrafo 5.3). Un rischio simile con esketamina non può essere escluso.

Se una donna rimane incinta durante il trattamento con Spravato, il trattamento deve essere interrotto e la paziente deve ricevere consulenza sul rischio potenziale per il feto e le opzioni cliniche/terapeutiche non appena possibile.

Allattamento

Non è noto se esketamina sia escreta nel latte umano. Dati disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di esketamina nel latte. Il rischio per i lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con Spravato tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Studi sugli animali hanno dimostrato che la fertilità e le capacità riproduttive non sono state influenzate negativamente da esketamina.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Spravato compromette la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Negli studi clinici è stato riportato che Spravato causa sonnolenza, sedazione, sintomi dissociativi, disturbi della percezione, capogiri, vertigini e ansia (vedere paragrafo 4.8). Prima di somministrare Spravato, i pazienti devono essere istruiti a non intraprendere attività potenzialmente rischiose che richiedono la massima lucidità mentale e coordinazione motoria, come guidare un veicolo o azionare macchinari, fino al giorno successivo dopo un sonno riposante (vedere paragrafo 4.4).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente osservate nei pazienti trattati con Spravato sono state capogiro (31%), dissociazione (27%), nausea (27%), cefalea (23%), sonnolenza (18%), disgeusia (18%), vertigine (16%), ipoestesia (11%), vomito (11%) e pressione arteriosa aumentata (10%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse segnalate con esketamina sono elencate nella Tabella 3. Nell'ambito delle classificazioni per sistemi e organi designate, le reazioni avverse sono elencate sotto le voci relative alla frequenza in base alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), molto rara ($< 1/10\,000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 3: Lista delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse da farmaci			
	Frequenza			
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Disturbi psichiatrici	dissociazione	ansia, euforia, stato confusionale, derealizzazione, irritabilità, allucinazione inclusa allucinazione visiva, agitazione, illusione, attacco di panico, percezione del tempo alterata	ritardo psicomotorio, sofferenza affettiva, umore disforico	
Patologie del sistema nervoso	Capogiro, cefalea, sonnolenza, disgeusia, ipoestesia	parestesia, sedazione, tremore, compromissione mentale, letargia, disartria, alterazione dell'attenzione	nistagmo, iperattività psicomotoria	crisi epilettica
Patologie dell'occhio		visione offuscata		
Patologie dell'orecchio e del labirinto	vertigine	tinnito, iperacusia		
Patologie cardiache		tachicardia	bradicardia	
Patologie vascolari		ipertensione	ipotensione	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		fastidio nasale, irritazione della gola, dolore orofaringeo, secchezza nasale, compreso croste nel naso, prurito nasale		depressione respiratoria
Patologie gastrointestinali	nausea, vomito	ipoestesia orale, bocca secca	ipersecrezione salivare	

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		iperidrosi	sudore freddo	
Patologie renali e urinarie		Pollachiuria, disuria, urgenza della minzione		
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		sensazione di anormalità, sensazione di ebbrezza, astenia, pianto, percezione di alterazione della temperatura corporea	disturbo dell'andatura	
Esami diagnostici	pressione arteriosa aumentata			

Sicurezza a lungo termine

La sicurezza a lungo termine è stata valutata in uno studio di estensione in aperto di Fase 3, multicentrico (TRD3008) in 1 148 pazienti adulti con disturbo depressivo maggiore resistente al trattamento che rappresentano 3 777 anni-paziente di esposizione. I pazienti sono stati trattati con esketamina per una durata totale media di esposizione di 42,9 mesi (fino a 79 mesi) con il 63% e il 28% dei pazienti che hanno ricevuto il trattamento rispettivamente per almeno 3 anni e 5 anni. Il profilo di sicurezza di esketamina è risultato coerente con il profilo di sicurezza noto osservato negli studi clinici registrativi. Non sono stati identificati nuovi problemi di sicurezza.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Dissociazione

La dissociazione (27%) è stata uno degli effetti psicologici più comuni di esketamina. Altri termini correlati hanno incluso derealizzazione (2,2%), depersonalizzazione (2,2%), illusioni (1,3%) e distorsione del tempo (1,2%). Queste reazioni avverse sono state riportate come transitorie e auto-limitanti e si sono verificate il giorno della somministrazione. La dissociazione è stata riportata come d'intensità severa a un'incidenza inferiore al 4% nei vari studi. I sintomi della dissociazione generalmente si sono risolti entro 1,5 ore dopo la somministrazione della dose e l'intensità tendeva a diminuire nel tempo con trattamenti ripetuti.

Sedazione/sonnolenza/depressione respiratoria

Negli studi clinici, le reazioni avverse di sedazione (9,3%) e sonnolenza (18,2%) sono state di severità prevalentemente lieve o moderata, si sono verificate nel giorno della somministrazione e si sono risolte spontaneamente il giorno stesso. Gli effetti sedativi solitamente si sono risolti entro 1,5 ore dopo la somministrazione della dose. La frequenza di sonnolenza era relativamente stabile nel tempo durante il trattamento a lungo termine. Nei casi di sedazione, non sono stati riscontrati sintomi di sofferenza respiratoria e i parametri emodinamici (compresi segni vitali e saturazione di ossigeno) sono rimasti entro i valori normali. Durante l'uso post-marketing sono stati osservati rari casi di depressione respiratoria (vedere paragrafo 4.4).

Variazioni nella pressione arteriosa

Nelle sperimentazioni cliniche sul disturbo depressivo maggiore resistente al trattamento, gli incrementi della pressione arteriosa sistolica e diastolica (PAS e PAD) erano pari a circa 7-9 mmHg nella PAS e 4-6 mmHg nella PAD a 40 minuti post-dose e 2-5 mmHg nella PAS e 1-3 mmHg nella PAD a 1,5 ore post-dose nei pazienti trattati con Spravato più antidepressivi per via orale (vedere paragrafo 4.4). Nei pazienti trattati con esketamina più un antidepressivo orale, la frequenza degli innalzamenti della pressione arteriosa significativamente anomali era compresa tra l'8% (<65 anni) e il

17% (≥ 65 anni) per la PAS (aumento ≥ 40 mmHg) e tra il 13% (< 65 anni) e il 14% (≥ 65 anni) per la PAD (aumento ≥ 25 mmHg). L'incidenza di innalzamento della PAS (≥ 180 mmHg) è stato del 3% e quello della PAD (≥ 110 mmHg) del 4%.

Deficit cognitivi e della memoria

Casi di compromissione cognitiva e della memoria sono stati segnalati con l'uso a lungo termine o l'abuso di ketamina. Questi effetti non sono aumentati nel tempo e sono risultati reversibili dopo l'interruzione di ketamina. Nelle sperimentazioni cliniche a lungo termine, compreso uno studio clinico con pazienti trattati per una durata totale media di esposizione di 42,9 mesi (fino a 79 mesi), l'effetto di esketamina spray nasale sulla funzione cognitiva è stato valutato nel tempo e le prestazioni sono rimaste stabili.

Sintomi a livello del tratto urinario

Casi di cistite interstiziale sono stati segnalati con l'uso giornaliero e a lungo termine di ketamina ad alte dosi. Negli studi clinici con esketamina, non sono stati riscontrati casi di cistite interstiziale; tuttavia, nei pazienti trattati con esketamina è stata osservata una maggiore incidenza di sintomi a livello del tratto urinario inferiore (pollachiuria, disuria, urgenza urinaria, nicturia e cistite) rispetto ai pazienti trattati con placebo. In uno studio clinico a lungo termine con pazienti trattati per una durata totale media di esposizione di 42,9 mesi (fino a 79 mesi), non è stato osservato alcun caso di cistite interstiziale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Il rischio di sovradosaggio di Spravato da parte del paziente è ridotto al minimo grazie alla progettazione del prodotto e al fatto che la somministrazione viene eseguita sotto la supervisione di un operatore sanitario (vedere paragrafo 4.2).

Sintomi

La dose singola massima di esketamina spray nasale testata in volontari sani è stata 112 mg, che non ha mostrato evidenza di tossicità e/o esiti clinici avversi. Tuttavia, rispetto all'intervallo di dosi consigliato, la dose di esketamina spray nasale da 112 mg è stata associata a più alte percentuali di reazioni avverse, tra cui capogiro, iperidrosi, sonnolenza, ipoestesia, sensazione di anormalità, nausea e vomito.

Sintomi potenzialmente pericolosi per la vita sono prevedibili sulla base dell'esperienza con ketamina somministrata a una dose 25 volte superiore alla normale dose anestetica. I sintomi clinici sono descritti come convulsioni, aritmie cardiache e arresto respiratorio. È improbabile che si possa somministrare una dose sovra-terapeutica comparabile di esketamina attraverso la via intranasale.

Gestione

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio da esketamina. In caso di sovradosaggio, deve essere presa in considerazione la possibilità del coinvolgimento di più medicinali. La gestione del sovradosaggio di Spravato deve prevedere il trattamento dei sintomi clinici e il relativo monitoraggio. Il paziente deve continuare ad essere accuratamente sorvegliato e monitorato fino alla guarigione.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Psicoanalitici; Altri antidepressivi, codice ATC: N06AX27.

Meccanismo d'azione

Esketamina è l'enantiomero S di ketamina racemica. Si tratta di un antagonista non selettivo e non competitivo del recettore *N*-metil-*D*-aspartato (NMDA), un recettore ionotropico glutammatergico. Attraverso l'antagonismo del recettore NMDA, esketamina produce un aumento transitorio nel rilascio di glutammato, con conseguente aumento della stimolazione del recettore dell'acido α -amino-3-idrossi-5-metil-4-isoxazolepropionico (AMPA) e successivi aumenti del segnale neurotrofico, che possono contribuire al ripristino della funzione sinaptica nelle regioni cerebrali coinvolte nella regolazione di umore e comportamento emotivo. Il ripristino della neurotrasmissione dopaminergica nelle regioni cerebrali coinvolte nel meccanismo di ricompensa e motivazione e la ridotta stimolazione di regioni cerebrali coinvolte nell'anedonia potrebbero contribuire alla risposta rapida.

Effetti farmacodinamici

Potenziale di abuso

In uno studio del potenziale di abuso condotto su soggetti poli-abusatori di sostanze stupefacenti (n = 41), dosi singole di esketamina spray nasale (84 mg e 112 mg) e di farmaco di controllo positivo ketamina per via endovenosa (0,5 mg/kg mediante infusione della durata di 40 minuti) hanno prodotto punteggi significativamente maggiori rispetto al placebo sulle valutazioni soggettive di "gradimento del farmaco" e su altre misure di effetti soggettivi del farmaco.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di esketamina spray nasale sono state valutate in cinque studi clinici di fase 3 (TRD3001, TRD3002, TRD3003, TRD3004 e TRD3005) in pazienti adulti (da 18 a 86 anni di età) con depressione maggiore resistente al trattamento (TRD) che hanno soddisfatto i criteri DSM-5 per il disturbo depressivo maggiore e che non abbiano risposto al trattamento con almeno due antidepressivi (AD) orali, con dose e durata adeguate, nel corso dell'attuale episodio depressivo maggiore. Sono stati arruolati 1 833 pazienti adulti, 1 601 dei quali sono stati esposti a esketamina. Inoltre, 202 pazienti sono stati randomizzati (122 pazienti hanno ricevuto esketamina) nello studio di fase 2 TRD2005 in Giappone, 252 pazienti sono stati randomizzati (126 pazienti hanno ricevuto esketamina) nello studio di fase 3 TRD3006 principalmente in Cina e 676 pazienti sono stati randomizzati (334 pazienti hanno ricevuto esketamina) nello studio di fase 3 TRD3013.

L'efficacia e la sicurezza di esketamina spray nasale sono state valutate in due studi clinici di fase 3 in pazienti adulti (da 18 a 64 anni di età) con un episodio da moderato a severo di MDD (punteggio MADRS totale >28) che hanno risposto affermativamente alle domande B3 della Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) ("Pensa [anche momentaneamente] di farsi del male o lesionarsi o ferirsi: intenzionalmente o con la consapevolezza che potrebbe morire; o pensa al suicidio [cioè, ad uccidersi?]") e B10 ("Ha pensato di mettere in atto pensieri suicidari nelle ultime 24 ore?"). Sono stati reclutati 456 pazienti adulti, di cui 227 sono stati trattati con Spravato.

Studi a breve termine nella depressione resistente al trattamento

Esketamina è stato valutato in tre studi di fase 3 a breve termine (4 settimane), randomizzati, in doppio cieco, con controllo attivo, condotti in pazienti con TRD. Gli studi TRANSFORM-1 (TRD3001) e TRANSFORM-2 (TRD3002) sono stati condotti in adulti (età da 18 a <65 anni), mentre lo studio TRANSFORM-3 (TRD3005) è stato condotto in adulti di età ≥ 65 anni. I pazienti negli studi TRD3001 e TRD3002 hanno iniziato il trattamento con esketamina 56 mg più un AD orale giornaliero iniziato *ex novo* o un AD orale giornaliero iniziato *ex novo* più placebo spray nasale il giorno 1. Le dosi di

esketamina sono state quindi mantenute a 56 mg o titolate a 84 mg o al corrispondente placebo spray nasale somministrate due volte a settimana durante una fase di induzione in doppio cieco di 4 settimane. Le dosi di esketamina da 56 mg o 84 mg erano fisse nello studio TRD3001 e flessibili nello studio TRD3002. Nello studio TRD3005, i pazienti (età ≥ 65 anni) hanno iniziato il trattamento con esketamina 28 mg più un AD orale giornaliero iniziato *ex novo* o un AD orale giornaliero iniziato *ex novo* più placebo spray nasale (giorno 1). Le dosi di esketamina sono state titolate a 56 mg o 84 mg o al corrispondente placebo spray nasale somministrate due volte a settimana durante una fase di induzione in doppio cieco di 4 settimane. Negli studi a dose flessibile, TRD3002 e TRD3005, la dose di esketamina è stata aumentata in base al giudizio clinico e poteva essere ridotta in base alla tollerabilità. Il giorno 1, in tutti gli studi è stato avviato il trattamento in aperto con un AD orale iniziato *ex novo* (inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina [SNRI]: duloxetina, venlafaxina a rilascio prolungato; inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina [SSRI]: escitalopram, sertralina). L'AD orale iniziato *ex novo* è stato scelto dallo sperimentatore in base alla precedente anamnesi terapeutica del paziente. In tutti gli studi a breve termine, l'endpoint di efficacia primario era la variazione nel punteggio totale della Scala di valutazione della depressione formulata da Montgomery-Åsberg (MADRS) dal basale al giorno 28. Le caratteristiche demografiche e della malattia al basale dei pazienti inclusi negli studi TRD3002, TRD3001 e TRD3005 sono presentate nella Tabella 4.

Tabella 4: Caratteristiche demografiche basali per TRD3002, TRD3001 e TRD3005 (serie di analisi complete)

	Studio TRD3002 (N = 223)	Studio TRD3001 (N = 342)	Studio TRD3005 (N = 137)
Età, anni			
Mediana (intervallo)	47,0 (19; 64)	47,0 (18; 64)	69,0 (65; 86)
Sesso, n (%)			
Maschile	85 (38,1%)	101 (29,5%)	52 (38,0%)
Femminile	138 (61,9%)	241 (70,5%)	85 (62,0%)
Etnia, n (%)			
Bianca	208 (93,3%)	262 (76,6%)	130 (94,9%)
Nera o Afro-Americana	11 (4,9%)	19 (5,6%)	--
Precedente uso di antidepressivi per via orale senza alcuna risposta (ovvero, fallimento della terapia antidepressiva)			
Numero di antidepressivi specifici, n (%)			
2	136 (61,0%)	167 (48,8%)	68 (49,6%)
3 o più	82 (36,8%)	167 (48,8%)	58 (42,3%)
Antidepressivo orale iniziato <i>ex novo</i> avviato alla randomizzazione, n (%)			
SNRI	152 (68,2%)	196 (57,3%)	61 (44,5%)
SSRI	71 (31,8%)	146 (42,7%)	76 (55,5%)
Ritiro dallo studio (per qualsiasi motivo), n/N (%)	30/227 (13,2%)	31/346 (9,0%)	16/138 (11,6%)

Nello studio a dose flessibile TRD3002, il giorno 28, il 67% dei pazienti randomizzati a esketamina era in terapia con una dose di 84 mg. Nello studio TRD3002, il trattamento con esketamina più un AD orale iniziato *ex novo* ha dimostrato una superiorità clinicamente e statisticamente significativa rispetto a un AD orale iniziato *ex novo* (SNRI: duloxetina, venlafaxina a rilascio prolungato; SSRI: escitalopram, sertralina) più placebo spray nasale (Tabella 5) e la riduzione dei sintomi è stata osservata già a 24 ore post-dose.

Nello studio TRD3001, è stato osservato un effetto terapeutico clinicamente significativo nella variazione dei punteggi MADRS totali rispetto al basale alla fine della fase di induzione di 4 settimane a favore di esketamina più AD orale iniziato *ex novo* rispetto a un AD orale iniziato *ex novo* (SNRI: duloxetina, venlafaxina a rilascio prolungato; SSRI: escitalopram, sertralina) più placebo spray nasale (Tabella 5). Nello studio TRD3001, l'effetto del trattamento per il gruppo con esketamina 84 mg più un AD orale rispetto al gruppo con un AD orale più placebo non è risultato statisticamente significativo.

Nello studio TRD3005, al giorno 28, il 64% dei pazienti randomizzati a esketamina era in terapia con una dose di 84 mg, il 25% con una dose di 56 mg e il 10% con una dose di 28 mg. Nello studio TRD3005, è stato osservato un effetto terapeutico clinicamente significativo, ma non statisticamente significativo nella variazione dei punteggi MADRS totali rispetto al basale alla fine della fase di induzione di 4 settimane a favore di esketamina più AD orale iniziato *ex novo* rispetto a un AD orale iniziato *ex novo* (SNRI: duloxetina, venlafaxina a rilascio prolungato; SSRI: escitalopram, sertralina) più placebo spray nasale (Tabella 5). Le analisi di sottogruppo suggeriscono un'efficacia limitata nella popolazione di età superiore a 75 anni.

Tabella 5: Risultati di efficacia primaria per la variazione del punteggio MADRS totale nelle sperimentazioni cliniche di 4 settimane (ANCOVA BOCF*)

Studio n.	Gruppo di trattamento [§]	Numero di pazienti	Punteggio medio al basale (DS)	Variazione media LS dal basale alla fine della settimana 4 (ES)	Differenza media LS (IC al 95%) [†]
TRD3001	Spravato 56 mg + AD orale	115	37,4 (4,8)	-18,9 (1,3)	-4,3 (-7,8; -0,8) [#]
	Spravato 84 mg + AD orale	114	37,8 (5,6)	-16,2 (1,3)	-1,2 (-4,7; 2,3) [#]
	AD orale + placebo spray nasale	113	37,5 (6,2)	-14,7,2 (1,3)	
TRD3002	Spravato (56 mg o 84 mg) + AD orale	114	37,0 (5,7)	-17,7 (1,3)	-3,5 (-6,7; -0,3) [‡]
	AD orale + placebo spray nasale	109	37,3 (5,7)	-14,3 (1,)	
TRD3005 (≥65 anni)	Spravato (28 mg, 56 mg o 84 mg) + AD orale	72	35,5 (5,9)	-10,1 (1,7)	-2,9 (-6,5; 0,6) [#]
	AD orale + placebo spray nasale	65	34,8 (6,4)	-6,8 (1,7)	

DS = deviazione standard; ES = errore standard; IC = intervallo di confidenza; Media LS = media dei minimi quadrati; AD = antidepressivo

* Analisi ANCOVA tramite osservazione basale portata a termine, il che significa che per un paziente che sospende il trattamento si presuppone che il livello di depressione torni al livello basale (cioè il livello di depressione corrisponde a quello precedente l'inizio del trattamento)

§ Esketamina o placebo somministrato per via nasale; AD orale = un AD iniziato *ex novo* (SNRI: duloxetina, venlafaxina a rilascio prolungato; SSRI: escitalopram, sertralina)

† Differenza (Spravato + AD orale meno AD orale + placebo spray nasale) nella variazione media dei minimi quadrati rispetto al basale

‡ Gruppo di trattamento che a livello statistico era significativamente superiore rispetto ad orale + placebo spray nasale

Stima imparziale della mediana (ovvero, combinazione ponderata delle medie LS della differenza rispetto ad orale + placebo spray nasale) e intervallo di confidenza al 95% flessibile

Percentuali di risposta e di remissione

La risposta è stata definita come una riduzione $\geq 50\%$ del punteggio MADRS totale rispetto al basale della fase di induzione. In base alla riduzione del punteggio MADRS totale rispetto al basale, la percentuale di pazienti negli studi TRD3001, TRD3002 e TRD3005 che hanno dimostrato risposta al trattamento con esketamina più AD orale era maggiore rispetto a quella di pazienti trattati con AD orale più placebo spray nasale per tutta la fase di induzione in doppio cieco di 4 settimane (Tabella 6).

La remissione era definita come un punteggio MADRS totale ≤ 12 . In tutti e tre gli studi, una percentuale maggiore di pazienti trattati con esketamina più AD orale era in remissione al termine della fase di induzione in doppio cieco di 4 settimane rispetto ad orale più placebo spray nasale (Tabella 6).

Tabella 6: Percentuali di risposta e di remissione nelle sperimentazioni cliniche di 4 settimane in base ai dati relativi alla BOCF*

Studio n.	Gruppo di trattamento [§]	Numero di pazienti (%)					
		Frequenza di risposta [†]					Frequenza di remissione [‡]
		24 ore	Settimana a 1	Settimana a 2	Settimana a 3	Settimana a 4	Settimana 4
TRD3001	Spravato 56 mg + AD orale	20 (17,4%)	21 (18,3%)	29 (25,2%)	52 (45,2%)	61 (53,0%)	40 (34,8%)
	Spravato 84 mg + AD orale	17 (14,9%) [#]	16 (14,0%)	25 (21,9%)	33 (28,9%)	52 (45,6%)	38 (33,3%)
	AD orale + placebo spray nasale	8 (7,1%)	5 (4,4%)	15 (13,3%)	25 (22,1%)	42 (37,2%)	33 (29,2%)
TRD3002	Spravato 56 mg o 84 mg + AD orale	18 (15,8%)	15 (13,2%)	29 (25,4%)	54 (47,4%)	70 (61,4%)	53 (46,5%)
	AD orale + placebo spray nasale	11 (10,1%)	13 (11,9%)	23 (21,1%)	35 (32,1%)	52 (47,7%)	31 (28,4%)
TRD3005 (≥ 65 anni)	Spravato 28 mg, 56 mg o 84 mg + AD orale	ND	4 (5,6%)	4 (5,6%)	9 (12,5%)	17 (23,6%)	11 (15,3%)
	AD orale + placebo spray nasale	ND	3 (4,6%)	8 (12,3%)	8 (12,3%)	8 (12,3%)	4 (6,2%)

AD = antidepressivo; ND = non disponibile

* Osservazione basale portata a termine, il che significa che per un paziente che sospende il trattamento si presuppone che il livello di depressione torni al livello basale (cioè il livello di depressione corrisponde a quello precedente l'inizio del trattamento)

§ Spravato o placebo somministrato per via nasale; AD orale = un AD iniziato *ex novo* (SNRI: duloxetina, venlafaxina a rilascio prolungato; SSRI: escitalopram, sertralina)

† La risposta era definita come una riduzione $\geq 50\%$ del punteggio MADRS totale rispetto al basale

‡ La remissione era definita come un punteggio MADRS totale ≤ 12

La prima dose è stata Spravato 56 mg + AD orale

Studi a lungo termine sulla depressione resistente al trattamento

Studio di prevenzione delle ricadute

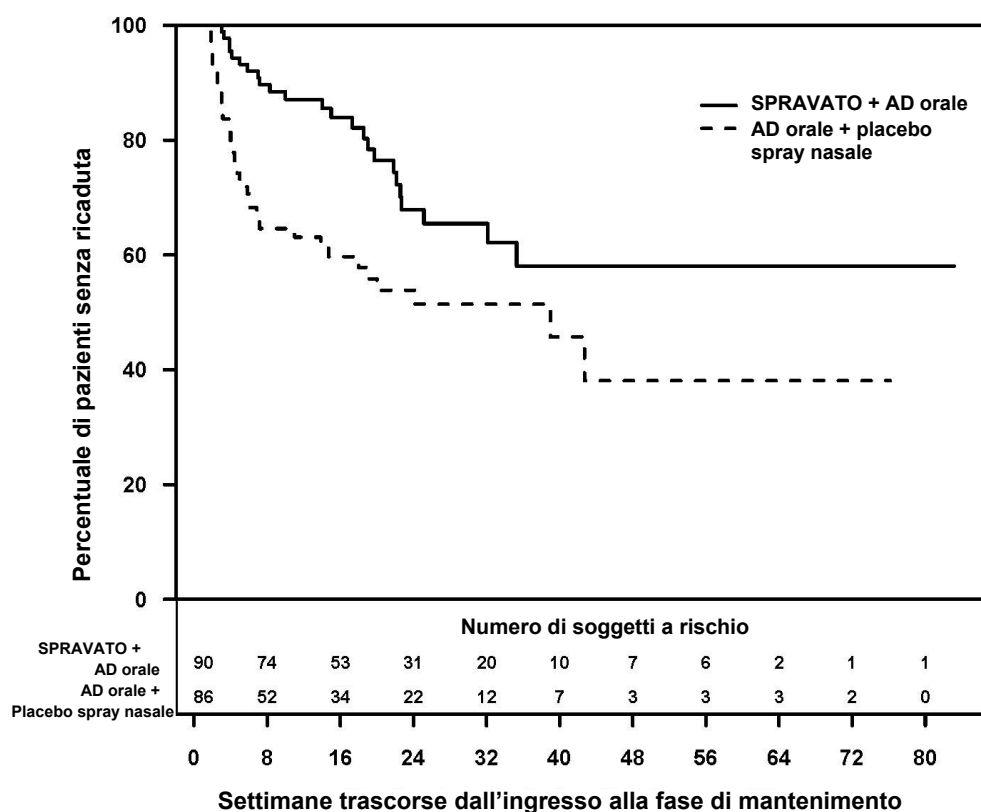
Il mantenimento dell'efficacia antidepressiva è stato dimostrato in uno studio di prevenzione delle ricadute. SUSTAIN-1 (TRD3003) era uno studio a lungo termine randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, con controllo attivo, multicentrico, di prevenzione delle ricadute. La misura di esito primaria, ovvero la prevenzione della ricaduta depressiva, è stata misurata come tempo intercorso fino alla ricaduta. Complessivamente, sono stati arruolati un totale di 705 pazienti: 437 arruolati direttamente, 150 trasferiti dallo studio TRD3001 e 118 trasferiti dallo studio TRD3002. I pazienti arruolati direttamente sono stati trattati con esketamina (56 mg o 84 mg due volte a settimana) più AD orale in una fase di induzione in aperto di 4 settimane. Alla fine della fase di induzione in aperto, il 52% dei pazienti era in remissione (punteggio MADRS totale ≤ 12) e il 66% era costituito da pazienti rispondenti (miglioramento $\geq 50\%$ del punteggio MADRS totale). I pazienti rispondenti (455) hanno continuato a ricevere il trattamento con esketamina più AD orale in una fase di ottimizzazione

della durata di 12 settimane. Dopo la fase di induzione, i pazienti hanno ricevuto esketamina una volta a settimana per 4 settimane e, a partire dalla settimana 8, è stato impiegato un algoritmo (in base al punteggio MADRS) per determinare la frequenza di somministrazione; i pazienti in remissione (ovvero, punteggio MADRS totale ≤ 12) hanno ricevuto il trattamento a settimane alterne; tuttavia, se il punteggio MADRS totale aumentava fino a >12 , la frequenza veniva aumentata a una somministrazione settimanale per le successive 4 settimane con l'obiettivo di mantenere il paziente alla frequenza di somministrazione più bassa per mantenere la risposta/remissione. Alla fine delle 16 settimane del periodo di trattamento, i pazienti in remissione stabile ($n = 176$) o risposta stabile ($n = 121$) sono stati randomizzati a continuare il trattamento con esketamina o interromperlo e passare al placebo spray nasale. La remissione stabile era definita come un punteggio MADRS totale ≤ 12 in almeno 3 delle 4 settimane della fase di ottimizzazione e la risposta stabile era definita come una riduzione $\geq 50\%$ del punteggio MADRS totale rispetto al basale per le ultime 2 settimane della fase di ottimizzazione, ma in assenza di remissione stabile.

Remissione stabile

I pazienti in remissione stabile che hanno continuato il trattamento con esketamina più AD orale presentavano un tempo alla ricaduta dei sintomi depressivi che, dal punto di vista statistico, era significativamente più lungo di quanto osservato nei pazienti in terapia con un AD orale iniziato *ex novo* (SNRI: duloxetina, venlafaxina a rilascio prolungato; SSRI: escitalopram, sertralina) più placebo spray nasale (Figura 1). La ricaduta era definita come un punteggio MADRS totale ≥ 22 per 2 settimane consecutive o il ricovero per un peggioramento della depressione o qualsiasi altro evento clinicamente rilevante indicativo di ricaduta. La mediana del tempo alla ricaduta per il gruppo in terapia con un AD orale iniziato *ex novo* (SNRI: duloxetina, venlafaxina a rilascio prolungato; SSRI: escitalopram, sertralina) più placebo spray nasale era di 273 giorni, mentre per esketamina più AD orale non è stato possibile stimare la mediana in quanto questo gruppo non ha mai raggiunto il 50% di ricadute.

Figura 1: Tempo alla ricaduta nei pazienti in remissione stabile nello studio TRD3003 (serie di analisi completa)

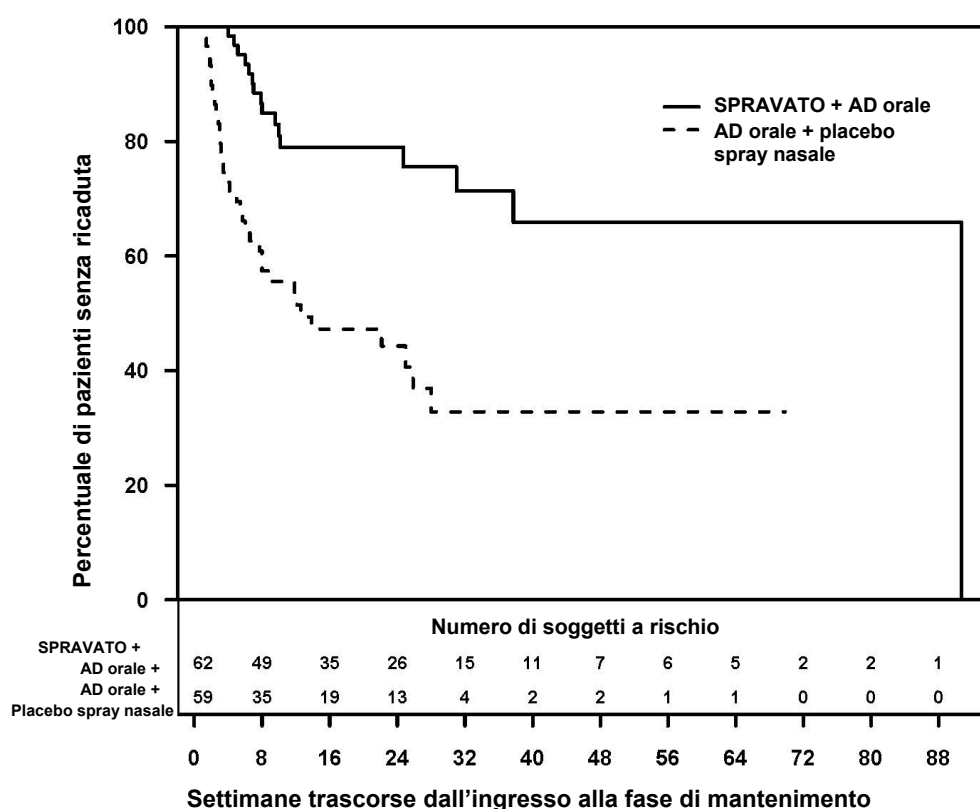


Per i pazienti in remissione stabile, la frequenza di ricadute basata sulle stime di Kaplan-Meier durante il periodo di follow-up in doppio cieco di 12 e 24 settimane era 13% e 32% per esketamina e 37% e 46% per placebo spray nasale, rispettivamente.

Risposta stabile

I risultati di efficacia erano coerenti anche per i pazienti in risposta stabile che hanno continuato il trattamento con esketamina più AD orale; i pazienti presentavano un tempo alla ricaduta dei sintomi depressivi che, dal punto di vista statistico, era significativamente più lungo di quanto osservato nei pazienti in terapia con un AD orale iniziato *ex novo* (SNRI: duloxetina, venlafaxina a rilascio prolungato; SSRI: escitalopram, sertralina) più placebo spray nasale (Figura 2). La mediana del tempo alla ricaduta per il gruppo trattato con un AD orale iniziato *ex novo* (SNRI: duloxetina, venlafaxina a rilascio prolungato; SSRI: escitalopram, sertralina) più placebo spray nasale (88 giorni) era più breve di quanto osservato nel gruppo trattato con esketamina più AD orale (635 giorni).

Figura 2: Tempo alla ricaduta nei pazienti in risposta stabile nello studio TRD3003 (serie di analisi completa)



Per i pazienti in risposta stabile, la percentuale di recidive basata sulle stime di Kaplan-Meier durante il periodo di follow-up in doppio cieco di 12 e 24 settimane era 21% e 21% per esketamina e 47% e 56% per placebo spray nasale, rispettivamente.

L'arruolamento nello studio TRD3003 è stato distribuito nell'arco di circa 2 anni. La fase di mantenimento è stata di durata variabile ed è proseguita fino a quando il singolo paziente ha manifestato una ricaduta dei sintomi depressivi o si è ritirato per qualsiasi altro motivo, oppure fino all'interruzione dello studio essendo stato raggiunto il numero richiesto di eventi di ricaduta. Il numero di esposizioni è stato influenzato dall'interruzione dello studio una volta raggiunto il numero di ricadute prestabilito in base all'analisi ad interim. Dopo le prime 16 settimane di trattamento con esketamina più AD orale, la durata mediana dell'esposizione a esketamina nella fase di mantenimento era di 4,2 mesi (intervallo: da 1 giorno a 21,2 mesi) nei pazienti trattati con Spravato (remissione stabile e risposta stabile). In questo studio, il 31,6% dei pazienti ha ricevuto esketamina per oltre 6 mesi e il 7,9% dei pazienti ha ricevuto esketamina per più di 1 anno nella fase di mantenimento.

Frequenza di somministrazione

La frequenza di somministrazione usata per la maggior parte del tempo durante la fase di mantenimento è mostrata nella Tabella 7. Dei pazienti randomizzati a Spravato, il 60% ha ricevuto una dose di 84 mg e il 40% una dose di 56 mg.

Tabella 7: Frequenza di somministrazione utilizzata per la maggior parte del tempo durante la fase di mantenimento (studio TRD3003)

	Remissione stabile		Soggetti con risposta stabile	
	Spravato + AD orale (N = 90)	AD orale + placebo spray nasale (N = 86)	Spravato + AD orale (N = 62)	AD orale + placebo spray nasale (N = 59)
Frequenza di somministrazione più usata				
Una volta a settimana	21 (23,3%)	27 (31,4%)	34 (54,8%)	36 (61,0%)
Ogni due settimane	62 (68,9%)	48 (55,8%)	21 (33,9%)	19 (32,2%)
Una volta a settimana o ogni due settimane	7 (7,8%)	11 (12,8%)	7 (11,3%)	4 (6,8%)

Studio TRD3013 (ESCAPE-TRD)

L'efficacia di Spravato è stata valutata in uno studio randomizzato a lungo termine, in aperto, con esaminatore in cieco, con controllo attivo (TRD3013), in cui esketamina è stato confrontato con quetiapina a rilascio prolungato (XR) in 676 pazienti adulti (18-74 anni) con TRD che hanno continuato a prendere l'attuale AD orale (un SSRI o un SNRI). I pazienti hanno ricevuto il trattamento con esketamina a dose flessibile (28, 56 o 84 mg) o quetiapina XR, in linea con le raccomandazioni sulla somministrazione contenute nei Riassunti delle caratteristiche del prodotto (RCP) in uso al momento dell'inizio dello studio.

L'endpoint primario di efficacia era la remissione (punteggio MADRS totale ≤ 10) alla settimana 8 e l'endpoint principale secondario era il mantenimento dell'assenza di ricadute fino alla settimana 32 dopo la remissione alla settimana 8. La ricaduta è stata definita come un punteggio MADRS totale ≥ 22 per 2 settimane consecutive o ricovero ospedaliero per peggioramento della depressione o qualsiasi altro evento clinicamente rilevante indicativo di ricaduta.

Le caratteristiche demografiche e della malattia al basale dei pazienti erano simili tra i gruppi esketamina più AD orale e quetiapina XR più AD orale. La media (SD) dei punteggi MADRS totali al basale era 31,4 (6,06) per il gruppo esketamina più AD orale e 31,0 (5,83) per il gruppo quetiapina XR più AD orale.

Esketamina più AD orale ha dimostrato una superiorità clinicamente significativa e statistica rispetto a quetiapina XR più AD orale sia sulla misura di efficacia primaria (Tabella 8) che su quella secondaria principale (Tabella 9).

Tabella 8: Risultati di efficacia primaria per lo studio TRD3013^a

Gruppo di trattamento	Spravato + AD orale	Quetiapine XR + AD orale
Numero di pazienti in remissione alla Settimana 8	91/336 (27,1%)	60/340 (17,6%)
Differenza di rischio corretta in percentuale (IC al 95%) ^b	9,5 (3,3, 15,8)	–
Valore p ^c	p = 0,003	–

IC = intervallo di confidenza; AD = antidepressivo; XR = rilascio prolungato

^a Un paziente che ha interrotto il trattamento dello studio prima della Settimana 8 è stato considerato un esito negativo (cioè non remissione). Per i pazienti per i quali non era disponibile alcun risultato MADRS alla visita della Settimana 8 ma che non avevano interrotto il trattamento dello studio o si erano ritirati dallo studio prima della Settimana 8 è

stato applicato il LOCF di MADRS.

- ^b Viene utilizzata la stima di Mantel-Haenszel della differenza di rischio, stratificata per gruppi di età (18-64; ≥65) e per numero totale di fallimentiterapeutici. Questa differenza stimata indica un vantaggio per esketamina.
- ^c Test di Cochran–Mantel–Haenszel (CMH) test, aggiustamento per gruppi di età (18-64; ≥65) e numero totale di fallimenti terapeutici.

Tabella 9: Risultati principali di efficacia secondaria per lo studio TRD3013^a

Gruppo di trattamento	Spravato + AD orale	Quetiapine XR + AD orale
Numero di pazienti in remissione alla Settimana 8 e liberi da ricadute alla Settimana 32	73/336 (21,7%)	48/340 (14,1%)
Differenza di rischio corretta in percentuale (IC al 95%) ^b	7,7 (2,0, 13,5)	–
Valore p ^c	p = 0,008	–

IC = intervallo di confidenza; AD = antidepressivo XR = rilascio prolungato

- ^a Un paziente che ha interrotto il trattamento dello studio 8 è stato considerato un esito negativo. Per i pazienti per i quali non era disponibile alcun risultato MADRS alla visita della Settimana 8 ma che non avevano interrotto il trattamento dello studio o si erano ritirati dallo studio prima della Settimana 8 è stato applicato il LOCF di MADRS.
- ^b Viene utilizzata la stima di Mantel-Haenszel della differenza di rischio, stratificata per gruppi di età (18-64; ≥65) e numero totale di fallimentiterapeutici. Questa differenza stimata indica un vantaggio per l'esketamina.
- ^c Test di Cochran–Mantel–Haenszel (CMH) test, aggiustamento per gruppi di età (18-64; ≥65) e per numero totale di fallimenti terapeutici.

I tassi di interruzione del trattamento nel corso del periodo di trattamento di 32 settimane a causa di eventi avversi, mancanza di efficacia e complessivamente sono stati rispettivamente del 4,2%, 8,3%, e 23,2% per i pazienti nel gruppo esketamina più AD orale e rispettivamente dell'11,5%, 15,0%, e 40,3% per i pazienti nel gruppo quetiapina XR più AD orale.

Depressione resistente al trattamento – studio a breve termine in pazienti giapponesi

L'efficacia di Spravato è stata valutata anche in uno studio a breve termine (4 settimane), randomizzato, in doppio cieco, con controllo attivo (TRD2005) condotto su 202 pazienti giapponesi adulti con TRD. I pazienti hanno ricevuto 4 settimane di trattamento di induzione con esketamina a dose fissa di 28 mg, 56 mg, 84 mg o placebo spray nasale in aggiunta al proseguimento del trattamento con AD orale in corso. L'endpoint di efficacia primaria era la variazione del punteggio MADRS totale dal basale al giorno 28. Le caratteristiche demografiche e della malattia al basale dei pazienti erano simili tra i gruppi trattati con esketamina più AD e con placebo spray nasale più AD.

Nello studio TRD2005, non è stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa nella variazione dei punteggi MADRS totali dal basale alla fine della fase di induzione di 4 settimane per nessuno dei dosaggi di esketamina più AD orale rispetto ad AD orale più placebo spray nasale (Tabella 10).

Tabella 10: Risultati di efficacia primaria in termini di variazione del punteggio MADRS totale nello studio TRD2005 di 4 settimane in pazienti giapponesi (MMRM)

Gruppo di trattamento	Numero di pazienti	Punteggio medio al basale (DS)	Variazione media LS dal basale alla fine della settimana 4 (ES)	Differenza media LS (IC al 95%) ^{†,#}
Spravato 28 mg + AD orale	41	38,4 (6,1)	-15,6 (1,8)	-1,0 -5,77; 3,70
Spravato 56 mg + AD orale	40	37,9 (5,4)	-14,0 (1,9)	0,6 -4,32; 5,47
Spravato 84 mg + AD orale	41	35,9 (5,3)	-15,5 (1,8)	-0,9 -5,66; 3,83
AD orale + placebo spray nasale	80	37,7 (5,7)	-14,6 (1,3)	

DS = deviazione standard; ES = errore standard; Media LS = media dei minimi quadrati; IC = intervallo di confidenza; AD = antidepressivo

† Differenza (Spravato + AD orale meno AD orale + placebo spray nasale) nella variazione media dei minimi quadrati rispetto al basale.

L'intervallo di confidenza è basato sulla correzione di Dunnett.

Depressione resistente al trattamento – studio a breve termine in pazienti cinesi

L'efficacia di Spravato è stata valutata anche in uno studio a breve termine (4 settimane), randomizzato, in doppio cieco, con controllo attivo (TRD3006) condotto su 252 pazienti adulti (224 pazienti cinesi, 28 pazienti non cinesi) con TRD.

I pazienti hanno ricevuto 4 settimane di trattamento di induzione con esketamina a dose flessibile (56 mg o 84 mg) o placebo spray nasale, oltre a un AD orale iniziato *ex novo*. L'endpoint di efficacia primaria era la variazione del punteggio MADRS totale dal basale al giorno 28. Le caratteristiche demografiche e di malattia dei pazienti al basale erano simili tra i gruppi trattati con esketamina più AD e con placebo spray nasale più AD.

Nello studio TRD3006, non è stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa nella variazione dei punteggi MADRS totali dal basale alla fine della fase di induzione di 4 settimane per esketamina più AD orale rispetto ad AD orale più placebo spray nasale (Tabella 11).

Tabella 11: Risultati di efficacia primaria in termini di variazione del punteggio MADRS totale nello studio TRD3006 di 4 settimane (MMRM)

Gruppo di trattamento	Numero di pazienti [#]	Punteggio medio al basale (DS)	Variazione media LS dal basale alla fine della settimana 4 (ES)	Differenza media LS (IC al 95%) [†]
Tutti i pazienti				
Spravato (56 mg o 84 mg) + AD orale	124	36.5 (5.21)	-11.7 (1.09)	-2.0 -4.64; 0.55
AD orale + placebo spray nasale	126	35.9 (4.50)	-9.7 (1.09)	
Popolazione cinese				
Spravato (56 mg o 84 mg) + AD orale	110	36.2 (5.02)	-8.8 (0.95)	-0.7 -3.35; 1.94
AD orale + placebo spray nasale	112	35.9 (4.49)	-8.1 (0.95)	

DS = deviazione standard; ES = errore standard; Media LS = media dei minimi quadrati; IC = intervallo di confidenza; AD = antidepressivo

Due pazienti non hanno ricevuto AD orale e non sono stati inclusi nell'analisi di efficacia.

† Differenza (Spravato + AD orale meno AD orale + placebo spray nasale) nella variazione media dei minimi quadrati rispetto al basale.

Trattamento acuto di breve termine dell'emergenza psichiatrica dovuta a disturbo depressivo maggiore

Spravato è stato valutato in Aspire I (SUI3001) e Aspire II (SUI3002), due studi identici di fase 3 multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, a breve termine (4 settimane) in pazienti adulti con episodio da moderato a severo di MDD (punteggio MADRS totale >28) che hanno risposto affermativamente alle domande MINI B3 ("Pensa [anche momentaneamente] di farsi del male o lesionarsi o ferirsi: intenzionalmente o con la consapevolezza che potrebbe morire; o pensa al suicidio [cioè, ad uccidersi]?") e B10 ("Ha pensato di mettere in atto pensieri suicidari nelle ultime 24 ore?"). In questi studi i pazienti ricevevano un trattamento con esketamina 84 mg o placebo spray nasale due volte a settimana per 4 settimane. Tutti i pazienti ricevevano un trattamento completo secondo lo standard di cura (SOC), inclusi un iniziale ricovero ospedaliero e una terapia antidepressiva (AD) per via orale iniziata *ex novo* od ottimizzata (AD in monoterapia o AD più potenziamento), come stabilito dallo sperimentatore. Secondo l'opinione del clinico, il ricovero psichiatrico acuto era clinicamente giustificato a causa del rischio imminente di suicidio del soggetto. Dopo la prima

somministrazione era consentita un'unica riduzione della dose di esketamina a 56 mg per i pazienti che non riuscivano a tollerare la dose da 84 mg.

Le caratteristiche della malattia e demografiche dei pazienti al basale in SUI3001 e SUI3002 erano simili tra i gruppi trattati con esketamina più SOC o con placebo spray nasale più SOC. L'età mediana dei pazienti era 40 anni (intervallo da 18 a 64 anni), il 61% era di sesso femminile; il 73% era caucasico e il 6% nero; e il 63% dei pazienti aveva avuto almeno un precedente tentativo di suicidio. Prima di entrare nello studio, il 92% dei pazienti stava ricevendo una terapia antidepressiva. Durante lo studio, come parte del trattamento standard di cura, il 40% dei pazienti ha ricevuto AD in monoterapia, il 54% ha ricevuto un regime di AD più potenziamento e il 6% ha ricevuto sia un regime di AD in monoterapia sia AD più potenziamento.

La misura di efficacia primaria è stata la riduzione dei sintomi di MDD misurata dalla variazione del punteggio totale MADRS rispetto al basale 24 ore dopo la prima somministrazione (Giorno 2).

In SUI3001 e SUI3002, Spravato più SOC ha dimostrato superiorità statistica sulla misura di efficacia primaria rispetto a placebo spray nasale più SOC (vedere Tabella 12).

Tabella 12: Risultati di efficacia primaria per la variazione nel punteggio MADRS totale rispetto al basale 24 ore dopo la prima somministrazione (Studi SUI3001 e SUI3002) (ANCOVA BOCF*)

Studio n.	Gruppo di trattamento [‡]	Numero di pazienti	Punteggio medio al basale (DS)	Variazione media LS dal basale a 24 ore dopo la prima dose (ES)	Differenza media LS (IC al 95%) [§]
Studio 1 (SUI3001)	Spravato 84 mg + SOC	112	41,2 (5,87)	-15,7 (1,05)	-3,7 (-6,41; -0,92) [#] <i>p</i> =0,006
	Placebo spray nasale + SOC	112	41,0 (6,29)	-12,1 (1,03)	—
Studio 2 (SUI3002)	Spravato 84 mg + SOC	114	39,5 (5,19)	-15,9 (1,02)	-3,9 (-6,65; -1,12) [#] <i>p</i> =0,006
	Placebo spray nasale + SOC	113	39,9 (5,76)	-12,0 (1,06)	—
Studi 1 e 2 aggregati	Spravato 84 mg + SOC	226	40,3 (5,60)	-15,8 (0,73)	-3,8 (-5,69; -1,82)
	Placebo spray nasale + SOC	225	40,4 (6,04)	-12,1 (0,73)	—

DS = deviazione standard; ES = errore standard; Media LS = media dei minimi quadrati; IC = intervallo di confidenza; SOC = standard di cura

* Analisi ANCOVA tramite osservazione basale portata a termine: in SUI3001 2 soggetti (1 soggetto in ciascun gruppo) non avevano il punteggio MADRS totale del Giorno 2 (24 ore dopo la prima dose) e in SUI3002 6 soggetti (4 soggetti nel gruppo esketamina e 2 nel gruppo placebo) non avevano il punteggio MADRS totale del Giorno 2 (24 ore dopo la prima dose). Per questi soggetti si presuppone che il livello di depressione ritorni al livello basale (cioè che il livello di depressione corrisponda a quello all'inizio del trattamento) e i punteggi MADRS totali sono imputati utilizzando i valori al basale per l'analisi

[‡] Esketamina o placebo somministrati per via nasale

[§] Differenza (Spravato + SOC meno Placebo spray nasale + SOC) nella variazione media dei minimi quadrati rispetto al basale

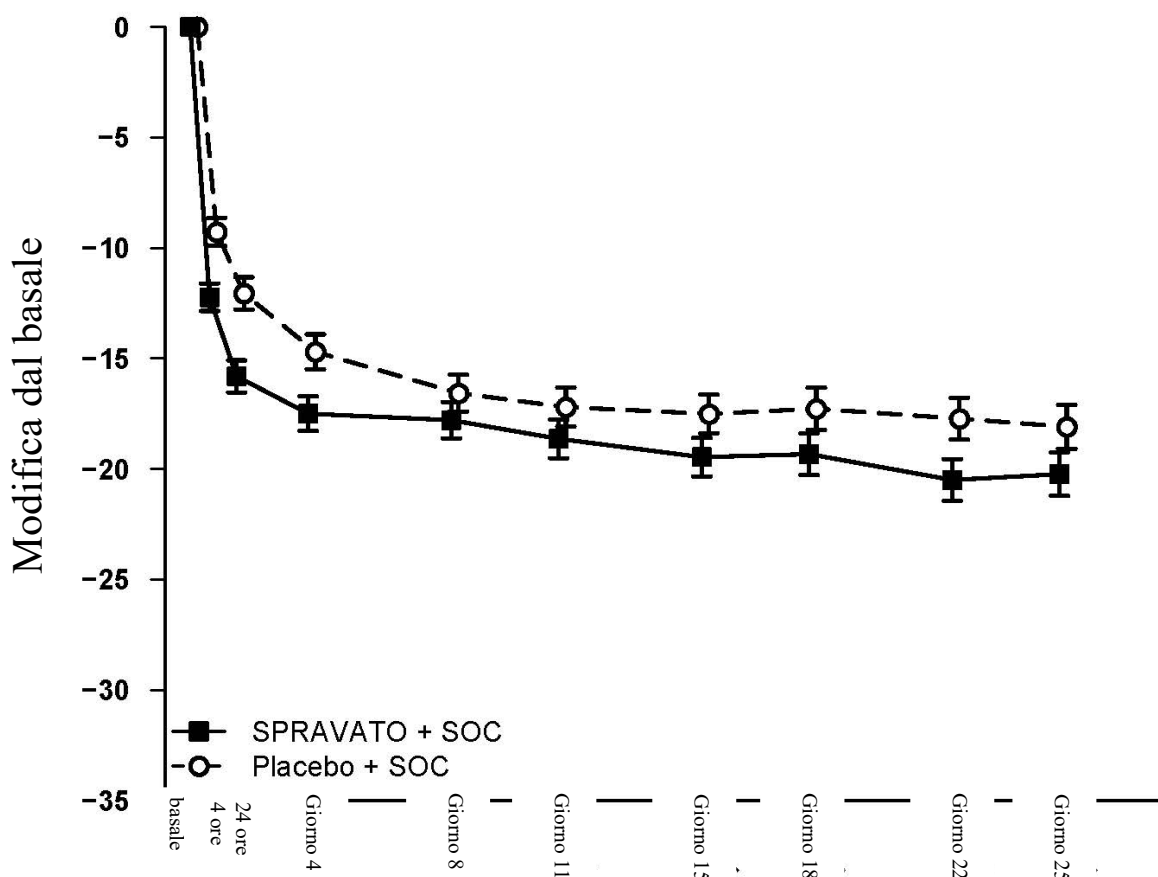
[#] Gruppi di trattamento che a livello statistico erano significativamente superiori a placebo spray nasale + SOC

La differenza di trattamento (IC al 95%) nella modifica del punteggio MADRS totale dal basale al Giorno 2 (24 ore dopo la prima dose) tra esketamina + SOC e placebo + SOC erano -4,70 (-7,16; -2,24) per la sottopopolazione che aveva riferito un precedente tentativo di suicidio (N=284) e -2,34 (-5,59; 0,91) per la sottopopolazione che non aveva riferito un precedente tentativo di suicidio (N=166).

Andamento temporale della risposta al trattamento

Sia nello studio SUI3001 che in SUI3002 la differenza tra il trattamento con esketamina e con placebo si è osservata a partire da 4 ore dopo la somministrazione. Tra 4 ore e il Giorno 25, fine della fase di trattamento, sia il gruppo esketamina che il gruppo placebo hanno continuato a migliorare; generalmente la differenza tra i gruppi veniva mantenuta ma non sembrava aumentare nel tempo fino al Giorno 25. La Figura 3 illustra l'andamento temporale della misura di efficacia primaria della modifica del punteggio MADRS totale utilizzando gli studi SUI3001 e SUI3002 aggregati.

Figura 3: Variazione media dei minimi quadrati rispetto al basale nel punteggio MADRS totale nel tempo in SUI3001 e SUI3002* (dati aggregati, serie di analisi completa) – ANCOVA BOCF



* Nota: in questi studi, dopo la prima dose, era consentita un'unica riduzione della dose di Spravato a 56 mg per i pazienti che non riuscivano a tollerare la dose da 84 mg. Circa il 16% dei pazienti ha avuto una riduzione della dose di Spravato da 84 mg a 56 mg due volte a settimana.

Tassi di remissione

Negli studi di fase 3 la percentuale di pazienti che ha ottenuto la remissione (punteggio MADRS totale ≤ 12 in qualsiasi momento durante lo studio) è stata maggiore nel gruppo esketamina + SOC rispetto al gruppo placebo + SOC a tutti gli intervalli di osservazione durante la fase di trattamento in doppio cieco di 4 settimane (Tabella 13).

Tabella 13: Pazienti che hanno ottenuto una remissione del MDD; fase di trattamento in doppio cieco; set di analisi di efficacia completa

	SUI3001		SUI3002		Studi aggregati (SUI3001 e SUI3002)	
	Placebo + SOC 112	Spravato + SOC 112	Placebo + SOC 113	Spravato + SOC 114	Placebo + SOC 225	Spravato + SOC 226
Giorno 1, 4 ore dopo la prima dose Pazienti con remissione del MDD	9 (8,0%)	12 (10,7%)	4 (3,5%)	12 (10,5%)	13 (5,8%)	24 (10,6%)
Giorno 2, 24 ore dopo la prima dose Pazienti con remissione del MDD	10 (8,9%)	21 (18,8%)	12 (10,6%)	25 (21,9%)	22 (9,8%)	46 (20,4%)
Giorno 25 (pre-dose) Pazienti con remissione del MDD	38 (33,9%)	46 (41,1%)	31 (27,4%)	49 (43,0%)	69 (30,7%)	95 (42,0%)
Giorno 25 (4 ore post-dose) Pazienti con remissione del MDD	42 (37,5%)	60 (53,6%)	42 (37,2%)	54 (47,4%)	84 (37,3%)	114 (50,4%)

SOC = standard di cura

Nota: la remissione si basa su un punteggio MADRS totale ≤ 12 . I soggetti che non soddisfacevano tale criterio o sospendevano per qualsiasi ragione prima dell'intervallo di osservazione non sono considerati in remissione.

Effetti sulla suicidalità

Complessivamente i pazienti in entrambi i gruppi di trattamento hanno avuto un miglioramento nella severità della loro suicidalità, come da misurazione tramite la scala modificata di Impresione Clinica Globale – Severità della suicidalità (CGI-SS-r) all'endpoint di 24 ore, sebbene non vi sia stata una differenza statisticamente significativa tra i gruppi di trattamento.

L'efficacia a lungo termine di esketamina per prevenire il suicidio non è stata dimostrata.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Spravato nel trattamento del disturbo depressivo maggiore in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La biodisponibilità media assoluta di esketamina 84 mg somministrata come spray nasale è pari a circa il 48%.

Esketamina viene assorbita rapidamente dalla mucosa nasale dopo la somministrazione nasale e può essere misurata nel plasma entro 7 minuti dopo una dose di 28 mg. Il tempo per raggiungere la concentrazione plasmatica massima (t_{max}) varia tipicamente da 20 a 40 minuti dopo l'ultimo utilizzo dello spray nasale di una sessione di trattamento (vedere paragrafo 4.2).

Dosi di 28 mg, 56 mg e 84 mg hanno determinato aumenti dose-dipendenti della concentrazione plasmatica massima (C_{max}) e dell'area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo (AUC_{∞}) di esketamina spray nasale.

Il profilo farmacocinetico di esketamina è simile dopo la somministrazione di un'unica dose e di dosi ripetute, senza alcun accumulo nel plasma quando esketamina viene somministrata due volte a settimana.

Distribuzione

Il volume di distribuzione medio allo stato stazionario di esketamina somministrata per via endovenosa è 709 L.

La proporzione della concentrazione totale di esketamina legata alle proteine nel plasma umano varia in media dal 43 al 45 %. Il grado a cui esketamina è legata alle proteine plasmatiche non dipende dalla funzione epatica o renale.

Esketamina non è un substrato dei trasportatori glicoproteina-P (P-gp; proteina di resistenza multifarmaco 1), proteina di resistenza del carcinoma mammario (BCRP) o trasportatore di anioni organici (OATP) 1B1 o OATP1B3. Esketamina non inibisce questi trasportatori né le proteine di estrusione multifarmaco e di tossine 1 (MATE1) e MATE2-K, o il trasportatore di cationi organici 2 (OCT2), OAT1 o OAT3.

Biotrasformazione

Esketamina viene metabolizzata prevalentemente nel fegato. La principale via metabolica di esketamina nei microsomi epatici umani è l'N-demetilazione che porta alla formazione di noresketamina. I principali enzimi del citocromo P450 (CYP) responsabili dell'N-demetilazione di esketamina sono CYP2B6 e CYP3A4. Altri enzimi CYP, compresi CYP2C19 e CYP2C9, contribuiscono in misura di gran lunga inferiore. La noresketamina viene successivamente metabolizzata mediante vie CYP-dipendenti in altri metaboliti, alcuni dei quali vanno incontro a glucuronidazione.

Eliminazione

La clearance media di esketamina somministrata per via endovenosa era di circa 89 L/ora. Una volta raggiunta la C_{max} dopo somministrazione nasale, la riduzione delle concentrazioni plasmatiche di esketamina è risultata rapida nelle prime ore e successivamente più graduale. L'emivita terminale media dopo somministrazione come spray nasale variava generalmente da 7 a 12 ore.

In seguito a somministrazione endovenosa di esketamina radiomarcata, circa il 78% e il 2% della radioattività somministrata è stato ritrovato rispettivamente nelle urine e nelle feci. In seguito a somministrazione orale di esketamina radiomarcata, circa l'86% e il 2% della radioattività somministrata è stato ritrovato rispettivamente nelle urine e nelle feci. La radioattività ritrovata era costituita principalmente da metaboliti di esketamina. Per le vie di somministrazione endovenosa e orale, <1% della dose è stato escreto nelle urine come farmaco non modificato.

Linearità/Non linearità

L'esposizione a esketamina aumenta con la dose da 28 mg a 84 mg. L'aumento nei valori di C_{max} e AUC era meno che dose-proporzionale tra 28 mg e 56 mg o 84 mg, ma pressoché dose-proporzionale tra 56 mg e 84 mg.

Interazioni

Effetto di altri medicinali su esketamina

Inibitori degli enzimi epatici

Il pretrattamento di soggetti sani con ticlopidina orale, un inibitore dell'attività dell'enzima epatico CYP2B6 (250 mg due volte al giorno per 9 giorni prima di e il giorno della somministrazione di esketamina) non ha avuto alcun effetto sulla C_{max} di esketamina somministrata come spray nasale.

L' AUC_{∞} di esketamina è aumentata di circa il 29%. L'emivita terminale di esketamina non è stata influenzata dal pretrattamento con ticlopidina.

Il pretrattamento con claritromicina orale, un inibitore dell'attività dell'enzima epatico CYP3A4 (500 mg due volte al giorno per 3 giorni prima di e il giorno della somministrazione di esketamina) ha determinato un aumento dei valori medi della C_{max} e AUC_{∞} di esketamina somministrata per via nasale di circa l'11% e il 4% rispettivamente. L'emivita terminale di esketamina non è stata influenzata dal pretrattamento con claritromicina.

Induttori degli enzimi epatici

Il pretrattamento con rifampicina orale, un potente induttore dell'attività di svariati enzimi CYP epatici, quali CYP3A4 e CYP2B6 (600 mg una volta al giorno per 5 giorni prima della somministrazione di esketamina), ha ridotto i valori medi di C_{max} e AUC_{∞} di esketamina somministrata come spray nasale di circa il 17% e 28%, rispettivamente.

Altri prodotti spray nasali

Il pretrattamento di soggetti con un'anamnesi di rinite allergica e precedentemente esposti al polline d'erba con ossimetazolina somministrata come spray nasale (2 spruzzi di una soluzione allo 0,05% erogati 1 ora prima della somministrazione nasale di esketamina) ha avuto effetti minimi sulla farmacocinetica di esketamina.

Il pretrattamento di soggetti sani con somministrazione nasale di mometasone furoato (200 mcg al giorno per 2 settimane con l'ultima dose di mometasone furoato somministrata 1 ora prima della somministrazione nasale di esketamina) ha avuto effetti minimi sulla farmacocinetica di esketamina.

Effetto di esketamina su altri medicinali

La somministrazione nasale di 84 mg di esketamina due volte a settimana per 2 settimane ha ridotto l' AUC_{∞} plasmatica media di midazolam orale (dose singola da 6 mg), un substrato dell'enzima epatico CYP3A4, di circa il 16%.

La somministrazione nasale di 84 mg di esketamina due volte a settimana per 2 settimane non ha influenzato l' AUC plasmatica media di bupropione orale (dose singola da 150 mg), un substrato dell'enzima epatico CYP2B6.

Popolazioni speciali

Anziani (età pari o superiore a 65 anni)

La farmacocinetica di esketamina somministrata come spray nasale è stata confrontata tra soggetti anziani, ma comunque sani, e adulti sani più giovani. I valori medi della C_{max} e dell' AUC_{∞} di esketamina prodotti da una dose di 28 mg erano del 21% e 18% più alti, rispettivamente, nei soggetti anziani (di età compresa tra 65 e 81 anni) che nei soggetti adulti più giovani (di età compresa tra 22 e 50 anni). I valori medi della C_{max} e dell' AUC_{∞} di esketamina prodotti da una dose di 84 mg erano del 67% e 38% più alti nei soggetti anziani (di età compresa tra 75 e 85 anni) che nei soggetti adulti più giovani (di età compresa tra 24 e 54 anni). L'emivita terminale di esketamina era simile nei soggetti anziani e negli adulti più giovani (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale

Rispetto ai soggetti con funzionalità renale normale (clearance della creatinina [CL_{CR}] da 88 a 140 mL/min), la C_{max} di esketamina era in media del 20-26% più alta nei soggetti con compromissione renale lieve (CL_{CR} 58-77 mL/min), moderata (CL_{CR} 30-47 mL/min) o severa (CL_{CR} 5-28 mL/min, non in dialisi) in seguito alla somministrazione di una dose di esketamina spray nasale da 28 mg. L' AUC_{∞} era del 13-36% più alta nei soggetti con compromissione renale da lieve a severa.

Non vi è alcuna esperienza clinica con esketamina somministrata come spray nasale nei pazienti in dialisi.

Compromissione epatica

La C_{max} e l' AUC_{∞} di esketamina prodotte da una dose di 28 mg erano simili tra i soggetti con compromissione epatica di classe Child-Pugh A (lieve) e i soggetti sani. La C_{max} e l' AUC_{∞} di esketamina erano rispettivamente dell'8% e del 103% più alte nei soggetti con compromissione epatica di classe Child-Pugh B (moderata) rispetto ai soggetti sani.

Non vi è alcuna esperienza clinica con esketamina somministrata come spray nasale in pazienti con compromissione epatica di classe Child-Pugh C (severa) (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Etnia

La farmacocinetica di esketamina spray nasale è stata confrontata tra soggetti asiatici e soggetti caucasici sani. I valori plasmatici medi della C_{max} e dell' AUC_{∞} di esketamina prodotti da un'unica dose di esketamina da 56 mg erano di circa il 14% e il 33% più alti, rispettivamente, nei soggetti cinesi rispetto ai caucasici. In media, la C_{max} di esketamina era del 10% più bassa e l' AUC_{∞} del 17% più alta nei soggetti coreani rispetto a soggetti caucasici. È stata condotta un'analisi farmacocinetica di popolazione che ha incluso pazienti giapponesi con disturbo depressivo resistente al trattamento, oltre a soggetti giapponesi sani. Sulla base di questa analisi, per una determinata dose, la C_{max} plasmatica di esketamina e l' AUC_{24h} nei soggetti giapponesi sono risultate circa il 20% più alte rispetto ai soggetti non asiatici. L'emivita terminale media di esketamina nel plasma di soggetti asiatici variava da 7,1 a 8,9 ore ed era pari a 6,8 ore nei soggetti caucasici.

Sesso e peso corporeo

Non sono state osservate differenze significative nella farmacocinetica di esketamina spray nasale per sesso e peso corporeo totale (da >39 a 170 kg) sulla base dell'analisi della farmacocinetica (PK) di popolazione.

Rinite allergica

La farmacocinetica di una singola dose di esketamina da 56 mg somministrata come spray nasale nei soggetti con rinite allergica esposti al polline d'erba era simile a quella osservata nei soggetti sani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, genotossicità, neurotossicità, tossicità riproduttiva e potenziale cancerogeno. Studi sugli animali con ketamina hanno mostrato evidenza di neurotossicità dello sviluppo. Il potenziale di effetti neurotossici di esketamina sui feti in via di sviluppo non può essere escluso (vedere paragrafo 4.6).

Genotossicità

Esketamina non è risultata mutagena con o senza attivazione metabolica nel test di Ames. Effetti genotossici con esketamina sono stati osservati in test di screening dei micronuclei *in vitro* in presenza di attivazione metabolica. Tuttavia, esketamina somministrata per via endovenosa è risultata priva di proprietà genotossiche in un test *in vivo* dei micronuclei di midollo osseo nei ratti e un test di Comet *in vivo* in cellule epatiche di ratto.

Tossicità riproduttiva

In uno studio di tossicità sullo sviluppo embrio-fetale con ketamina somministrata per via nasale nei ratti, la prole non ha subito effetti negativi in presenza di tossicità materna a dosi che hanno determinato un'esposizione fino a 6 volte più alta dell'esposizione umana, in base ai valori dell' AUC . In uno studio di tossicità sullo sviluppo embrio-fetale con ketamina somministrata per via nasale nei conigli, sono state riscontrate malformazioni scheletriche e il peso fetale è risultato ridotto a dosi tossiche per la madre. L'esposizione nei conigli era nell'intervallo dell'esposizione umana in base ai valori dell' AUC .

Studi pubblicati condotti sugli animali (compresi i primati) a dosi che hanno causato anestesia da lieve a moderata dimostrano che l'uso di agenti anestetici durante il periodo della rapida crescita cerebrale o della sinaptogenesi comporta una perdita cellulare nel cervello in fase di sviluppo, effetto che può essere associato a deficit cognitivi prolungati. Il significato clinico di questi riscontri non clinici non è noto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido citrico monoidrato
Edetato disodico
Idrossido di sodio (per l'aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro di tipo I chiuso con un tappo in gomma clorobutilica. Il flaconcino riempito e tappato viene assemblato in un dispositivo spray nasale attivabile manualmente. Il dispositivo eroga due spruzzi. All'interno di ogni confezione, ogni dispositivo è confezionato singolarmente in un blister sigillato.

Confezioni da 1, 2, 3 o 6 dispositivi per spray nasale e in multipack contenenti 12 (4 pacchi da 3) o 24 (8 pacchi da 3) dispositivi spray nasale.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1410/001 (1 contenitore spray)
EU/1/19/1410/002 (2 contenitori spray)

EU/1/19/1410/003 (3 contenitori spray)
EU/1/19/1410/004 (6 contenitori spray)
EU/1/19/1410/005 (24 contenitori spray)
EU/1/19/1410/006 (12 contenitori spray)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 dicembre 2019

Data del rinnovo più recente: 22 agosto 2024

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgio

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica speciale e limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di Spravato in ciascuno Stato Membro (SM), il Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) deve concordare il contenuto e il formato **dei materiali educazionali (ME) e il programma di accesso controllato (PAC)**, compresi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma, con l'Autorità Nazionale Competente (ANC).

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che in ogni SM in cui è commercializzato Spravato sia attuato un PAC per prevenire / minimizzare l'importante rischio identificato di abuso di sostanze.

Spravato è destinato ad essere auto-somministrato dal paziente sotto la diretta supervisione di operatori sanitari (OS) e deve essere dispensato alle strutture sanitarie in cui avviene la somministrazione, come concordato a livello di SM, sulla base dei requisiti legali locali e / o dei sistemi di assistenza sanitaria locale. Quando la somministrazione è destinata a pazienti in sede ambulatoriale, deve essere riservata esclusivamente a un ambiente in cui il paziente sia adeguatamente seguito.

Spravato può indurre sedazione transitoria, disturbi dissociativi e della percezione e / o aumento della pressione sanguigna. Pertanto, i pazienti devono essere monitorati da un operatore sanitario durante e dopo ciascuna sessione di trattamento, includendo una valutazione per determinare quando il paziente è considerato clinicamente stabile e pronto a lasciare le strutture sanitarie.

Nei pazienti con patologie cardiovascolari o respiratorie clinicamente significative o instabili, Spravato deve essere somministrato in un ambiente in cui siano disponibili attrezzature adeguate per la rianimazione e operatori sanitari con una formazione nella rianimazione cardiopolmonare.

I seguenti ME devono essere forniti agli operatori sanitari (e ne deve essere registrata la consegna):

- La **guida per l'operatore sanitario** (OS), che mira a far fronte ai rischi di stati dissociativi transitori e disturbi della percezione, abuso di sostanze, disturbi della coscienza e aumento della pressione sanguigna, dovrebbe includere un riferimento adeguato alla sicurezza del paziente e sottolineare che:
 - tutti i pazienti devono essere monitorati di conseguenza dopo la somministrazione di Spravato fino a quando non saranno considerati clinicamente stabili per lasciare il contesto sanitario;
 - in pazienti con patologie cardiovascolari o respiratorie clinicamente significative o instabili, Spravato deve essere somministrato in un ambiente clinico in cui siano disponibili attrezzature per la rianimazione cardiopolmonare e personale con formazione nella rianimazione cardiopolmonare;
 - a causa del potenziale rischio di eventi avversi cardiaci, la pressione arteriosa del paziente deve essere attentamente misurata prima e dopo l'assunzione di Spravato.
- La “Checklist per l'operatore sanitario” (allegata alla guida degli operatori sanitari): l'obiettivo di questo ME è aiutare gli operatori sanitari a valutare quando, in seguito alla somministrazione di Spravato, un paziente è considerato stabile e autorizzato a lasciare la clinica / struttura in cui è stato somministrato Spravato in sicurezza.

Il seguente ME deve essere fornito ai pazienti:

- La **guida per i pazienti**, con l'obiettivo di affrontare i rischi di stati dissociativi transitori e disturbi della percezione, abuso di sostanze, disturbi della coscienza e aumento della pressione arteriosa. L'obiettivo di questo ME è dettagliare:
 - quali effetti avversi sono attesi dopo la somministrazione di Spravato e come minimizzare tali effetti;
 - fattori / gruppi / segnali di rischio di abuso e dipendenza, che dovrebbero essere regolarmente valutati e monitorati;
 - la procedura per la somministrazione intranasale di Spravato, compresa la preparazione (digiuno nelle 2 ore, non bere nei 30 minuti precedenti la somministrazione) e l'osservazione del paziente.

La guida per i pazienti mira anche ad aumentare la consapevolezza su:

- i passaggi per l'auto-somministrazione di Spravato sotto la diretta supervisione dell'OS;
- misurazione della pressione arteriosa prima e dopo la somministrazione di Spravato;
- requisiti per la supervisione dell'OS e l'osservazione post-dose, fino a quando l'OS conferma che il paziente è clinicamente stabile e gli è permesso di lasciare il contesto clinico / struttura dove è stato somministrato Spravato;
- l'effetto di Spravato sulla capacità del paziente di guidare veicoli o di usare macchinari.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA (per 1 e 6 dispositivi per spray nasale)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Spravato 28 mg spray nasale, soluzione
esketamina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni dispositivo spray nasale contiene esketamina cloridrato corrispondente a 28 mg di esketamina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: Acido citrico monoidrato, edetato disodico, idrossido di sodio, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Spray nasale, soluzione

1 dispositivo spray nasale

6 dispositivi spray nasale

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso nasale.

Non caricare o testare prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1410/001 (1 contenitori spray)
EU/1/19/1410/004 (6 contenitori spray)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

spravato

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA (per 2 e 3 dispositivi per spray nasale)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Spravato 28 mg spray nasale, soluzione
esketamina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni dispositivo spray nasale contiene esketamina cloridrato corrispondente a 28 mg di esketamina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: Acido citrico monoidrato, edetato disodico, idrossido di sodio, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Spray nasale, soluzione

2 dispositivi spray nasale

3 dispositivi spray nasale

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso nasale.

Non caricare o testare prima dell'uso.

Confezione da 56 mg = 2 dispositivi spray nasale

Confezione da 84 mg = 3 dispositivi spray nasale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1410/002 (2 contenitori spray)
EU/1/19/1410/003 (3 contenitori spray)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

spravato

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
--

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Spravato 28 mg spray nasale, soluzione
esketamina

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Janssen-Cilag International NV

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DISPOSITIVO/SPRAY NASALE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Spravato 28 mg spray nasale, soluzione
esketamina
uso nasale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

28 mg

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

**SCATOLA (per 3 dispositivi spray nasale) COME CONFEZIONE
INTERMEDIA/COMPONENTE DI UN MULTIPACK (SENZA LA BLUE BOX)**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Spravato 28 mg spray nasale, soluzione
esketamina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni dispositivo spray nasale contiene esketamina cloridrato corrispondente a 28 mg di esketamina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: Acido citrico monoidrato, edetato disodico, idrossido di sodio, acqua per preparazioni
iniezzabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Spray nasale, soluzione

3 dispositivi spray nasale
Componente di un multipack; non può essere venduto separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso nasale.
Non caricare o testare prima dell'uso.

Confezione da 84 mg = 3 dispositivi spray nasale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

spravato

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA PER MULTIPACK CONTENENTE 12 DISPOSITIVI PER SPRAY NASALE (4 confezioni da 3 dispositivi spray nasale) o 24 DISPOSITIVI PER SPRAY NASALE (8 confezioni da 3 dispositivi spray nasale) INCLUSO IL BLUE BOX

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Spravato 28 mg spray nasale, soluzione
esketamina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni dispositivo spray nasale contiene esketamina cloridrato corrispondente a 28 mg di esketamina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: Acido citrico monoidrato, edetato disodico, idrossido di sodio, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Spray nasale, soluzione

Multipack: 24 (8 confezioni da 3) dispositivi spray nasale

Multipack: 12 (4 confezioni da 3) dispositivi spray nasale

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso nasale.

Non caricare o testare prima dell'uso.

Confezione da 84 mg = 3 dispositivi spray nasale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1410/005 (8 confezioni contenenti 3 contenitori spray ciascuna)
EU/1/19/1410/006 (4 confezioni contenenti 3 contenitori spray ciascuna)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE****17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Spravato 28 mg spray nasale, soluzione esketamina

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o farmacista.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Spravato e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Spravato
3. Come usare Spravato
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Spravato
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Spravato e a cosa serve

Cos'è Spravato

Spravato contiene il principio attivo esketamina, che appartiene a un gruppo di medicinali chiamati antidepressivi e che le è stato somministrato per trattare la sua depressione.

A cosa serve Spravato

Spravato è utilizzato negli adulti per ridurre i sintomi della depressione, quali sensazione di tristezza, ansia o inutilità, difficoltà del sonno, cambiamento dell'appetito, perdita di interesse nelle attività preferite, sensazione di rallentamento. Viene somministrato, insieme a un altro antidepressivo, nel caso in cui siano stati già assunti almeno altri 2 antidepressivi che però non sono risultati efficaci.

Spravato è utilizzato negli adulti anche per ridurre rapidamente i sintomi della depressione in una situazione che richiede un trattamento immediato (nota anche come emergenza psichiatrica).

2. Cosa deve sapere prima di usare Spravato

Non usi Spravato

- se è allergico a esketamina, a un farmaco simile chiamato ketamina utilizzato per l'anestesia, o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se ha mai sofferto di alcune condizioni, quali:
 - un aneurisma (un punto debole nella parete di un vaso sanguigno che si espande o si rigonfia verso l'esterno);
 - sanguinamento nel cervello
- se ha recentemente avuto un attacco cardiaco (nelle ultime 6 settimane)

Questo perché Spravato può causare un temporaneo aumento della pressione sanguigna che potrebbe portare a complicanze gravi in queste condizioni.

Non usi Spravato se una qualsiasi delle condizioni descritte è valida per lei. Se ha dubbi, consulti il medico prima di usare Spravato; questi deciderà se lei potrà o meno usare questo medicinale.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di usare Spravato se:

- soffre di un problema al cuore che non è ben controllato, come: scarso afflusso di sangue nei vasi sanguigni del cuore spesso accompagnato da dolore al torace (es. angina), pressione arteriosa alta, malattia della valvola cardiaca o insufficienza cardiaca;
- ha mai avuto problemi con l'apporto di sangue al cervello (come un ictus);
- ha mai avuto problemi con l'abuso di sostanze (medicinali prescritti o sostanze illegali);
- ha mai sofferto di una condizione chiamata psicosi in cui si crede in cose che non sono vere (deliri) o si vedono, si provano o si sentono cose che non esistono (allucinazioni);
- ha mai sofferto di una condizione chiamata disturbo bipolare o sintomi di mania (in cui si diventa iperattivi o particolarmente euforici);
- ha mai sofferto di iperattività della tiroide non adeguatamente trattata (ipertiroidismo);
- ha mai avuto problemi polmonari che causano difficoltà respiratorie (insufficienza polmonare), inclusa Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO);
- soffre di apnea notturna ed è estremamente sovrappeso;
- ha mai avuto battiti cardiaci lenti o accelerati, con conseguente affanno, palpitazioni o fastidio al torace, sensazione di stordimento o svenimento;
- ha subito una grave lesione cranica o ha sofferto di gravi problemi a carico del cervello, in particolare nel punto in cui si è verificato un aumento della pressione nel cervello;
- ha problemi gravi al fegato.

Se rientra in una qualsiasi delle condizioni sopra descritte (oppure se ha dubbi), si rivolga al medico prima di usare Spravato. Il medico deciderà se lei deve usare questo medicinale.

Peggioramento della depressione

Informi il medico o si rechi immediatamente all'ospedale più vicino se in qualsiasi momento pensa di farsi del male o di uccidersi.

Se si sente depresso, può esserle utile parlarne con un familiare o un caro amico e chiedere loro se pensano che la sua depressione stia peggiorando o se sono preoccupati per il suo comportamento. Può chiedere loro di leggere questo foglio illustrativo.

Pressione sanguigna

Spravato può aumentare la pressione sanguigna per circa 1-2 ore dopo l'uso, per cui la pressione sanguigna dovrà essere misurata prima di iniziare a usare Spravato e dopo averlo usato.

Se prima di usare questo medicinale la pressione sanguigna è alta, il medico deciderà se farle iniziare ad assumere il medicinale o attendere finché la sua pressione sanguigna diminuirà. Se la sua pressione sanguigna aumenta dopo aver usato questo medicinale e rimane elevata per più di qualche ora, potrebbe essere necessario che si sottoponga a ulteriori esami.

Questo medicinale può causare un temporaneo aumento della pressione sanguigna dopo l'assunzione di una dose. Le verrà misurata la pressione sanguigna prima e dopo l'assunzione di questo medicinale. Informi immediatamente il personale medico se avverte dolore al torace, respiro affannoso, forte mal di testa improvviso, alterazioni della vista o crisi convulsive dopo l'uso di questo medicinale.

Informi il medico se accusa uno qualsiasi dei seguenti disturbi mentre utilizza Spravato:

- difficoltà a livello di attenzione, giudizio e capacità di pensiero (vedere anche "Guida di veicoli e utilizzo di macchinari" e "Possibili effetti indesiderati"). Durante e dopo ogni uso di questo medicinale, il suo medico controllerà le sue condizioni e deciderà per quanto tempo tenerla sotto controllo.
- sonnolenza (sedazione), svenimento, capogiro, sensazione di testa che gira, ansia o sensazione di essere disconnessi da se stessi, dai propri pensieri, sentimenti, dallo spazio e dal tempo (dissociazione), difficoltà a respirare (depressione respiratoria). Informi immediatamente il personale medico se avverte la sensazione di non poter rimanere sveglio o se si sente svenire.
- dolore alla minzione o tracce di sangue nelle urine: questi potrebbero essere segni di problemi alla vescica. Questi disturbi possono manifestarsi con alte dosi di un medicinale simile (chiamato ketamina) se usato per un lungo periodo.

Informi il medico se accusa uno qualsiasi dei suddetti disturbi mentre assume Spravato.

Anziani (> 65 anni)

Se è anziano (> 65 anni), sarà attentamente monitorato poiché potrebbe avere un rischio maggiore di cadute quando, dopo il trattamento, inizierà a muoversi.

Bambini e adolescenti

Non somministri questo medicinale a bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni. Questo perché Spravato non è stato studiato per la depressione resistente al trattamento in questa fascia di età.

Altri medicinali e Spravato

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

L'uso di Spravato con alcuni medicinali può causare effetti indesiderati. Informi il medico soprattutto se sta assumendo:

- medicinali usati per trattare disturbi nervosi o forte dolore (per esempio, benzodiazepine, oppioidi);
- stimolanti come ad esempio quelli usati per condizioni come la narcolessia o medicinali per il disturbo da deficit di attenzione/iperattività (Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD) (ad esempio, anfetamina, metilfenidato, modafinil, armodafinil);
- medicinali che possono far aumentare la pressione sanguigna, come gli ormoni tiroidei, farmaci per l'asma come i derivati della xantina, farmaci per il sanguinamento da parto (ergometrina) e farmaci per il cuore come la vasopressina;
- medicinali per la depressione o la malattia di Parkinson noti come inibitori delle monoamino ossidasi (MAO) (per esempio, tranilcipromina, selegilina, fenelzina).

Spravato con cibi, bevande e alcol

Alcuni pazienti che utilizzano Spravato possono manifestare nausea o vomito. Dovresti evitare di mangiare per 2 ore prima del trattamento e non dovresti bere liquidi per 30 minuti prima di usare questo medicinale. Informi il medico se assume medicinali o bevande contenenti alcol.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Contraccezione

Se è in grado di rimanere incinta deve utilizzare un metodo contraccettivo durante il trattamento. Si rivolga al medico per conoscere i metodi contraccettivi adatti.

Gravidanza

Non usi Spravato se è incinta.

Se rimane incinta durante il trattamento con Spravato, contatti immediatamente il medico per decidere se interrompere il trattamento e ricevere informazioni in merito alle altre opzioni di trattamento a sua disposizione.

Allattamento

Non usi Spravato se è in fase di allattamento. Si rivolga al medico prima di usare Spravato se sta allattando. Il medico valuterà insieme a lei se interrompere l'allattamento o interrompere il trattamento con questo medicinale. Il medico prenderà in considerazione il beneficio dell'allattamento per lei e il bambino e il beneficio del trattamento per lei.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Spravato può causare sonnolenza, capogiro e altri effetti indesiderati che possono temporaneamente influire sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari e svolgere attività che richiedono il massimo stato di lucidità da parte sua. Dopo il trattamento con questo medicinale, non intraprenda queste attività fino al giorno successivo dopo un sonno riposante.

3. Come usare Spravato

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

Dovrà utilizzare Spravato spray nasale autonomamente sotto la supervisione del medico o di un altro operatore sanitario in un contesto sanitario, come ad esempio, un ambulatorio medico o una clinica.

Il medico o altro operatore sanitario le mostrerà come usare il dispositivo spray nasale (**vedere anche le Istruzioni per l'uso**).

Quanto assumerne

Il medico deciderà se ha bisogno di 1, 2 o 3 dispositivi spray nasale e con quale frequenza dovrà presentarsi all'ambulatorio medico o in clinica per ricevere il medicinale.

- Un dispositivo spray nasale eroga due spruzzi (uno per ciascuna narice).
- Spravato va utilizzato due volte a settimana per le prime 4 settimane

Se continua il trattamento:

- Spravato viene solitamente utilizzato una volta a settimana per le successive 4 settimane
- In seguito, Spravato viene solitamente utilizzato una volta a settimana o una volta ogni 2 settimane.

Durante e dopo ogni uso di questo medicinale, il medico la sottoporrà a un controllo e deciderà per quanto tempo tenerla sotto osservazione.

Spray nasale/i

Se ha bisogno di steroidi o decongestionanti da usare come spray nasale, eviti di usarli durante l'ora che precede il trattamento con Spravato.

Se usa più Spravato di quanto deve

Dovrà utilizzare questo medicinale sotto la supervisione del medico in ambulatorio medico o clinica. Pertanto, è improbabile che ne assuma quantità eccessive.

Se usa troppo Spravato, lei è più suscettibile a manifestare effetti indesiderati (vedere "Possibili effetti indesiderati").

Se interrompe il trattamento con Spravato

È importante che si accerti di presentarsi agli appuntamenti programmati affinché questo medicinale sia efficace per lei.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Informi il medico se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati.

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10)

- sensazione di distacco da se stessi, dai propri pensieri, sentimenti e dalle cose che ci circondano
- sensazione di vertigini
- mal di testa
- sensazione di sonnolenza
- alterazioni nel senso del gusto

- sensibilità ridotta, anche intorno alla bocca
- sensazione di perdita dell'equilibrio ("vertigini")
- vomito
- nausea
- aumento della pressione sanguigna

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- sensazione di ansia
- sentirsi estremamente felici ("euforia")
- sensazione di confusione
- sensazione di distacco dalla realtà
- sensazione di irritabilità
- vedere, avvertire, sentire o assaporare cose che non esistono (allucinazioni)
- sensazione di agitazione
- percezione alterata o in qualche modo ingannevole a livello di vista, udito o tatto (qualcosa che non è quello che sembra essere)
- attacchi di panico
- percezione del tempo alterata
- sensazione insolita nella bocca (come formicolio o sensazione di qualcosa che striscia)
- tremori muscolari
- problemi nel ragionamento
- sensazione di estrema sonnolenza associata a scarsa energia
- difficoltà a parlare
- difficoltà a concentrarsi
- offuscamento della vista
- ronzio continuo nelle orecchie (tinnito)
- aumento della sensibilità a rumori o suoni
- battito cardiaco accelerato
- pressione sanguigna alta
- fastidio nasale
- gola irritata
- mal di gola
- secchezza nasale comprese croste secche nel naso
- prurito al naso
- ridotta sensibilità nella bocca
- bocca secca
- sudorazione eccessiva
- frequente bisogno di urinare
- dolore quando urina
- urgente bisogno di urinare
- sensazione di anormalità
- sensazione di ebbrezza
- sensazione di debolezza
- pianto
- sensazione di alterazione della temperatura corporea

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100)

- rallentamento di pensieri, linguaggio e movimenti
- sofferenza emotiva
- sensazione di disagio o tensione
- rapidi movimenti oculari che non riesce a controllare
- iperattività
- aumento della salivazione
- sudori freddi
- difficoltà a camminare
- pressione sanguigna bassa
- frequenza cardiaca bassa

Raro (può interessare fino a 1 persona su 1 000)

- difficoltà nella respirazione (depressione respiratoria)
- crisi epilettica

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, si rivolga al medico o farmacista. Sono compresi i possibili effetti indesiderati non inclusi in questo foglio. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Spravato

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione di conservazione particolare.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Spravato

Il principio attivo è esketamina.

Ogni dispositivo spray nasale contiene esketamina cloridrato corrispondente a 28 mg di esketamina.

Gli altri componenti sono:

Acido citrico monoidrato

Edetato disodico

Idrossido di sodio (per l'aggiustamento del pH)

Acqua per preparazioni iniettabili

Descrizione dell'aspetto di Spravato e contenuto della confezione

Spravato è una soluzione di spray nasale. Questo medicinale è una soluzione trasparente e incolore, fornita in un dispositivo per spray nasale monouso.

Spravato è disponibile in confezioni contenenti 1, 2, 3 o 6 dispositivi spray nasale e come multipack contenente 12 (4 confezioni da 3) o 24 (8 confezioni da 3) dispositivi spray nasale.

Ogni dispositivo spray nasale è confezionato singolarmente in un blister sigillato.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgio

Produttore

Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato .

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

Le informazioni che seguono sono destinate all'uso esclusivo da parte del personale sanitario:

**Istruzioni per l'uso
SPRAVATO
(esketamina)
Dispositivo spray nasale**



28 mg per dispositivo
Ogni dispositivo spray nasale rilascia
28 mg di esketamina in due spruzzi.

Importante

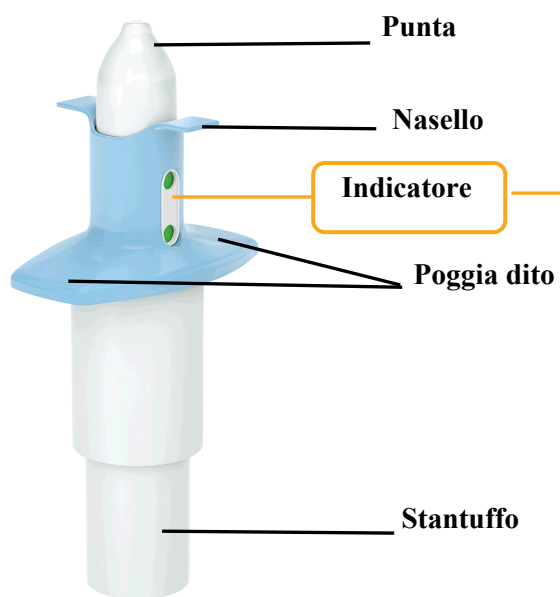
Questo dispositivo è indicato per la somministrazione da parte del paziente, **sotto la supervisione di un professionista sanitario**. Leggere per intero queste Istruzioni per l'uso prima di addestrare e sorvegliare il paziente.



Ha bisogno di aiuto?

Per ulteriore assistenza o condividere le proprie osservazioni, consultare il Foglio illustrativo per i recapiti del rappresentante locale del Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Dispositivo spray nasale

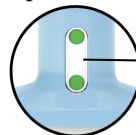


Ogni dispositivo spray nasale rilascia 28 mg di esketamina sotto forma di 2 spruzzi.

Indicatore

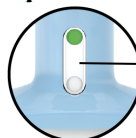
Un dispositivo contiene 2 spruzzi
(1 spruzzo per ciascuna narice)

2 pallini verdi (0 mg erogati)



Dispositivo pieno

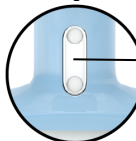
1 pallino verde



Uno spruzzo erogato

Nessun pallino verde

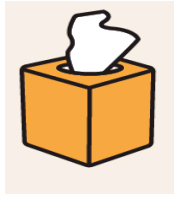
Due spruzzi (28 mg) erogati



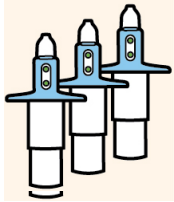
Dispositivo vuoto

Fase 1 Preparazione

Solo prima del primo dispositivo:



Chiedere al paziente di soffiarsi il naso **solo prima del primo dispositivo**.



Confermare il numero di dispositivi necessari.

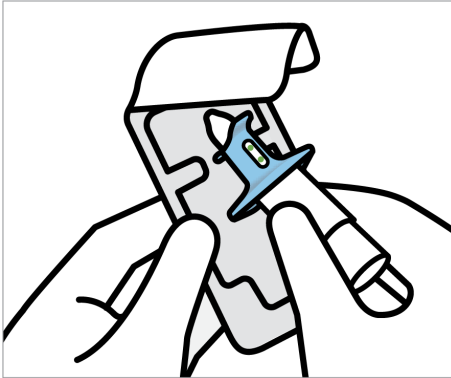
28 mg = 1 dispositivo

56 mg = 2 dispositivi

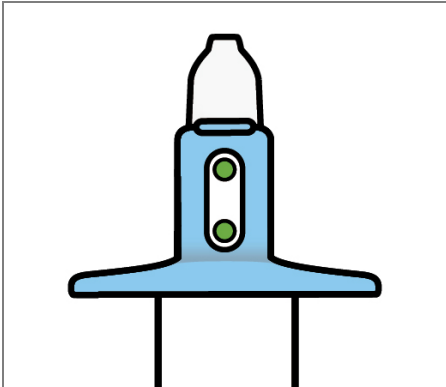
84 mg = 3 dispositivi

Fase 2

Preparare il dispositivo

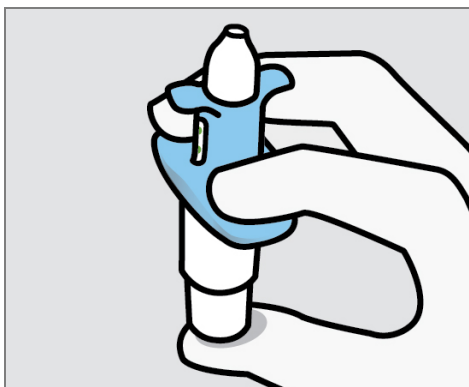


- Controllare la data di scadenza (“Scad.”). Se scaduto, procurarsi un nuovo dispositivo.
- Staccare il blister e rimuovere il dispositivo.



- **Non caricare il dispositivo.** Questo comporterà la perdita di medicinale.
- Controllare che l'indicatore mostri 2 **pallini verdi**. In caso contrario, smaltire il dispositivo e procurarsene uno nuovo.
- Consegnare il dispositivo al paziente.

Fase 3 Preparare il paziente



Chiedere al paziente di:

- Tenere il dispositivo come indicato con il pollice che sostiene delicatamente lo stantuffo.
- **Non** premere lo stantuffo.

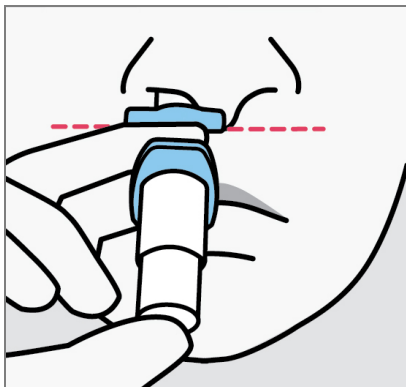


Chiedere al paziente di:

- Reclinare la testa di circa **45 gradi** durante la somministrazione per mantenere il medicinale all'interno del naso.

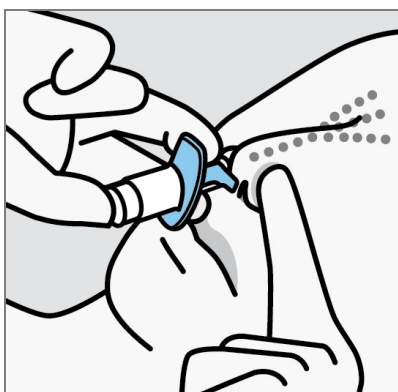
Fase 4

Il paziente eroga un unico spruzzo in ciascuna narice



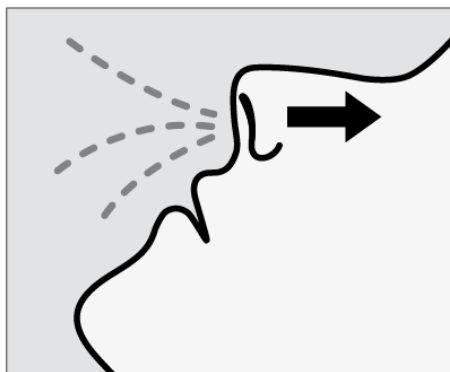
Chiedere al paziente di:

- Inserire la punta dritta nella **prima narice**.
- Il nasello deve toccare la **cute tra le narici**.



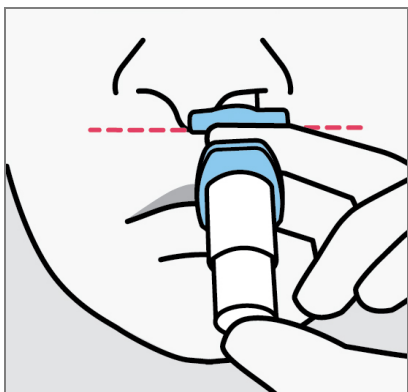
Chiedere al paziente di:

- Chiudere l'altra narice.
- **Inspirare con il naso** spingendo contemporaneamente lo stantuffo fino in fondo finché non si arresta.



Chiedere al paziente di:

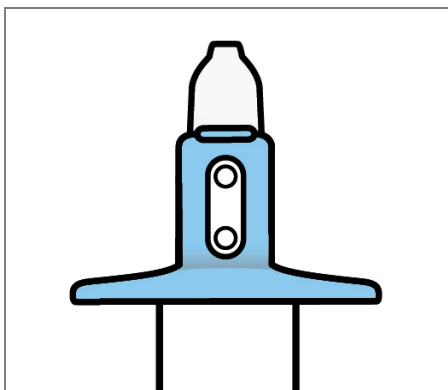
- **Tirare leggermente su con il naso** dopo aver spruzzato il medicinale per mantenerlo all'interno del naso.



Chiedere al paziente di:

- Cambiare mano per inserire la **punta** nella **seconda narice**.
- Ripetere la fase 4 per erogare il secondo spruzzo.

Fase 5 Confermare l'erogazione e riposare



- Prendere il dispositivo dal paziente.
- Controllare che l'indicatore non mostri **nessun pallino verde**. Se compare un pallino verde, chiedere al paziente di erogare un altro spruzzo nella seconda narice.
- Verificare nuovamente l'indicatore per confermare che il dispositivo sia vuoto.



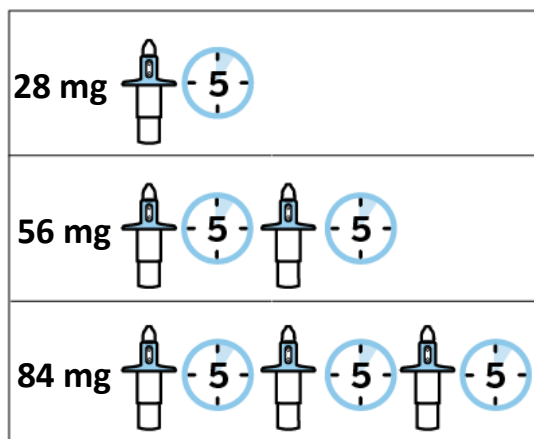
Chiedere al paziente di:

- Rimanere in una posizione comoda (preferibilmente, semi-reclinata) per **5 minuti dopo ciascun dispositivo**.
- In caso di fuoriuscita di liquido, tamponare il naso con un fazzoletto.



Non soffiarsi il naso.

Dispositivo successivo (se richiesto)



- Ripetere i passaggi 2-5 se è richiesto più di un dispositivo.

IMPORTANTE: Assicurarsi che il paziente **attenda 5 minuti dopo ciascun dispositivo** per consentire l'assorbimento del medicinale.

Smaltimento

Smaltire il/i dispositivo/i usato/i conformemente alle disposizioni locali.

Data di revisione: {mese AAAA}

ALLEGATO IV

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per esketamina, le conclusioni scientifiche del PRAC sono le seguenti:

Alla luce dei dati disponibili su bradicardia e crisi epilettica da studi clinici, segnalazioni spontanee, inclusi casi con una stretta relazione temporale, un de-challenge e un re-challenge positivi e alla luce di un plausibile meccanismo d'azione, il PRAC ritiene che una relazione causale tra esketamina (nasale) e bradicardia e crisi epilettica sia almeno una possibilità ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul medicinale dei medicinali contenenti esketamina (nasale) devono essere modificate di conseguenza.

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products, CHMP*) concorda con le relative conclusioni generali con le motivazioni della raccomandazione del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su esketamina il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale contenente esketamina sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni del medicinale.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.