

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Spravato 28 mg sprej għall-imnieher, soluzzjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull apparat ta' sprej għall-imnieher fih esketamine hydrochloride li huwa ekwivalenti għal 28 mg esketamine.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Sprej għall-imnieher, soluzzjoni.
Soluzzjoni ċara, bla kulur, tixbah l-ilma.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Spravato, flimkien ma' SSRI jew SNRI, huwa indikat għal adulti b'Disturb Depressiv Qawwi (MDD, Major Depressive Disorder) reżistenti għat-trattament, li ma jkunux irrispondew għal mill-anqas żewġ trattamenti differenti b'antidepressanti waqt l-episodju dipressiv minn moderat sa sever attwali.

Spravato, mogħti flimkien ma' terapija b'antidepressant mill-ħalq, huwa indikat f'adulti b'episodju minn moderat sa sever ta' Disturb Depressiv Qawwi, bħala trattament akut għal żmien qasir, għat-tnaqqis malajr ta' sintomi depressivi, li skont deċiżjoni klinika jkunu emerġenza psikjatrika.

Ara sezzjoni 5.1 għal deskrizzjoni tal-popolazzjoni studjata.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Id-deċiżjoni biex jiġi ordnat dan il-prodott mediċinali għandha tiġi stabbilita minn psikjatra.

Dan huwa maħsub biex jittiehed mill-pazjent innifsu taħt is-superviżjoni diretta ta' professjonist tal-kura tas-saħħa.

Sessjoni ta' trattament tikkonsisti fl-ghoti mill-inmieher u perjodu ta' osservazzjoni wara l-ghoti. Kemm l-osservazzjoni tal-ghoti u ta' wara l-ghoti għandha ssir f'ambjent kliniku xieraq.

Stima qabel it-trattament

Qabel tingħata doża bi Spravato, il-pressjoni tad-demmi għandha tiġi analizzata.

Jekk il-pressjoni tad-demmi fil-linja bażi tkun għolja r-riskju ta' żidiet fuq terminu ta' żmien qasir fil-pressjoni tad-demmi u l-benefiċċju tat-trattament għandhom jiġu kkonsidrati (ara sezzjoni 4.4). Il-prodott mediċinali għandu jingħata jekk zieda fil-pressjoni tad-demmi jew fil-pressjoni intrakranjali jkunu ta' riskju serju (ara sezzjoni 4.3).

Pazjenti li għandhom kundizzjonijiet kardjovaskulari jew respiratorji klinikament sinjifikanti jew instabbli jkunu jeħtieġu prekawzzjonijiet addizzjonali. F'dawn il-pazjenti, il-prodott mediċinali għandu

jingħata f'ambjent fejn tagħmir tar-risuxxittazzjoni xieraq u professjonisti mill-qasam tal-kura tas-saħħa b'taħriġ fuq risuxxittazzjoni kardjopulmonari jkunu disponibbli (ara sezzjoni 4.4).

Osservazzjoni wara l-ġħoti

Wara l-ġħoti ta' doża bi Spravato, il-pessjoni tad-demmm għandha tiġi assessjata mill-ġdid wara madwar 40 minuta u sussegwentement kif klinikament meħtieġ (ara sezzjoni 4.4).

Minħabba l-possibilita ta' sedazzjoni, dissoċjazzjoni u pessjoni għolja tad-demmm, il-pazjenti għandhom jiġu monitorati minn professjonista tal-kura tas-saħħa sakemm il-pazjent jiġi kkonsidrat bħala klinikament stabbli u lest biex iħalli l-ambjent tal-kura tas-saħħa (ara sezzjoni 4.4).

Požoloġija

Disturb Depressiv Qawwi reżistenti għat-trattament

Ir-rakkomandazzjonijiet tad-doża għal Disturb Depressiv Qawwi reżistenti għat-trattament qed jintwerew f'Tabella 1 u Tabella 2 (adulti ≥ 65 sena). Huwa rrakkomandat li d-doża li l-pazjent jirċievi fi tmiem il-perjodu ta' induzzjoni tinżamm fil-perjodu ta' manteniment. Agġustamenti fid-doża għandhom isiru abbażi tal-effikaċja u t-tollerabilità għad-doża preċedenti. Matul il-faži ta' manteniment, l-ġħoti tad-doži għandu jiġi individwalizzat għall-aktar frekwenza baxxa biex tinżamm/jinżamm remissjoni/rispons.

Tabella 1: Għoti tad-doża rrakkomandata għal Spravato f'adulti <65 sena b'Disturb Depressiv Qawwi reżistenti għat-trattament

Faži ta' induzzjoni	Faži ta' manteniment
Ġimghat 1-4: Doża li tibda biha f'jum 1: 56 mg Doži sussegwenti: 56 mg jew 84 mg darbtejn fil-ġimgha	Ġimghat 5-8: 56 mg jew 84 mg darba fil-ġimgha Minn Ġimgha 9: 56 mg jew 84 mg kull ġimagħtejn jew darba fil-ġimgha
Evidenza ta' benefiċċju terapewtiku għandha tiġi evalwata fi tmiem il-faži ta' induzzjoni biex jiġi determinat il-bżonn ta' tkompliġa tat-trattament.	Il-bżonn li t-trattament jitkompla għandu jiġi eżaminat mill-ġdid kull tant żmien.

Tabella 2: Għoti tad-doża rrakkomandata għal Spravato f'adulti ≥ 65 sena b'Disturb Depressiv Qawwi reżistenti għat-trattament

Faži ta' induzzjoni	Faži ta' manteniment
Ġimghat 1-4: Doża li tibda biha f'jum 1: 28 mg Doži sussegwenti: 28 mg, 56 mg jew 84 mg darbtejn fil-ġimgha, il-bidliet kollha fid-doża għandhom isiru b'żidiet ta' 28 mg	Ġimghat 5-8: 28 mg, 56 mg jew 84 mg darba fil-ġimgha, il-bidliet kollha fid-doża għandhom isiru b'żidiet ta' 28 mg Minn Ġimgha 9: 28 mg, 56 mg jew 84 mg kull ġimagħtejn jew darba fil-ġimgha, il-bidliet kollha tad-doži għandhom isiru b'żidiet ta' 28 mg
Evidenza ta' benefiċċju terapewtiku għandha tiġi evalwata fi tmiem il-faži ta' induzzjoni biex jiġi determinat il-bżonn ta' tkompliġa tat-trattament.	Il-bżonn li t-trattament jitkompla għandu jiġi eżaminat mill-ġdid kull tant żmien.

Wara li s-sintomi dipressivi imorru għall-aħjar, it-trattament huwa rrakkomandat għal mill-inqas 6 xhur.

Trattament akut għal żmien qasir ta' emergenza psikjatrika minħabba Disturb Depressiv Qawwi
Id-dożaġġ rakkomandat għal pazjenti adulti (<65 sena) huwa 84 mg darbtejn fil-ġimgha għal 4 ġimghat. Għandu jsir tnaqqis fid-dożaġġ għal 56 mg abbażi tat-tollerabilità. Wara 4 ġimghat ta'

trattament bi Spravato, it-terapija tal-antidepressant (AD, antidepressant) għandha titkompla, skont id-deċiżjoni klinika.

F'dawn il-pazjenti, it-trattament bi Spravato għandu jkun parti mill-pjan komprensiv ta' kura klinika.

Rakommandazzjonijiet dwar it-tehid ta' ikel u ilma qabel l-għoti tal-medicina

Minhabba li xi pazjenti jista' jkollhom dardir u rimettar wara l-għoti tal-prodott medicinali, il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ma jiklux għal mill-inqas sagħtejn qabel l-għoti tal-medicina u biex ma jixorbux likwidi għal mill-inqas 30 minuta qabel l-għoti (ara sezzjoni 4.8).

Kortikosteroid mill-imnieher jew dikongestant mill-imnieher

Pazjenti li jkunu jehtiegu kortikosteroid mill-imnieher jew dikongestant mill-imnieher fil-jum li fih tingħata d-doża għandhom jingħataw parir biex ma jiddux dawn il-prodotti medicinali fi żmien siegħa qabel l-għoti.

Sessjoni(jiet) maqbuża ta' trattament

Pazjenti li jkunu qabżu sessjoni(jiet) ta' trattament matul l-ewwel 4 ġimgħat ta' trattament għandhom ikomplu bl-iskeda attwali tad-doża tagħhom.

Għal pazjenti b'Disturb Depressiv Qawwi rezistenti għat-trattament li jabżu sessjoni(jiet) ta' trattament matul il-fażi ta' manteniment u jkollhom sintomi ta' depressjoni li jmorru għall-aġar, skont deċiżjoni klinika, ikkunsidra li tirritorna għall-iskeda tad-doża preċedenti (ara Tabelli 1 u 2).

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani (età ta' 65 sena u aktar)

F'pazjenti anzjani d-doża inizjali ta' Spravato għal Disturb Depressiv Qawwi rezistenti għat-trattament hija 28 mg esketamine (doża li tibda biha f'jum 1, ara Tabella 2 fuq). Doži sussegwenti għandhom jiżdiedu b'żidiet ta' 28 mg sa 56 mg jew 84 mg, abbażi tal-effikaċja u t-tollerabilità.

Spravato ma ġiex studjat f'pazjenti anzjani bħala trattament akut għal żmien qasir ta' emerġenza psikjatrika minhabba Disturb Depressiv Qawwi.

Indeboliment tal-fwied

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment hafif (klassi A ta' Child-Pugh) jew moderat (klassi B ta' Child-Pugh) tal-fwied. Madankollu, id-doża massima ta' 84 mg għandha tintuża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied.

Spravato ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (klassi C ta' Child-Pugh). L-użu f'din il-popolazzjoni mhuwiex irrakkomandat (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment minn hafif sa sever tal-kliewi. Il-pazjenti fuq id-dijaliżi ma ġewx studjati.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Spravato f'pazjenti pedjatriki li għandhom 17-il sena u inqas għadhom ma ġewx determinati s'issa. Ma hemm l-ebda użu rilevanti ta' Spravato fi tfal li għandhom anqas minn 7 snin.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Dan il-prodott medicinali qiegħed biex jintuża mill-imnieher biss. L-apparat tal-isprej għall-imnieher huwa apparat li jintuża darba biss li jagħti total ta' 28 mg ta' esketamine, f'żewġ sprejs (sprej waħda f'kull minfes). Biex tevita heġa tal-prodott medicinali, l-apparat m'għandux jiġi ppumpjat qabel ma jintuża. Huwa maħsub biex jingħata mill-pazjent taħt is-superviżjoni ta' professjonist tal-kura tas-

sahha, bl-użu ta' apparat 1 (għal doża ta' 28 mg), 2 apparati (għal doża ta' 56 mg) jew 3 apparati (għal doża ta' 84 mg), b'waqfa ta' 5 minuti bejn użu ta' apparat u ieħor.

Għatis wara l-ghoti

Jekk isehh għatis immedjament wara l-ghoti, m'għandux jintuża apparat ieħor.

L-użu tal-istess minfes għal 2 sprejs konsekuttivi

Jekk isehh għoti fl-istess minfes, m'għandux jintuża apparat ieħor.

Twaqqif tat-trattament ma jehtieġx tnaqqis bil-mod il-mod; abbażi ta' *data* minn provi kliniċi r-riskju ta' sintomi ta' twaqqif ta' sustanza li tivvizzja huwa baxx.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva, ketamine, jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Pazjenti li għalihom zieda fil-pressjoni tad-demem jew pressjoni għol-kranju ikollha riskju serju (ara sezzjoni 4.8):
 - Pazjenit b'mard vaskulari ta' aneurizmu (inkluż tal-kanali tad-demem ta' għol-kranju, tal-aorta toraċika jew tal-addome jew tal-kanali tad-demem periferali arterjali).
 - Pazjenti bi storja ta' emorraġija għol-mohh.
 - Każ kardjovaskulari riċenti (fi żmien 6 ġimgħat), li jinkludi infart mijokardjali (MI).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Suwiċidju/ħsibijiet ta' suwiċidju jew l-istat kliniku jmur għall-aġġar

L-effettività ta' esketamine li jevita suwiċidju jew li jnaqqas l-idea li wieħed jikkommetti suwiċidju jew l-imġiba ta' suwiċidju ma ġewx dimostrate (ara sezzjoni 5.1). L-użu ta' esketamine ma jevita il-ħtieġa għal rikoverar l-isptar jekk ikun indikat b'mod kliniku, anke jekk il-pazjenti jkollhom titjib wara d-doża inizjali ta' esketamine.

Superviżjoni mill-qrib tal-pazjenti b'mod partikolari daww b'riskju għoli għandha takkumpanja t-trattament speċjalment kmieni fit-trattament u wara bidliet fid-doża. Il-pazjenti (u persuni li jieħdu ħsieb il-pazjenti) għandhom jiġu mwissija dwar il-bżonn li jissorveljaw għal kwalunkwe stat kliniku li jmur għall-aġġar, imġiba jew ħsibijiet ta' suwiċidju u bidliet mhux tas-soltu fl-imġiba u biex ifittxu parir mediku immedjament jekk jidhru dawn is-sintomi.

Depressjoni hija assoċjata ma' zieda fir-riskju ta' ħsibijiet ta' suwiċidju, ħsara lill-persuna nnifsha u suwiċidju (avvenimenti marbuta ma' suwiċidju). Dan ir-riskju jippersisti sakemm ikun hemm remissjoni sinifikanti, għalhekk, il-pazjenti għandhom jiġu sorveljati mill-qrib. Hija esperjenza klinika ġenerali li r-riskju ta' suwiċidju jista' jiżdied fil-fażijiet bikrija ta' rkupru.

Pazjenti bi storja ta' avvenimenti marbuta ma' suwiċidju jew daww li jkun qed juru grad sinifikanti ta' formazzjoni ta' idea li jikkommettu suwiċidju qabel il-bidu tat-trattament huma magħrufa li jkun f'riskju akbar għal ħsibijiet ta' suwiċidju jew attentati ta' suwiċidju u għandhom jirċievu sorveljanza b'attenzjoni matul it-trattament.

Indebolimenti newropsikjatriċi u motorji

Waqt il-provi kliniċi ġie rappurat li esketamine jikkawża hedla tan-nghas, sedazzjoni, sintomi ta' dissoċjazzjoni, disturbi tal-perċezzjoni, sturdament, vertigo, u ansjetà (ara sezzjoni 4.8). Dawn l-effetti jistgħu jinbolixxu l-attenzjoni, il-ġudizzju, il-ħsieb, il-heffa tar-reazzjoni u l-ħiliet motorji. F'kull sessjoni tat-trattament, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati taħt is-superviżjoni ta' professjonist tal-kura tas-sahha biex jistma meta l-pazjent ikun meqjus stabbli abbażi tal-opinjoni klinika (ara sezzjoni 4.7).

Depressjoni respiratorja

Depressjoni respiratorja tista' ssehh b'dozi gholja ta' esketamine jew ketamine wara injezzjoni malajr fil-vini meta jintużaw għall-anestesija. Kienu rrapportati każijiet rari ta' sedazzjoni fil-fond. L-użu ta' esketamine flimkien ma' depressanti tas-CNS jista' jżid ir-riskju ta' sedazzjoni (ara sezzjoni 4.5).

Waq t-tqegħid fis-suq, każijiet rari ta' depressjoni respiratorja ġew osservati.

Il-maġġoranza ta' dawn il-każijiet ġew irrappurtati bl-użu konkomitanti ta' depressanti tas-CNS u/jew f'pazjenti b'komorbiditajiet bħal obeżità, ansjetà, kundizzjonijiet kardjovaskulari u respiratorji. Dawn l-avvenimenti kienu ta' natura temporanja u rriżolvew wara stimolazzjoni verbali/tattili jew ossiġenu supplimentari. Monitoraġġ mill-qrib għal sedazzjoni u depressjoni respiratorja.

Effett fuq il-pressjoni tad-dem

Esketamine jista' jikkawża żidiet temporanji fil-pressjoni sistolika u/jew dijastolika tad-dem li jkunu l-oġġla madwar 40 minuta wara l-ghoti tal-prodott mediċinali u jidmugħ madwar siegħa sa saġhtejn (ara sezzjoni 4.8). Żieda sostanzjali fil-pressjoni tad-dem tista' ssehh wara kull sessjoni ta' trattament. Esketamine huwa kontraindikata f'pazjenti li għalihom żieda fil-pressjoni tad-dem jew fil-pressjoni intrakranjali hi ta' riskju (ara sezzjoni 4.3). Qabel ma jiġi ordnat esketamine, pazjenti b'kundizzjonijiet kardjovaskulari u cerebrovaskulari għandhom jiġu assessjati sew biex jiġi stabbilit jekk il-benefiċċju potenzjali ta' esketamine jisboq ir-riskju tiegħu.

F'pazjenti li l-pressjoni tad-dem tagħhom qabel l-ghoti tad-doża tkun meqjusa li hija għolja (bħala gwida ġenerali: >140/90 mmHg għal pazjenti b'età <65 sena u >150/90 mmHg għal pazjenti b'età ≥65 sena), huwa xieraq li tibdel l-istil ta' haġġa/terapija farmakoloġiċi biex tnaqqas il-pressjoni tad-dem qabel tibda t-trattament b'esketamine. Jekk il-pressjoni tad-dem tagħhom tkun għolja qabel l-ghoti ta' esketamine d-deċiżjoni li tipposponi t-terapija b'esketamine għandha tqis il-bilanċ tal-benefiċċju u r-riskju tal-pazjent individwali.

Il-pressjoni tad-dem għandha tiġi mmonitorjata wara l-ghoti tad-doża. Il-pressjoni tad-dem għandha titkejjel madwar 40 minuta wara d-doża u ssussegwentement skont kif ikun iġġustifikat b'mod kliniku sakemm il-valuri jonqsu. Jekk il-pressjoni tad-dem tibqa' għolja għal perjodu twil ta' 'hin, għandha tiġi mfittxa assistenza minnufih minn tobbja b'esperjenza fl-immaniġġjar tal-pressjoni tad-dem. Pazjenti li jkollhom sintomi ta' kriżi ta' pressjoni għolja għandhom jiġu riferuti mmedjatament għal kura ta' emerġenza.

Pazjenti b'kundizzjonijiet kardjovaskulari jew respiratorji klinikament sinjifikanti jew instabbli

Ibda biss it-trattament b'esketamine f'pazjenti b'kundizzjonijiet kardjovaskulari klinikament sinjifikanti jew instabbli kemm-il darba l-benefiċċju jisboq ir-riskju. F'dawn il-pazjenti, esketamine għandu jingħata f'ambjent fejn tagħmir xieraq tar-risuxxitazzjoni u professjonisti tal-kura tas-saħħa b'taħriġ fir-risuxxitazzjoni kardjopulmonari huma disponibbli. Eżempji ta' kundizzjonijiet li għandhom jiġu kkonsidrati jinkludu, imma mhux ristretti għal:

- Insuffiċjenza pulmonari sinjifikanti, li jinkludi COPD;
- Apnea tal-irqad b'obeżità morbida (BMI ≥35);
- Pazjenti b'arritmiji bradi jew taki mhux ikkontrollati li jwasslu għal instabilità emodinamika;
- Pazjenti bi storja ta' infart mijokardijaku. Dawn il-pazjenti għandhom ikunu klinikament stabbli u hielsa minn sintomi kardijaċi qabel l-ghoti;
- Mard tal-qalb valvulari emodinamikament sinjifikanti jew falliment tal-qalb (NYHA Klassi III-IV).

Abbuż ta' droga, dipendenza fuq jew twaqqif ta' sustanza li tivvizzja

Individwi bi storja ta' abbuż ta' droga jew dipendenza fuq sustanza li tivvizzja jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' abbuż u użu hażin ta' esketamine. Qabel wiehej jordna esketamine, għandu jiġi stmat ir-riskju ta' abbuż jew użu hażin għal kull pazjent u pazjenti li jkunu qed jirċievu esketamine għandhom jiġu mmonitorjati għal komportamenti jew kundizzjonijiet ta' abbuż jew użu hażin, inkluż komportament ta' kisba ta' sustanzi li jivvizzjaw, waqt li jkunu fuq it-terapija.

Dipendenza u tolleranza ġew irrappurtati bl-użu fit-tul ta' ketamine. F'individwi li kienu dipendenti fuq il-ketamine, sintomi ta' twaqqif ta' mediċina li tivvizzja ta' xenqa, ansjetà, tregħid, ħruġ ta' għaraq u palpitazzjonijiet ġew irrappurtati mat-twaqqif tal-ketamine.

Ketamine, it-tahlita raċemika ta' arketamine u esketamine, huwa prodott mediċinali li ġie rrappuratat li jiġi abbużat. Il-potenzjal ta' abbuż, użu ħażin u għal skop differenti ta' esketamine huwa mnaqqas minhabba li l-ġħoti tiegħu issir taħt is-supervizjoni diretta ta' professjonist tal-kura tas-saħħa. Spravato fih esketamine u jista' jkun sugġett għal abbuż u użu għal skop differenti.

Popolazzjonijiet oħrajn f'riskju

Spravato għandu jintuża b'attenzjonijiet pazjenti bil-kondizzjonijiet li ġejjin. Dawn il-pazjenti għandhom jiġu evalwati b'attenzjoni qabel jiġi ordnat Spravato u t-trattament għandu jinbeda biss jekk il-benefiċċju jkun aktar mir-riskju:

- Il-preżenza jew storja ta' psikożi;
- Il-preżenza jew storja ta' manija jew disturb bipolari;
- Ipertirojdiżmu li ma ġiex ittrattat b'mod suffiċjenti;
- Storja ta' korriment fil-moħħ, enċefalopatija ipertensiva, terapija intratekali b'modijiet ventrikulari alternattivi, jew kwalunkwe kondizzjoni oħra assoċjata ma' żieda fil-pressjoni ta' ġol-kranju.

Anzjani (65 sena u aktar)

Pazjenti anzjani trattati bi Spravato huma f'riskju oghla li jaqgħu għal darbha jkunu mobilizzati, għalhekk dawn il-pazjenti għandhom jiġu monitorati mill-qrib.

Indeboliment sever tal-fwied

Minhabba ż-żieda mistennija fl-esponiment u n-nuqqas ta' esperjenza klinika, Spravato mhuwiex irrakkomandat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied tal-klassi C (severa) ta' Child-Pugh.

Ġiet irrappurtata tossiċità fil-fwied b'użu kroniku ta' ketamine, għalhekk, il-possibbiltà ta' effett bħal dan minhabba l-użu fit-tul ta' Spravato ma jistax jiġi eskluż. Fi prova klinika fit-tul b'pazjenti ttrattati għal dewmien ta' esponiment totali medju ta' 42.9 xhur (sa 79 xahar), ma ġiet osservata l-ebda evidenza ta' tossiċità fil-fwied.

Sintomi tal-passaġġ awrinarju

Sintomi tal-passaġġ awrinarju u tal-bużżieqa ġew rapportati bl-użu ta' Spravato (ara sezzjoni 4.8). Huwa irrakkomandat li tissorvelja s-sintomi tal-passaġġ awrinarju u tal-bużżieqa waqt il-kors tat-trattament u tirreferi għand fornitur tas-saħħa xieraq meta s-sintomi jippersistu.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

L-użu ta' Spravato flimkien ma' depressanti tas-CNS (eż., benzodiazepines, opjojdi, alkoħol) jista' jżid is-sedazzjoni, li għalhekk għandu jkun immonitorjat mill-qrib.

Il-pressjoni tad-demmi għandha tiġi mmonitorjata mill-qrib meta Spravato jintuża flimkien ma' psikostimulanti (eż., amfetamini, methylphenidate, modafinil, armodafinil) jew prodotti mediċinali oħrajn li jistgħu jżidu l-pressjoni tad-demmi (eż., derivati ta' xanthine, ergometrine, ormoni tat-tirojde, vasopressin, jew MAOIs, bħal, tranilcypromine, selegiline, phenelzine).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal

Spravato mhuwiex irrakomandat waqt it-tqala u f'nisa li jista' jkollhom it-tfal li ma jkunux qed jużaw kontraċezzjoni.

Tqala

M'hemmx *data* jew hemm *data* limitata dwar l-użu ta' esketamine f'nisa tqal. Studji fl-annimali urew li ketamine, it-tahlita raċemika ta' arketamine u esketamine, tikkaġuna newrotossicità fil-feti li jkunu qed jiżviluppaw (ara sezzjoni 5.3). Ma jistax jiġi eskluż riskju simili b'esketamine.

Jekk mara tohorog tqila waqt li tkun qed tiġi ttrattata bi Spravato, it-trattament għandu jitwaqqaf, u l-pazjent għandu jinghatalu parir professjonali dwar ir-riskji possibbli għall-fetu u l-ghazliet kliniċi/terapewtiċi kemm jista' jkun malajr.

Treddigh

Mhux magħruf jekk esketamine jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. *Data* fl-annimali uriet eliminazzjoni ta' esketamine fil-ħalib. Ma jistax jiġi eskluż riskju għat-tarbija li qed titredda'. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-trattament bi Spravato wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

Fertilità

Studji fl-annimali urew li l-fertilità u l-kapaċitajiet riproduttivi mhumix affettwati b'mod avvers b'esketamine.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Spravato għandu effett qawwi ħafna fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Fi studji kliniċi ġie rrapportat li Spravato jikkawża ħedla tan-nghas, sedazzjoni, sintomi ta' disoċjazzjoni, disturbi tal-perċezzjoni, sturdament, vertigo u ansjetà (ara sezzjoni 4.8). Qabel l-ghoti ta' Spravato, il-pazjenti għandhom jiġu mwissija biex ma jagħmlux attivitajiet li jistgħu jkunu perikolużi li jkunu jehtiegu attenzjoni mentali shiha u koordinazzjoni motorja, bħal issuq vettura jew thaddem magni, sal-jum ta' wara, wara raqda mistrieħa (ara sezzjoni 4.4).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni osservati f'pazjenti ittrattati bi Spravato kienu sturdament (31%), disoċjazzjoni (27%), nawsja (27%), uġiġħ ta' ras (23%), ħedla (18%), disgewżja (18%), vertigo (16%), ipoestesija (11%), rimettar (11%) u žieda fil-pressjoni tad-demem (10%).

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Reazzjonijiet avversi rrapportati b'esketamine huma elenkati f'Tabella 3. Fil-klassijiet tas-sistemi u tal-organi ddefiniti, ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati taħt it-titli ta' frekwenza, bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$); rari ħafna ($< 1/10\,000$); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli).

Tabella 3: Lista ta' reazzjonijiet avversi

Klassi tas-Sistemi u tal- Organi	Reazzjoni Avversa għall-Medicina			
	Frekwenza			
	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari
Disturbi psikjatriċi	dissoċjazzjoni	ansjetà, burdata ewforika, stat ta' konfużjoni, ma tħossx li d-dinja ta' madwarek hija reali, irritabilità, allucinazzjoni inkluż allucinazzjoni viżwali, agitazzjoni, illużjoni, attakk ta' paniku, perċezzjoni mibdula tal-ħin	dewmien psikomotorju, ansjetà emozzjonali kbira, disforja	
Disturbi fis-sistema nervuża	sturdament, uġiġħ ta' ras, ħedla tan-nghas, disgewżja, ipoestesija	parestesija, sedazzjoni, roġħda, indeboliment mentali, letargija, disartrija, disturb fl-attenzjoni	nystagmus, attività psikomotorja eċċessiva	aċċessjoni
Disturbi fl-għajnejn		vista mċajpra		
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	vertigo	tinnitus, iperakusi		
Disturbi fil-qalb		takikardija	bradikardija	
Disturbi vaskulari		pressjoni tad-demmi għolja	pressjoni tad-demmi baxxa	
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		skumdità fl-imnieher, irritazzjoni fil-gerżuma, uġiġħ fil-ħalq u l-faringi imnieher xott inkluż qoxra ġol-imnieher, ħakk fl-imnieher		Depressjoni respiratorja
Disturbi gastrointestinali	nawsja, rimettar	ipoestesija fil-ħalq, ħalq xott	sekrezzjoni eċċessiva ta' bżieq	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda		iperidrozi	għaraq kiesaħ	
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema awrinarja		pollakijurja, disurja, urġenza biex tagħmel l-awrina		
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata		ma tħossokx normali, tħossok fis-sakra, astenja, biki, tħoss bidla fit-temperatura tal-ġisem tiegħek	disturb fil-mod kif timxi	

Investigazzjonijiet	żieda fil-pressjoni tad-demmm			
----------------------------	-------------------------------	--	--	--

Sigurtà fit-tul

Is-sigurtà fit-tul kienet assessjata fi studju (TRD3008) ta' estensjoni ta' Fazi 3, multicentriku, open-label f'1 148 pazjent adult b'Disturb Dipressiv Magġuri li jirrappreżenta 3 777 sena ta' esponiment f'pazjenti. Il-pazjenti kienu ttrattati b'esketamine għal dewmien ta' esponiment totali medju ta' 42.9 xhur (sa 79 xahar) b'63% u 28% tal-pazjenti jirċievu trattament mill-inqas għal 3 snin u 5 snin, rispettivament. Il-profil ta' sigurtà ta' esketamine kien konsistenti mal-profil ta' sigurtà magħruf osservat fil-provi kliniċi kruċjali. L-ebda tħassib għdid dwar is-sigurtà ma ġie identifikat.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Dissoċjazzjoni

Dissoċjazzjoni (27%) kienet waħda mill-effetti fiżjoloġiċi l-aktar komuni ta' esketamine. Termini oħrajn relatati kienu jinkludu ma tħossx li d-dinja ta' madwarek hija reali (2.2%), ma tħossokx reali (2.2%), illużjonijiet (1.3%), u interpretazzjoni falza tal-hin (1.2%). Dawn ir-reazzjonijiet avversi ġew irrappurtati bħala temporanji u li jgħaddu waħedhom u seħħew fil-jum li fih ingħatat id-doża. Dissoċjazzjoni ġiet irrappurtata bħala severa fl-intensità bl-inċidenza ta' inqas minn 4% fl-istudji kollha. Sintomi ta' dissoċjazzjoni b'mod tipiku għaddew wara 1.5 siegħa wara d-doża u l-qawwa tagħhom kellha tendenza li tonqos maż-żmien bi trattamenti ripetuti.

Sedazzjoni/hedla tan-nġhas/depressjoni respiratorja

Fi provi kliniċi, reazzjonijiet avversi ta' sedazzjoni (9.3%) u hedla tan-nġhas (18.2%) kienu l-biċċa l-kbira ħfief jew moderati fil-qawwa tagħhom, seħħew fil-jum tal-ghoti tad-doża u għaddew b'mod spontanju fl-istess jum. Effetti sedattivi b'mod tipiku għaddew 1.5 sigħat wara d-doża. Rati ta' hedla tan-nġhas kienu relattivament stabbli maż-żmien matul trattament fuq perjodu twil ta' żmien. F'każijiet ta' sedazzjoni, ma kienu osservati l-ebda sintomi ta' distress respiratorju, u parametri emodinamiċi (inklużi sinjali vitali u saturazzjoni tal-ossiġnu) baqgħu fil-firxa normali. Waqt l-użu ta' wara t-tqegħid fis-suq, każijiet rari ta' depressjoni respiratorja ġew osservati (ara sezzjoni 4.4).

Bidliet fil-pressjoni tad-demmm

Fil-provi kliniċi tad-Disturb Depressiv Qawwi reżistenti għat-trattament, żidiet fil-pressjoni sistolika u diastolika tad-demmm (SBP u DBP) mal-hin kienu madwar 7 sa 9 mmHg fl-SBP u 4 sa 6 mmHg fid-DBP 40 minuta wara d-doża u 2 sa 5 mmHg fl-SBP u 1 sa 3 mmHg fid-DBP 1.5 siegħa wara d-doża f'pazjenti li kienu qed jirċievu Spravato flimkien ma' antidepressanti mill-ħalq (ara sezzjoni 4.4). Il-frekwenza ta' żidiet kbar mhux normali fil-pressjoni tad-demmm tal-SBP (żieda ≥ 40 mmHg) varjat minn 8% (<65 sena) sa 17% (≥ 65 sena) u tad-DBP (żieda ≥ 25 mmHg) varjat minn 13% (<65 sena) sa 14% (≥ 65 sena) f'pazjenti li kienu qed jirċievu esketamine flimkien ma' antidepressant mill-ħalq. L-inċidenza ta' żieda fl-SBP (≥ 180 mmHg) kienet 3% u fid-DBP (≥ 110 mmHg) kienet 4%.

Indeboliment kognittiv u tal-memorja

Indeboliment kognittiv u tal-memorja ġew irrappurtati bl-użu fit-tul ta' ketamine jew abbuż ta' droga. Dawn l-effetti ma żdidux maż-żmien u kienu reversibbli wara li twaqqaf ketamine. Fi provi kliniċi fit-tul, li jinkludu prova klinika b'pazjenti ttrattati għal dewmien ta' esponiment totali medju ta' 42.9 xhur (sa 79 xahar), l-effett tal-isprej esketamine għall-immieħer fuq il-funzjoni kognittiva ġie stmat maż-żmien u l-eżekuzzjoni baqgħet stabbli.

Sintomi fl-apparat tal-awrina

Ġew irrappurtati każijiet ta' ċistite tal-interstiżju bl-użu ta' ketamine kuljum u fit-tul b'doži għoljin. Fi studji kliniċi b'esketamine, ma kien hemm l-ebda każijiet ta' ċistite tal-interstiżju, madankollu kienet osservata rata oġġla ta' sintomi fl-apparat tan-naħa ta' isfel tal-awrina (pollakiurja, disurja, urġenza biex tagħmel l-awrina, nokturja, u ċistite) f'pazjenti ttrattati b'esketamine mqabbla mal-pazjenti ttrattati bil-placebo. Fi prova klinika fit-tul b'pazjenti ttrattati għal dewmien ta' esponiment totali medju ta' 42.9 xhur (sa 79 xahar), ma kien osservat l-ebda każ ta' ċistite interstiżjali.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jigu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' Appendiċi V**.

4.9 Doża eċċessiva

Il-possibiltà ta' doża eċċessiva ta' Spravato mill-pazjent hija mnaqqsa minhabba d-disinn tal-prodott u l-ġhoti li jsir taħt is-superviżjoni ta' professjonist tal-kura tas-saħħa (ara sezzjoni 4.2).

Sintomi

L-oġġla doża waħda tal-isprej esketamine għall-imnieher li ġiet ittestjata f'voluntiera f'saħħithom kienet 112-il mg li ma wriet l-ebda xhieda ta' tossiċità u/jew riżultati kliniċi avversi. Madankollu, meta mqabbla mal-firxa tad-doża rrakkomandata, id-doża ta' 112-il mg esketamine ta' sprej għall-imnieher kien assoċjat ma' rati oġġla ta' reazzjonijiet avversi inkluż sturdament, iperidrozi, ħedla tan-nġhas, ipoestesija, ma tħossokx normali, nawsja u rimettar.

Sintomi ta' periklu għall-ħajja huma mistennija abbażi ta' esperjenza b'ketamine mogħti 25 darba aktar mid-doża tas-soltu tal-anestesija. Sintomi kliniċi huma deskritti bħala konvulżjonijiet, aritmiji tal-qalb, u waqfien respiratorju. L-ġhoti ta' doża supratherapewtika kumparabbli ta' esketamine mir-rota ta' ġol-imnieher x'aktarx ma tkunx possibbli u Prattika.

Immaniġġjar

M'hemm l-ebda antidot speċifiku għal doża eċċessiva ta' esketamine. F'każ ta' doża eċċessiva, għandha titqies il-possibbiltà tal-involvement ta' hafna prodotti mediċinali. L-immaniġġjar ta' doża eċċessiva ta' Spravato għandha tikkonsisti fit-trattament tas-sintomi kliniċi u l-monitoraġġ rilevanti. Superviżjoni mill-qrib u monitoraġġ għandhom ikomplu sakemm il-pazjent jirkupra.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Psikoanalettiċi; Antidepressanti oħra, Kodiċi ATC: N06AX27.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Esketamine huwa l-enantiomer S ta' ketamine raċemiku. Huwa antagonist mhux selettiv, mhux kompetittiv tar-riċettur *N*-methyl-*D*-aspartate (NMDA), riċettur ionotropiku tal-glutamate. Permezz ta' antagoniżmu tar-riċettur ta' NMDA, esketamine jipproduċi żieda temporanja fir-rilaxx tal-glutamate li jwassal għal żidiet fl-istimulu tar-riċettur α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) u sussegwentement għal żidiet fl-ġhoti ta' sinjali newrotrofiċi li jistgħu jikkontribwixxu għar-ritorn tal-funzjoni tas-sinapsi f'dawn ir-reġjuni tal-moħħ involuti fir-regolazzjoni tal-burdata u tal-komportament emozzjonali. Ir-ritorn tan-newrotrasmissjoni dopaminergika fir-reġjuni tal-moħħ involuti fl-ippremjar u l-motivazzjoni, u tnaqqis fl-istimulu tar-reġjuni tal-moħħ involuti f'anedonja, jistgħu jikkontribwixxu għar-rispons mġaġġel.

Effetti farmakodinamiċi

Potenzjal għal abbuż

Fi studju tal-potenzjal ta' abbuż li sar f'persuni (n=41) li jużaw hafna drogi għal rekreazzjoni, doži waħdiet tal-isprej esketamine għall-imnieher (84 mg u 112-il mg) u l-mediċina ta' kontroll pożittiv ketamine mill-vini (0.5 mg/kg mogħtija fil-vini fuq perjodu ta' 40 minuta) ipproduċew punteġġi

b'mod sinifikanti akbar mill-plaċebo fuq punteġġi suġġettivi ta' "il-medicina toghġobni" u fuq miżuri oħra ta' effetti suġġettivi tal-medicina.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja u s-sigurtà tal-isprej għall-imnieher esketamine ġew investigati f'ħames studji kliniċi ta' Fażi 3 (TRD3001, TRD3002, TRD3003, TRD3004, u TRD3005) f'pazjenti adulti (18 sa 86 sena) b'depressjoni rezistenti għat-trattament (TRD, treatment-resistant depression) li ssodisfaw il-kriterji DSM-5 għal disturb depressiv qawwi u ma kinux irrispondew għal trattament b'mill-anqas żewġ antidepressanti mill-ħalq (ADs, antidepressants), b'doża xierqa u tul ta' żmien xieraq, matul l-episodju depressiv qawwi attwali. Ġew irreġistrati 1 833 pazjent adult, li minnhom 1 601 pazjent ġew esposti għal esketamine. Addizzjonalment, 202 pazjent ġew randomizzati (122 pazjent irċevew esketamine) fi studju ta' Fażi 2 TRD2005 fil-Ġappun, 252 pazjent ġew randomizzati (126 pazjent irċevew esketamine) fi studju ta' Fażi 3 TRD3006 primarjament fiċ-Ċina, u 676 pazjent ġew randomizzati (334 pazjent irċevew esketamine) fi studju ta' Fażi 3 TRD3013.

L-effikaċja u s-sigurtà ta' esketamine sprej għall-imnieher ġew investigati f'żewġ studji kliniċi ta' Fażi 3 f'pazjenti adulti (minn 18 sa 64 sena) b'MDD minn moderata sa severa (punteġġ totali MADRS >28) li kellhom risponsi affermativi għall-mistoqsijiet B3 ("Tahseb [anke b'mod momentarju] li tagħmel deni jew li twegġa' jew li tkorri lilek innifsek: b'mill-anqas xi intenzjoni jew tkun konxju li b'riżultat ta' dan tista' tmūt; jew tahseb dwar suwiċidju [jiġifieri, dwar li toqtol lilek innifsek?]) u B10 ("Kellek intenzjoni li twettaq il-ħsbijiet li toqtol lilek innifsek f'dawn l-aħħar 24 siegħa?") tal-Intervista Newropsikjatrika Qasira Internazzjonali (MINI Mini International Neuropsychiatric Interview). Ġew irreġistrati 456 pazjent adult, li minnhom 227 pazjent kienu esposti għal Spravato.

Depressjoni rezistenti għat-trattament – Studji fuq perjodu qasir ta' żmien

Esketamine ġie evalwat fi tliet studji ta' Fażi 3 fuq perjodu qasir ta' żmien (4 ġimgħat), b'għażla arbitrarja, fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża, ikkontrollati b'mod attiv f'pazjenti b'TRD. L-istudji TRANSFORM-1 (TRD3001) u TRANSFORM-2 (TRD3002) saru fl-adulti (18 sa < 65 sena) u l-Istudju TRANSFORM-3 (TRD3005) sar f'adulti b'età ≥ 65 sena. Pazjenti f'TRD3001 u TRD3002 bdew trattament b'esketamine 56 mg flimkien ma' AD kuljum mill-ħalq mibdi ġdid jew AD mill-ħalq mibdi ġdid flimkien ma' sprej plaċebo għall-imnieher f'jum 1. Dożaġġi ta' esketamine mbagħad inżammu 56 mg jew ġew titrati sa 84 mg jew sprej plaċebo għall-imnieher jaqbel miegħu mogħti darbtejn fil-ġimgħa waqt il-fażi ta' induzzjoni ta' 4 ġimgħat fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża. Doži ta' esketamine ta' 56 mg jew 84 mg kienu fissi fl-Istudju TRD3001 u flessibbli fl-Istudju TRD3002. Fl-Istudju TRD3005, il-pazjenti (≥ 65 sena) bdew trattament bi esketamine 28 mg flimkien ma' AD kuljum mill-ħalq mibdi ġdid jew AD kuljum mill-ħalq mibdi ġdid flimkien ma' sprej plaċebo għall-imnieher (jum 1). Id-dożaġġi ta' esketamine ġew titrati għal 56 mg jew 84 mg jew sprej plaċebo għall-imnieher jaqbel miegħu mogħti darbtejn fil-ġimgħa matul il-fażi ta' induzzjoni ta' 4 ġimgħat fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema medicina qed tintuża. Fl-istudji b'doża flessibbli, TRD3002 u TRD3005, titrazzjoni 'l fuq tad-doża ta' esketamine kienet ibbażata fuq l-opinjoni klinika u d-doża setgħet tiġi titrata 'l isfel abbażi tat-tollerabilità. AD mibdi ġdid mill-ħalq fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema qed jintuża (SNRI: duloxetine, venlafaxine li jintreħa b'mod estiż; SSRI: escitalopram, sertraline) inbeda f'jum 1 fl-istudji kollha. L-għażla tal-AD mibdi ġdid mill-ħalq kienet determinata mill-investigatur abbażi tal-istorja tat-trattament preċedenti tal-pazjent. Fl-istudji kollha fuq perjodu qasir ta' żmien, l-iskop finali ta' effikaċja kien bidla fil-punteġġ totali MADRS mil-linja bażi sa jum 28.

Karatteristiċi demografici u tal-marda fil-linja bażi għal pazjent f'TRD3002, TRD3001, u TRD3005 huma preżentati f'Tabella 4.

Tabella 4: Karatteristiċi demografiċi fil-linja bażi għal TRD3002, TRD3001, u TRD3005 (settijiet shah ta' analiżi)

	Studju TRD3002 (N=223)	Studji TRD3001 (N=342)	Studji TRD3005 (N=137)
Età, snin			
Medjan (Firxa)	47.0 (19; 64)	47.0 (18; 64)	69.0 (65; 86)
Sess, n (%)			
Raġel	85 (38.1%)	101 (29.5%)	52 (38.0%)
Mara	138 (61.9%)	241 (70.5%)	85 (62.0%)
Razza, n (%)			
Bojod	208 (93.3%)	262 (76.6%)	130 (94.9%)
Suwed jew Amerikani Afrikani	11 (4.9%)	19 (5.6%)	--
Antidepressanti preċedenti mill-ħalq mingħajr rispons (ie., antidepressanti li fallaw)			
Numru ta' antidepressanti speċifiċi, n (%)			
2	136 (61.0%)	167 (48.8%)	68 (49.6%)
3 jew aktar	82 (36.8%)	167 (48.8%)	58 (42.3%)
Antidepressant mill-ħalq mibdi ġdid meta saret l-għażla arbitrarja, n (%)			
SNRI	152 (68.2%)	196 (57.3%)	61 (44.5%)
SSRI	71 (31.8%)	146 (42.7%)	76 (55.5%)
Twaqqfu mill-istudju (għal kwalunkwe raġuni), n/N (%)	30/227 (13.2%)	31/346 (9.0%)	16/138 (11.6%)

Fl-istudju b'doża flessibbli TRD3002, f'jum 28, 67% tal-pazjenti li ntagħzlu b'mod arbitrarju għal esketamine kienu fuq 84 mg. Fl-istudju TRD3002, esketamine flimkien mal-AD mill-ħalq mibdi ġdid urew superjorità ta' sinifikat kliniku u statistika meta mqabbla mal-AD mill-ħalq mibdi ġdid (SNRI: duloxetine, venlafaxine li jintreha b'mod estiż; SSRI: escitalopram, sertraline) flimkien mal-isprej placebo għall-immieher (Tabella 5), u t-tnaqqis fis-sintomi ġie osservat sa minn 24 siegħa wara l-ghoti tad-doża.

Fl-istudju TRD3001, ġie osservat effett ta' sinifikat kliniku tat-trattament fil-bidla mill-punteggi totali MADRS mil-linja bażi fi tmiem il-fażi ta' induzzjoni ta' 4 ġimgħat favur esketamine flimkien mal-AD mibdi ġdid mill-ħalq meta mqabbel mal-AD mibdi ġdid mill-ħalq (SNRI: duloxetine, venlafaxine li jintreha b'mod estiż; SSRI: escitalopram, sertraline) flimkien ma' sprej placebo għall-immieher (Tabella 5). Fl-Istudju TRD3001, l-effett tat-trattament għall-grupp ta' esketamine 84 mg flimkien ma' AD mibdi ġdid mill-ħalq imqabbel ma' AD mibdi ġdid mill-ħalq flimkien ma' placebo ma kienx sinifikanti b'mod statistiku.

Fl-istudju TRD3005, f'jum 28, 64% tal-pazjenti li ntagħzlu b'mod arbitrarju għal esketamine kienu fuq 84 mg, 25% fuq 56 mg, u 10% fuq 28 mg. Fl-istudju TRD3005, ġie osservat effett ta' sinifikat kliniku tat-trattament izda mhux sinifikanti b'mod statistiku fil-bidla tal-punteggi totali MADRS mil-linja bażi fi tmiem il-fażi ta' induzzjoni ta' 4 ġimgħat li kien jiffavorixxi esketamine flimkien mal-AD mibdi ġdid mill-ħalq mqabbel mal-AD mibdi ġdid mill-ħalq (SNRI: duloxetine, venlafaxine li jintreha b'mod estiż; SSRI: escitalopram, sertraline) flimkien mal-isprej placebo għall-immieher (Tabella 5). Analiżi ta' sottogrupp tissuggerixxi effikaċja limitata fil-popolazzjoni ta' persuni li għandhom aktar minn 75 sena.

Tabella 5: Riżultati ta' effikċja primarja għal bidla fil-punteġġ totali MADRS għall-provi kliniċi ta' 4 ġimghat (ANCOVA BOCF^a)

Nru tal-Istudju	Grupp tat-trattament [§]	Numru ta' pazjenti	Medja tal-punteġġ fil-linja bażi (SD)	Bidla medja ta' LS mil-linja bażi sa tmiem il-ġimgha 4 (SE)	Differenza medja ta' LS (95% CI) [†]
TRD3001	Spravato 56 mg + AD mill-ħalq	115	37.4 (4.8)	-18.9 (1.3)	-4.3 (-7.8, -0.8) [#]
	Spravato 84 mg + AD mill-ħalq	114	37.8 (5.6)	-16.2 (1.3)	-1.2 (-4.7, 2.3) [#]
	AD mill-ħalq + sprej placebo għall-imnieher	113	37.5 (6.2)	-14.7 (1.3)	
TRD3002	Spravato (56 mg jew 84 mg) + AD mill-ħalq	114	37.0 (5.7)	-17.7 (1.3)	-3.5 (-6.7, -0.3) [‡]
	AD mill-ħalq + sprej placebo għall-imnieher	109	37.3 (5.7)	-14.3 (1.3)	
TRD3005 (≥ 65 sena)	Spravato (28 mg, 56 mg jew 84 mg) + AD mill-ħalq	72	35.5 (5.9)	-10.1 (1.7)	-2.9 (-6.5, 0.6) [#]
	AD mill-ħalq + sprej placebo għall-imnieher	65	34.8 (6.4)	-6.8 (1.7)	

SD, standard deviation = devjazzjoni standard; SE, standard error = żball standard; LS Mean = medja ta' least-squares; CI, confidence interval= intervall ta' kunfidenza; AD = antidepressant

* Analizi ANCOVA bl-użu tat-Trasferriment tal-Aħħar Osservazzjoni (Baseline Observation Carried Forward), li jfisser li għal pazjent li jwaqqaf it-trattament wiehed jassumi li l-livell ta' depressjoni jmur lura għal-livell tal-linja bażi (jiġifieri l-livell ta' depressjoni jkun l-istess bħal dak ta' qabel ikun beda t-trattament)

§ Esketamine mogħti mill-imnieher jew placebo; AD mill-ħalq= AD mibdi ġdid (SNRI: duloxetine, venlafaxine li jintreħa b'mod estiż; SSRI: escitalopram, sertraline)

† Differenza (Spravato + AD mill-ħalq mingħajr AD mill-ħalq+ sprej placebo għall-imnieher) f'bidla medja ta' least-squares mil-linja bażi

‡ Grupp ta' trattament li kien superjuri b'mod sinifikanti għal AD mill-ħalq+ sprej placebo għall-imnieher

Medjan ta' stima imparzjali (i.e., kombinazzjoni tal-medji ta' LS tad-differenza minn AD mill-ħalq+ sprej placebo għall-imnieher mogħtija aktar importanza), u intervall ta' kunfidenza ta' 95% flessibbli

Rati ta' rispons u remissjoni

Rispons ġie ddefinit bħala tnaqqis $\geq 50\%$ fil-punteġġ totali MADRS mil-linja bażi tal-fażi ta' induzzjoni. Abbażi tat-tnaqqis fil-punteġġ totali ta' MADRS mil-linja bażi, il-proporzjon ta' pazjenti fl-Istudji TRD3001, TRD3002 u TRD3005 li wrew rispons għal esketamine flimkien ma' trattament b'AD mill-ħalq kien akbar minn dak għal AD mill-ħalq flimkien ma' sprej placebo għall-imnieher matul il-fażi kollha ta' induzzjoni ta' 4 ġimghat fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża (Tabella 6).

Remissjoni ġiet iddefinita bħala punteġġ totali MADRS ≤ 12 . Fit-tliet studji, proporzjon akbar ta' pazjenti ttrattati b'esketamine flimkien ma' AD mill-ħalq kienu f'remissjoni fi tmiem il-fażi ta' induzzjoni ta' 4 ġimghat fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża milli għal AD mill-ħalq flimkien ma' sprej placebo għall-imnieher (Tabella 6).

Tabella 6: Rati ta' rispons u remissjoni fi provi kliniċi ta' 4 ġimghat abbażi ta' data BOCF*

Nru tal-Istudju	Grupp ta' trattament [§]	Numru ta' pazjenti (%)					
		Rata ta' rispons [†]					Rata ta' remissjon i [‡]
		24 siegħa	Ġimgha 1	Ġimgha 2	Ġimgha 3	Ġimgha 4	Ġimgha 4
TRD3001	Spravato 56 mg + AD mill-ħalq	20 (17.4%)	21 (18.3%)	29 (25.2%)	52 (45.2%)	61 (53.0%)	40 (34.8%)
	Spravato 84 mg + AD mill-ħalq	17 (14.9%) [#]	16 (14.0%)	25 (21.9%)	33 (28.9%)	52 (45.6%)	38 (33.3%)
	AD mill-ħalq + sprej placebo għall-imnieher	8 (7.1%)	5 (4.4%)	15 (13.3%)	25 (22.1%)	42 (37.2%)	33 (29.2%)
TRD3002	Spravato 56 mg jew 84 mg + AD mill-ħalq	18 (15.8%)	15 (13.2%)	29 (25.4%)	54 (47.4%)	70 (61.4%)	53 (46.5%)
	AD mill-ħalq + sprej placebo għall-imnieher	11 (10.1%)	13 (11.9%)	23 (21.1%)	35 (32.1%)	52 (47.7%)	31 (28.4%)
TRD3005 (≥ 65 sena)	Spravato 28 mg, 56 mg jew 84 mg + AD mill-ħalq	NA	4 (5.6%)	4 (5.6%)	9 (12.5%)	17 (23.6%)	11 (15.3%)
	AD mill-ħalq + sprej placebo għall-imnieher	NA	3 (4.6%)	8 (12.3%)	8 (12.3%)	8 (12.3%)	4 (6.2%)

AD = antidepressant; NA = mhux disponibbli

* Trasferiment tal-Aħhar Osservazzjoni, (Baseline Observation Carried Forward) li jfisser li għal pazjent li jwaqqaf it-trattament wiehed jassumi li l-livell ta' depressjoni jmur lura għal-livell tal-linja bażi (jiġifieri l-livell ta' depressjoni jkun l-istess bhal dak ta' qabel ikun beda t-trattament).

§ Spravato jew placebo mogħtija mill-imnieher; AD mill-ħalq=AD mibdi ġdid (SNRI: duloxetine, venlafaxine li jinterha b'mod estiż; SSRI: escitalopram, sertraline)

† Rispons ġie ddefinit bħala tnaqqis ≥ 50% fil-punteġġ totali MADRS mil-linja bażi

‡ Remissjoni ġiet iddefinita bħala punteġġ totali MADRS ≤ 12

L-ewwel doża kienet Spravato 56 mg + AD mill-ħalq

Depressjoni rezistenti għat-trattament – Studji fit-tul

Studju dwar prevenzjoni ta' rikaduta

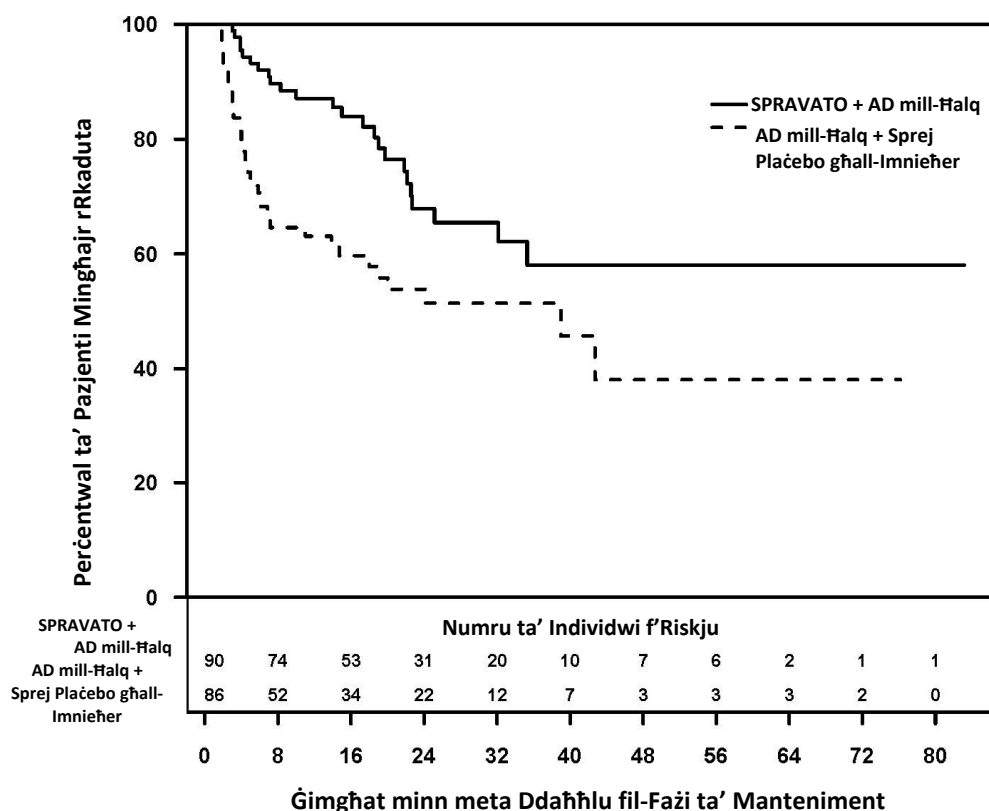
Il-manteniment tal-effikaċja tal-antidepressant intweriet fi prova ta' prevenzjoni ta' rikaduta. L-Istudju SUSTAIN-1 (TRD3003) kien studju fit-tul, arbitrarju, fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża bi grupp parallell, ikkontrollat b'mod attiv, b'ħafna ċentri dwar prevenzjoni ta' rikaduta. Il-kejl tar-riżultat primarju biex tiġi stmata l-prevenzjoni ta' rikaduta depressiva tkejjel bħala ż-żmien għal rikaduta. Globalment ġew irregistrati total ta' 705 pazjenti; 437 ġew irregistrati b'mod dirett; 150 ġew trasferiti minn TRD3001, u 118 ġew trasferiti minn TRD3002. Il-pazjenti li ġew irregistrati direttament ingħataw esketamine (56 mg jew 84 mg darbtejn fil-ġimgha) flimkien ma' AD mill-ħalq fil-fażi ta' induzzjoni ta' 4 ġimghat fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza qed tintuża. Fi tmiem il-fażi ta' induzzjoni fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza qed tintuża, 52% tal-pazjenti kienu f'remissjoni (punteġġ totali MADRS ≤ 12) u 66% tal-pazjenti rrispondew għat-trattament (titjib ≥ 50% fil-punteġġ totali MADRS). Il-pazjenti li rrispondew għat-trattament (455), komplew jirċievu trattament b'esketamine flimkien ma' AD mill-ħalq f'fażi ta' ottimizzazzjoni ta' 12-il ġimgha. Wara l-fażi ta' induzzjoni, il-pazjenti rċievu esketamine kull ġimgha għal 4 ġimghat u mill-ġimgha 8, intuża

algoritmu (abbazi tal-MADRS) biex jiddetermina l-frekwenza tal-ghoti tad-doża; pazjenti f'remissjoni (i.e., punteġġ totali ta' MADRS ≤ 12) ingħataw doża ġimgħa iva u oħra le, madankollu, jekk il-punteġġ totali MADRS żdied għal > 12 , imbagħad il-frekwenza żdiedet għal għoti ta' doża fil-ġimgħa għall-4 ġimgħat li kien imiss; bl-oġġettiv li l-pazjent jinżamm fuq l-inqas frekwenza ta' għoti tad-doża biex jinżamm/tinżamm ir-rispons/ir-remissjoni. Fi tmiem is-16-il ġimgħa tal-perjodu tat-trattament, il-pazjenti f'remissjoni stabbli (n=176) jew b'rispons stabbli (n=121) intaġġzlu b'mod arbitrarju biex ikomplu esketamine jew iwaqqfu esketamine u jaqilbu għall-isprej placebo għall-imnieher. Remissjoni stabbli giet iddefinita bħala punteġġ totali MADRS ≤ 12 f'mill-inqas 3 mill-aħħar 4 ġimgħat tal-fażi ta' ottimizzazzjoni u rispons stabbli kien ddefinit bħala tnaqqis ta' $\geq 50\%$ fil-punteġġ totali MADRS mil-linja bazi għall-aħħar ġimgħatejn tal-fażi ta' ottimizzazzjoni, iżda mhux f'remissjoni stabbli.

Remissjoni stabbli

Pazjenti f'remissjoni stabbli li komplew it-trattament b'esketamine flimkien ma' AD mill-halq kellhom hin itwal sinifikanti b'mod statistiku għar-rikaduta ta' sintomi depressivi milli kellhom pazjenti fuq AD mill-halq mibdi għid (SNRI: duloxetine, venlafaxine) jintreha b'mod estiż; SSRI: escitalopram, sertraline) flimkien ma' sprej placebo għall-imnieher (Figura 1). Rikaduta kienet iddefinita bħala punteġġ totali MADRS ≥ 22 għal ġimgħatejn konsekuttivi jew rikoverar l-isptar għal depressjoni li tmur għall-aġar jew kwalunkwe avveniment rilevanti b'mod kliniku li jindika rikaduta. Il-medjan taż-żmien għar-rikaduta għal grupp ta' AD mill-halq mibdi għid (SNRI: duloxetine, venlafaxine) jintreha b'mod estiż; SSRI: escitalopram, sertraline) flimkien mal-isprej placebo għall-imnieher kien 273 jum, filwaqt li l-medjan ma setax jiġi stmat għal esketamine flimkien ma' AD mill-halq, minhabba li dan il-grupp qatt ma lahaq ir-rata ta' rikaduta ta' 50%.

Figura 1: Żmien għar-rikaduta f'pazjenti f'remissjoni stabbli fl-istudju TRD3003 (sett shih ta' analiżi)

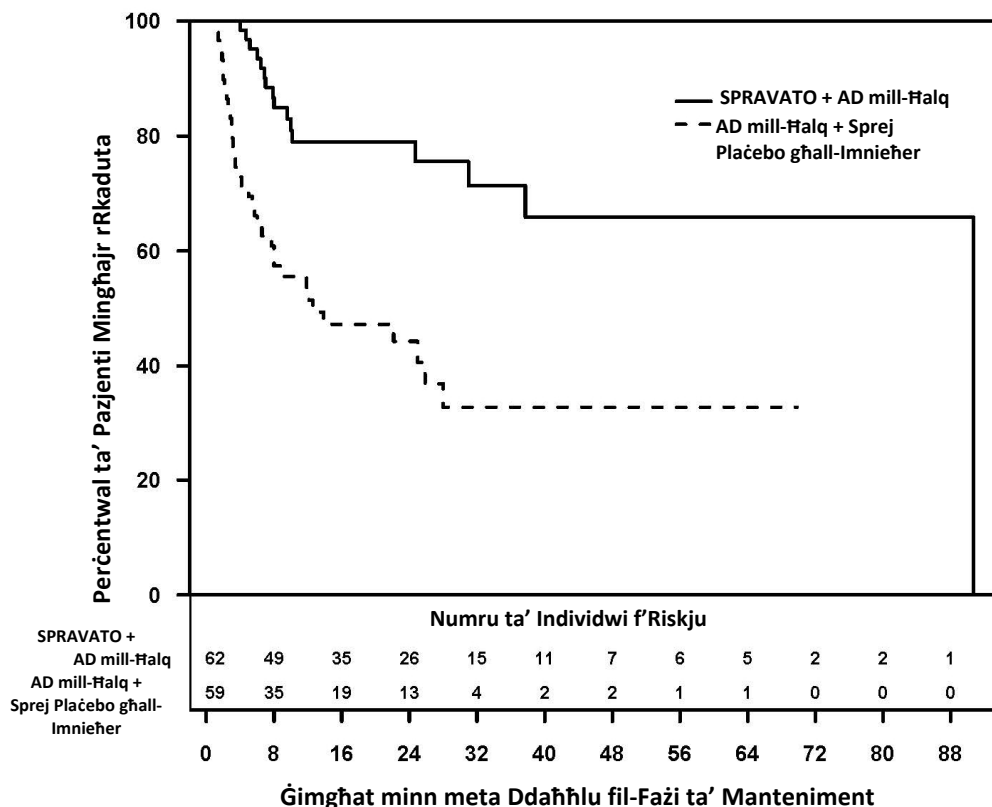


Għall-pazjenti b'remissjoni stabbli, ir-rata ta' rikaduta abbazi tal-istimi Kaplan-Meier matul il-perjodu ta' segwitu ta' 12 u 24 ġimgħa fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża kienet 13% u 32% għal esketamine u 37% u 46% għall-isprej placebo għall-imnieher. rispettivament.

Rispons stabbli

Ir-riżultati ta' effikaċja kienu konsistenti wkoll għal pazjenti b'rispons stabbli li komplew it-trattament b'esketamine flimkien ma' AD mill-ħalq; il-pazjenti kellhom żmien sinifikanti b'mod statistiku itwal għar-rikaduta tas-sintomi depressivi milli kellhom pazjenti fuq AD mibdi ġdid mill-ħalq (SNRI: duloxetine, venlafaxine li jintreħa b'mod estiż; SSRI: escitalopram, sertraline) flimkien ma' sprej placebo għall-immnieher (Figura 2). Iż-żmien medjan għar-rikaduta fil-grupp ta' AD mibdi ġdid mill-ħalq (SNRI: duloxetine, venlafaxine li jintreħa b'mod estiż; SSRI: escitalopram, sertraline) flimkien ma' sprej placebo għall-immnieher (88 jum) kien iqsar meta mqabbel mal-grupp ta' esketamine flimkien ma' AD mill-ħalq (635 jum).

Figura 2: Żmien għar-rikaduta f'pazjenti b'rispons stabbli fl-istudju TRD3003 (sett shih ta' analiżi)



Għal pazjenti b'rispons stabbli, ir-rata ta' rikaduta fuq l-istimi Kaplan-Meier matul il-perjodu ta' segwitu ta' 12 u 24 ġimgha fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża kienet 21% u 21% għal esketamine u 47% u 56% għall-isprej placebo għall-immnieher, rispettivament.

Ir-registrazzjoni fl-istudju TRD3003 saret ftit ftit fuq madwar sentejn. Il-fażi ta' manteniment kienet ta' tul ta' żmien varjabbli u komplet sakemm il-pazjent individwali kellu rikaduta tas-sintomi depressivi jew waqaf għal kwalunkwe raġuni oħra, jew l-istudju twaqqaf minhabba li seħħ in-numru meħtieġ ta' avvenimenti ta' rikaduti. In-numri ta' esponiment kienu influwenzati bl-istudju li waqaf f'numru ta' rikaduti speċifikati minn qabel abbażi tal-analiżi interim. Wara l-perjodu inizjali ta' 16-il ġimgha ta' trattament b'esketamine flimkien ma' AD mill-ħalq, il-medjan tat-tul ta' żmien tal-esponiment għal esketamine fil-fażi ta' manteniment kien 4.2 xhur (firxa: jum 1 sa 21.2 xhur) fil-pazjenti ttrattati bi Spravato (remissjoni stabbli u rispons stabbli). F'dan l-istudju, 31.6% tal-pazjenti rċiew esketamine għal aktar minn 6 xhur u 7.9% tal-pazjenti rċiew esketamine għal aktar minn sena fil-fażi ta' manteniment.

Il-frekwenza tal-ghoti tad-doża

Il-frekwenza tal-ghoti tad-doża użata fil-parti l-kbira taż-żmien waqt il-faži ta' manteniment qed tintwera f'Tabella 7. Mill-pazjenti magħżula b'mod arbitrarju għal Spravato, 60% irċiew doża ta' 84 mg u 40% irċiew 56 mg.

Tabella 7: Il-frekwenza tal-ghoti tad-doża użata l-biċċa l-kbira taż-żmien; faži ta' manteniment (Studju TRD3003)

	Remissjoni Stabbli		Persuni li Rrispondew u kienu Stabbli	
	Spravato + AD mill-halq (N=90)	AD mill-halq + Sprej Placebo għall-Imnieher (N=86)	Spravato + AD mill-halq (N=62)	AD mill-halq + Sprej Placebo għall-Imnieher (N=59)
Il-maġġoranza tal-frekwenza tal-ghoti tad-doża				
Kull ġimgħa	21 (23.3%)	27 (31.4%)	34 (54.8%)	36 (61.0%)
Kull ġimagħtejn	62 (68.9%)	48 (55.8%)	21 (33.9%)	19 (32.2%)
Kull ġimgħa jew kull ġimagħtejn	7 (7.8%)	11 (12.8%)	7 (11.3%)	4 (6.8%)

Studju TRD3013 (ESCAPE-TRD)

L-effikaċja ta' Spravato ġiet evalwata fi studju fi studju (TRD3013) fuq perjodu twil ta' żmien randomizzat, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema qed jintuża, rater-blinded, ikkontrollat b'mod attiv fejn esketamine ġie mqabbel ma' quetiapine imtawwal/rilaxx estiż (XR, extended-release) f'676 pazjent adult (18-74 sena) b'TRD li komplew jiehdu l-AD orali kurrenti tagħhom (SSRI jew SNRI). Il-pazjenti rċewew trattament b'esketamine ddożat b'mod flessibbli (28, 56, jew 84 mg) jew quetiapine XR, f'konformità mar-rakkomandazzjonijiet tad-doża fl-SmPCs li kienu qed jintużaw fil-hin tal-bidu tal-istudju.

L-iskop finali primarju tal-effikaċja kien ir-remissjoni (punteġġ totali ta' MADRS ta' ≤ 10) f'Ġimgħa 8 u l-iskop finali sekondarju ewlieni kien li tibqa' mingħajr rikaduta sa Ġimgħa 32 wara r-remissjoni f'Ġimgħa 8. Rikaduta kienet iddefinita bħala punteġġ totali ta' MADRS ta' ≥ 22 għal 2 ġimgħat konsekuttivi jew dhul l-isptar għal dipressjoni li tmur għall-agħar jew kwalunkwe avveniment ieħor klinikament rilevanti li jindika rikaduta.

Il-karatteristiċi demografiċi u tal-marda tal-pazjenti fil-linja bażi kienu jixxiebbu bejn il-gruppi ta' esketamine ma' AD orali u quetiapine XR ma' AD orali. Il-punteġġi totali ta' MADRS fil-linja bażi medji (SD) kienu 31.4 (6.06) għall-grupp ta' esketamine ma' AD orali u 31.0 (5.83) għall-grupp ta' quetiapine XR ma' AD orali.

Esketamine ma' AD orali wera superjorità statistika u klinikament sinifikanti meta mqabbel ma' quetiapine XR ma' AD orali kemm fil-kejl tal-effikaċja primarju (Tabella 8) u sekondarju ewlieni (Tabella 9).

Tabella 8: Riżultati tal-effikaċja primarji għall-Istudju^a TRD3013

Grupp ta' trattament	Spravato + AD orali	Quetiapine XR + AD orali
Numru ta' pazjenti f'remissjoni f'Ġimgħa 8	91/336 (27.1%)	60/340 (17.6%)
Differenza fir-riskju aġġustat f'persentaġġ (95% CI) ^b	9.5 (3.3, 15.8)	—
valur-P ^c	P = 0.003	—

CI, confidence interval = intervall ta' kunfidenza; AD = antidepressant; XR = extended release

- ^a Pazjent li waqqaf l-intervent tal-istudju qabel Ġimgha 8 kien ikkunsidrat bħala riżultat negattiv (iġifieri mingħajr remissjoni). Għall-pazjenti li għalihom ma kienx hemm disponibbli riżultat MADRS fil-vista ta' Ġimgha 8 iżda li ma waqqfux l-intervent tal-istudju jew ma rtirawx mill-istudju qabel Ġimgha 8, ġie applikat LOCF ta' MADRS.
- ^b Tintuża l-istima Mantel-Haenszel tad-differenza fir-riskju, stratifikata skont il-gruppi ta' età (18-64; ≥65) u numru totali ta' fallimenti tat-trattament. Din id-differenza stmata tindika vantaġġ għal esketamine.
- ^c It-test Cochran–Mantel–Haenszel (CMH), aġġustat għall-gruppi ta' età (18-64; ≥65) u n-numru totali ta' fallimenti tat-trattament.

Tabella 9: Riżultati tal-effikaċja sekondarji għall-Istudju^a TRD3013

Grupp ta' trattament	Spravato + oral AD	Quetiapine XR + oral AD
Numru ta' pazjenti f' remissjoni f' Ġimgha 8 u mingħajr rikaduta f' Ġimgha 32	73/336 (21.7%)	48/340 (14.1%)
Differenza fir-riskju aġġustat f' persentaġġ (95% CI) ^b	7.7 (2.0, 13.5)	–
valur-P ^c	P = 0.008	–

CI, confidence interval = intervall ta' kunfidenza; AD = antidepressant; XR = extended release

- ^a Pazjent li waqqaf l-intervent tal-istudju kien ikkunsidrat bħala riżultat negattiv. Għall-pazjenti li għalihom ma kienx hemm disponibbli riżultat MADRS fil-vista ta' Ġimgha 8 iżda li ma waqqfux l-intervent tal-istudju jew ma rtirawx mill-istudju qabel Ġimgha 8, ġie applikat LOCF ta' MADRS.
- ^b Tintuża l-istima Mantel-Haenszel tad-differenza fir-riskju, stratifikata skont il-gruppi ta' età (18-64; ≥65) u numru totali ta' fallimenti tat-trattament. Din id-differenza stmata tindika vantaġġ għal esketamine.
- ^c It-test Cochran–Mantel–Haenszel (CMH), aġġustat għall-gruppi ta' età (18-64; ≥65) u n-numru totali ta' fallimenti tat-trattament.

Ir-rati ta' twaqqif tat-trattament fuq il-perjodu ta' trattament ta' 32 ġimgha minhabba avvenimenti avversi, nuqqas ta' effikaċja u globalment kienu 4.2%, 8.3%, u 23.2% rispettivament għall-pazjenti fil-grupp ta' esketamine ma' AD orali u 11.5%, 15.0%, and 40.3% rispettivament għall-pazjenti fil-grupp ta' quetiapine XR ma' AD orali.

Depressjoni rezistenti għat-trattament – Studji fuq perjodu qasir ta' żmien f' pazjenti Ġappuniżi

L-effikaċja ta' Spravato ġiet evalwata wkoll fi studju fuq perjodu qasir ta' żmien (4 ġimghat) arbitrarju, ikkontrollat b'mod attiv, fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza kienet qed tintuża (TRD2005) f' 202 pazjenti Ġappuniżi adulti b' TRD. Il-pazjenti rievew 4 ġimghat ta' trattament ta' induzzjoni b' doża fissa ta' esketamine ta' 28 mg, 56 mg, 84 mg jew sprej placebo għall-innieher flimkien ma' tkompli tal-AD attwali mill-ħalq. L-iskop finali primarju ta' effikaċja kien il-bidla fil-punteġġ totali MADRS mil-linja bażi għal jum 28. Il-karatteristiċi demografici u tal-marda tal-pazjenti fil-linja bażi kienu jixxiebh u bejn il-gruppi ta' esketamine ma' AD u l-isprej placebo għall-innieher ma' AD.

Fl-istudju TRD2005, ma ġiet osservata l-ebda differenza sinifikanti b'mod statistiku fil-bidla fil-punteġġi totali MADRS mil-linja bażi fi tmiem il-fażi ta' induzzjoni ta' 4 ġimghat għal kwalunkwe dożaġġi ta' esketamine ma' AD mill-ħalq meta mqabbla mal-isprej placebo għall-innieher ma' AD mill-ħalq (Tabella 10).

Tabella 10: Riżultati primarji ta' effikaċja għall-bidla fil-punteġġ totali MADRS għall-Istudju TRD2005 ta' 4 ġimghat f' pazjenti Ġappuniżi (MMRM)

Grupp ta' trattament	Numru ta' pazjenti	Medja tal-punteġġ fil-linja bażi (SD)	Bidla medja ta' LS mil-linja bażi sa tmiem il-ġimgha 4 (SE)	Differenza medja ta' LS (90% CI) ^{†,#}
Spravato 28 mg + AD mill-ħalq	41	38.4 (6.1)	-15.6 (1.8)	-1.0 -5.77; 3.70
Spravato 56 mg + AD mill-ħalq	40	37.9 (5.4)	-14.0 (1.9)	0.6 -4.32; 5.47

Spravato 84 mg + AD mill-halq	41	35.9 (5.3)	-15.5 (1.8)	-0.9 -5.66; 3.83
AD mill-halq + sprej placebo għall-imnieher	80	37.7 (5.7)	-14.6 (1.3)	

SD, standard deviation = devjazzjoni standard; SE, standard error = żball standard; LS Mean = medja ta' least-squares;

CI, confidence interval= intervall ta' kunfidenza; AD = antidepressant

† Differenza (Spravato + AD mill-halq mingħajr AD mill-halq + sprej placebo għall-imnieher) f'bidla medja ta' least-squares mil-linja bażi

L-intervall ta' kunfidenza huwa bbażat fuq l-aġġustament Dunnett.

Depressjoni rezistenti għat-trattament – Studji fuq perjodu qasir ta' żmien f'pazjenti Ċiniżi

L-effikaċja ta' Spravato giet evalwata wkoll fi studju fuq perjodu qasir ta' żmien (4 ġimgħat) arbitrarju, ikkontrollat b'mod attiv, fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza kienet qed tintuża (TRD3006) f'252 pazjent adult (224 pazjent Ċiniż, 28 pazjent mhux Ċiniż) b'TRD.

Il-pazjenti rċievew 4 ġimgħat ta' trattament ta' induzzjoni b'doża flessibbli ta' esketamine (56 mg jew 84 mg) jew sprej placebo għall-imnieher, flimkien ma' AD mill-halq mibdi reċenti. L-iskop finali primarju ta' effikaċja kien il-bidla fil-punteġġ totali MADRS mil-linja bażi għal jum 28. Il-karatteristiċi demografiċi u tal-marda tal-pazjenti fil-linja bażi kienu jixxiebħu bejn il-gruppi ta' esketamine ma' AD u l-isprej placebo għall-imnieher ma' AD.

Fl-istudju TRD3006, ma giet osservata l-ebda differenza statistikament sinifikanti fil-bidla fil-punteġġi totali MADRS mil-linja bażi fi tmiem il-fażi ta' induzzjoni ta' 4 ġimgħat għal esketamine ma' AD mill-halq meta mqabbla mal-isprej placebo għall-imnieher ma' AD mill-halq (Tabella 11).

Tabella 11: Riżultati primarji ta' effikaċja għall-bidla fil-punteġġ totali MADRS għall-Istudju TRD3006 ta' 4 ġimgħat (MMRM)

Grupp ta' trattament	Numru ta' pazjenti [#]	Medja tal-punteġġ fil-linja bażi (SD)	Bidla medja ta' LS mil-linja bażi sa tmiem il-ġimgħa 4 (SE)	Differenza medja ta' LS (95% CI) [†]
Il-pazjenti kollha				
Spravato (56 mg jew 84 mg) + AD mill-halq	124	36.5 (5.21)	-11.7 (1.09)	-2.0 -4.64; 0.55
AD mill-halq + sprej placebo għall-imnieher	126	35.9 (4.50)	-9.7 (1.09)	
Popolazzjoni Ċiniża				
Spravato (56 mg jew 84 mg) + AD mill-halq	110	36.2 (5.02)	-8.8 (0.95)	-0.7 -3.35; 1.94
AD mill-halq + sprej placebo għall-imnieher	112	35.9 (4.49)	-8.1 (0.95)	

SD, standard deviation = devjazzjoni standard; SE, standard error = żball standard; LS Mean = medja ta' least-squares;

CI, confidence interval= intervall ta' kunfidenza; AD = antidepressant

Żewġ pazjenti ma rċievew AD mill-halq u ma kienux inklużi fl-analiżi tal-effikaċja.

† Differenza (Spravato + AD mill-halq mingħajr AD mill-halq + sprej placebo għall-imnieher) f'bidla medja ta' least-squares mil-linja bażi.

Trattament akut għal żmien qasir ta' emergenza psikjatrika minhabba Disturb Depressiv Qawwi

Spravato gie investigat f'żewġ studji identiċi ta' Fażi 3, għal żmien qasir (4 ġimgħat), randomised, b'hafna ċentri, ikkontrollati bil-placebo, fejn la l-investigaturi u lanqas il-pazjenti ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża, Aspire I (SUI3001) u Aspire II (SUI3002) f'pazjenti adulti b'MDD minn moderat sa sever (punteġġ totali MADRS >28) li kellhom risponsi affermattivi għall-mistoqsijiet MINI B3 ("Tahseb [anke b'mod momentarju] li tagħmel deni jew li twegġa' jew li tkorri lilek innifsek: b'mill-anqas xi intenzjoni jew tkun konxju li b'riżultat ta' dan tista' tmurt; jew tahseb dwar

suwiċidju [jiġifieri, dwar li toqtol lilek innfisek]?”) u B10 (“Kellek intenzjoni li twettaq il-ħsibijiet li toqtol lilek innfisek f’dawn l-aħħar 24 siegħa?”). F’dawn l-istudji, il-pazjenti rċewu trattament b’esketamine 84 mg sprej tal-immieher jew placebo darbtejn fil-ġimgħa għal 4 ġimgħat. Il-pazjenti kollha rċewu trattament komprensiv b’kura standard (SOC, standard of care), inkluż rikoverar inizjali l-isptar bħala inpatient kif ukoll bidu u rranġar tal-aħjar terapija b’antidepressant mill-ħalq (AD, antidepressant) (monoterapija b’AD jew AD flimkien ma’ sustanzi li jkabbru tal-effett (augmentation)) kif determinat mill-investigatur. Fl-opinjoni tat-tabib, rikoverar akut psikjatriku l-isptar kien iġġustifikat b’mod kliniku minħabba r-riskju immedjat ta’ suwiċidju tal-individwu. Wara l-ewwel doża, tnaqqis ta’ darba fid-doża għal esketamine 56 mg thalla jsir f’pazjenti li ma setgħux jittolleraw id-doża ta’ 84 mg.

Il-karatteristiċi demografiċi u tal-marda fil-linja bażi tal-pazjenti f’SUI3001 u SUI3002 kienu jixxiebhu bejn il-gruppi ta’ esketamine flimkien ma’ SOC jew l-isprej placebo għall-immieher flimkien ma’ SOC. Il-medjan tal-età tal-pazjent kienet 40 sena (firxa minn 18 sa 64 sena), 61% kienu nisa; 73% Kawkasi u 6% Suwed; u 63% tal-pazjenti kellhom mill-anqas attentat wieħed ta’ suwiċidju qabel. Qabel daħlu fl-istudju, 92% tal-pazjenti kienu qed jirċievu terapija b’antidepressanti. Matul l-istudju, bħala parti mit-trattament b’kura standard, 40% tal-pazjenti rċewu monoterapija b’AD, 54% tal-pazjenti rċewu AD flimkien ma’ skeda ta’ sustanzi li jkabbru tal-effett, u 6% rċewu kemm monoterapija b’AD/kif ukoll AD flimkien ma’ skeda ta’ sustanzi li jkabbru tal-effett.

Il-kejl primarju tal-effikaċja kien it-tnaqqis tas-sintomi ta’ MDD kif imkejjel mill-bidla fil-punteġġ totali MADRS mil-linja bażi 24 siegħa wara l-ewwel doża (Jum 2).

F’SUI3001 u SUI3002, Spravato flimkien ma’ SOC wera superjorità statistika fil-kejl primarju tal-effikaċja meta mqabbel mal-isprej placebo għall-immieher flimkien ma’ SOC (ara Tabella 12).

Tabella 12: Riżultati primarji tal-effikaċja għall-bidla fil-punteġġ totali MADRS mil-linja bażi wara 24 siegħa mill-ewwel doża (Studji SUI3001 u SUI3002) (ANCOVA BOCF^{*})

Nru. tal-Istudju	Grupp tat-Trattament [‡]	Numru ta' Pazjenti	Medja tal-Punteġġ fil-Linja Bażi (SD)	Medja ta' LS Bidla mil-Linja Bażi sa 24 siegħa Wara l-Ewwel Doża (SE)	Differenza fil-Medja ta' LS (95% CI) [§]
Studju 1 (SUI3001)	Spravato 84 mg + SOC	112	41.2 (5.87)	-15.7 (1.05)	-3.7 (-6.41; -0.92) [#] P=0.006
	Sprej placebo għall-imnieher + SOC	112	41.0 (6.29)	-12.1 (1.03)	—
Studju 2 (SUI3002)	Spravato 84 mg + SOC	114	39.5 (5.19)	-15.9 (1.02)	-3.9 (-6.65; -1.12) [#] P=0.006
	Sprej placebo għall-imnieher + SOC	113	39.9 (5.76)	-12.0 (1.06)	—
Ġabra tal-Istudji 1 u 2	Spravato 84 mg + SOC	226	40.3 (5.60)	-15.8 (0.73)	-3.8 (-5.69; -1.82)
	Sprej placebo għall-imnieher + SOC	225	40.4 (6.04)	-12.1 (0.73)	—

SD, standard deviation = devjazzjoni standard; SE, standard error = żball standard; LS Mean = medja ta' least-squares; CI, confidence interval= intervall ta' kunfidenza; SOC, standard of care = kura standard

* Analizi ANCOVA bl-użu tat-Trasferiment tal-Osservazzjoni tal-Linja Bażi (Baseline Observation Carried Forward): F'SUI3001, 2 individwi (individwu wieħed f'kull grupp) ma kellhomx il-punteġġ totali MADRS ta' Jum 2 (24 siegħa wara l-ewwel doża) u f'SUI3002, 6 individwi (4 individwi f'Esketamine u 2 individwi fi Placebo) ma kellhomx il-punteġġ totali MADRS ta' Jum 2 (24 siegħa wara l-ewwel doża). Għal dawn l-individwi, wieħed jassumi li l-livell ta' depressjoni jmur lura għal-livell tal-linja bażi (jiġifieri, il-livell ta' depressjoni jkun l-istess bħal dak ta' qabel it-trattament) u għall-analizi ġew trasferiti l-punteġġi totali MADRS mil-linja bażi

[‡] Esketamine mogħti mill-imnieher jew placebo

[§] Differenza (Spravato + SOC mingħajr sprej placebo għall-imnieher + SOC) f'bidla medja ta' least-squares mil-linja bażi

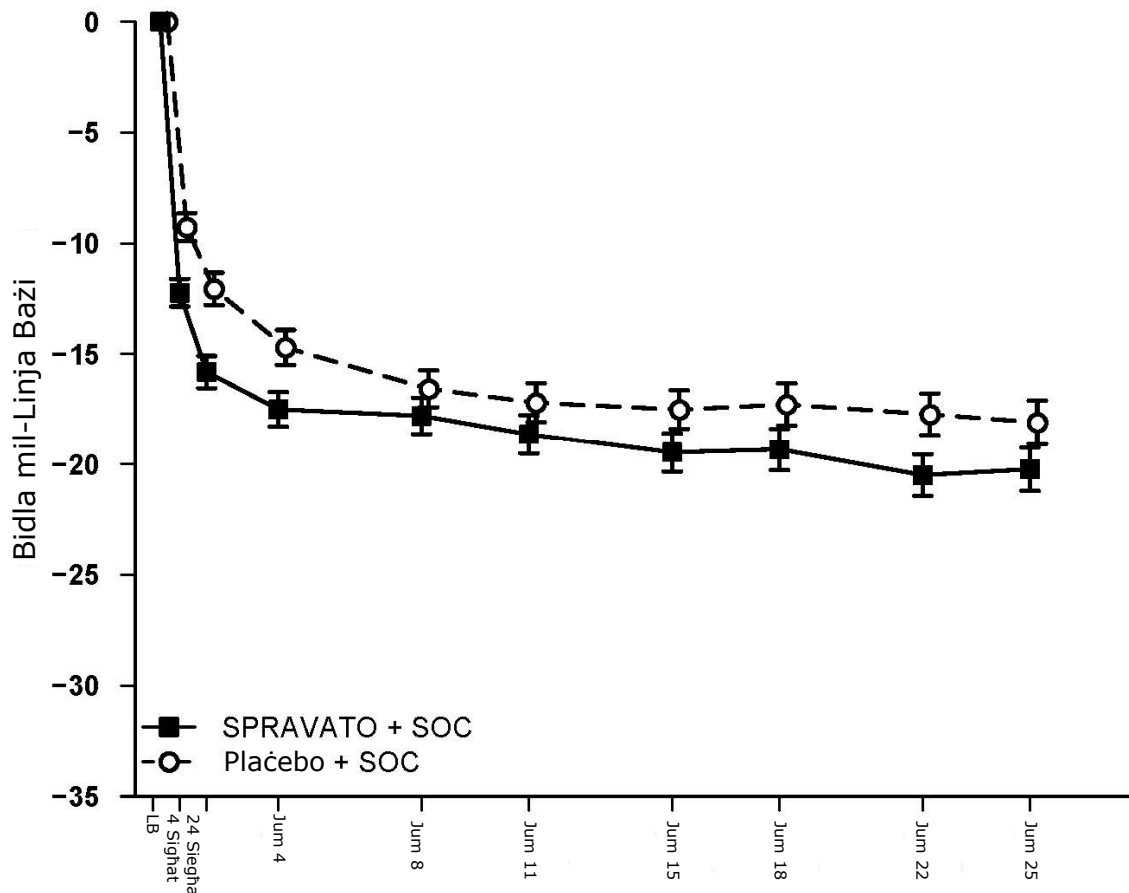
[#] Gruppi ta' trattament li kienu superjuri b'mod sinifikanti b'mod statistiku għall-isprej placebo għall-imnieher + SOC

Id-differenzi tat-trattament (95% CI) fil-bidla mil-linja bażi fil-punteġġ totali MADRS f'Jum 2 (24 siegħa wara l-ewwel doża) bejn esketamine + SOC u placebo + SOC kienu -4.70 (-7.16; -2.24) għas-sottopopolazzjoni li rappurtat attentat preċedenti ta' suwiċidju (N=284) u -2.34 (-5.59; 0.91) għas-sottopopolazzjoni li ma rappurtatx attentat preċedenti ta' suwiċidju (N=166).

It-tul ta' żmien għal rispons għat-trattament

Kemm f'SUI3001 kif ukoll f'SUI3002, id-differenza fit-trattament b'esketamine meta mqabbel mal-placebo giet osservata li bdiet wara 4 sigħat. Bejn 4 sigħat u Jum 25, it-tmien tal-faži tat-trattament, kemm il-grupp ta' esketamine kif ukoll tal-placebo komplew imorru għall-aħjar; id-differenza bejn il-gruppi b'mod ġenerali baqgħet hemm iżda ma dehrinx li żdiedet maż-żmien sa Jum 25. Figura 3 tirrapreżenta t-tul ta' żmien tal-kejl primarju ta' effikaċja ta' bidla fil-punteġġ totali MADRS bl-użu tal-istudji f'daqqa (pooled) SUI3001 u SUI3002.

Figura 3: Medja ta' least squares ta' bidla mil-linja bażi fil-punteġġ totali MADRS maż-żmien F'SUI3001 u SUI3002* (data f'daqqa, sett ta' analiżi ta' sigurtà) – ANCOVA BOCF



* Nota: F'dawn l-istudji, wara l-ewwel doża, thalla jsir tnaqqis ta' darba fid-doża għal Spravato 56 mg għall-pazjenti li ma setgħux jittolleraw id-doża ta' 84 mg. Madwar 16% tal-pazjenti kellhom tnaqqis fid-dożaġġ ta' Spravato minn 84 mg għal 56 mg darbtejn fil-ġimgħa.

Rati ta' remissjoni

Fl-istudji ta' Fażi 3, il-perċentwal ta' pazjenti li kisbu remissjoni (punteġġ totali MADRS ≤ 12 fi kwalunkwe żmien matul l-istudju) kien akbar fil-grupp ta' esketamine + SOC milli fil-grupp ta' placebo + SOC fil-punti kollha ta' żmien matul il-fażi ta' trattament ta' 4 ġimgħat fejn la l-investigaturi u lanqas il-pazjenti ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża (Tabella 13).

Tabella 13: Pazjenti li kisbu remissjoni ta' MDD; fazi ta' trattament fejn la l-investigauri u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża; sett shih tal-analizi tal-effikaċja

	SUI3001		SUI3002		Studji f'Daqqa (SUI3001 u SUI3002)	
	Plaċebo + SOC 112	Spravato + SOC 112	Plaċebo + SOC 113	Spravato + SOC 114	Plaċebo + SOC 225	Spravato + SOC 226
Jum 1, 4 sghat wara l-ewwel doża Pazjenti b'Remissjoni ta' MDD	9 (8.0%)	12 (10.7%)	4 (3.5%)	12 (10.5%)	13 (5.8%)	24 (10.6%)
Jum 2, 24 siegħa wara l-ewwel doża Pazjenti b'Remissjoni ta' MDD	10 (8.9%)	21 (18.8%)	12 (10.6%)	25 (21.9%)	22 (9.8%)	46 (20.4%)
Jum 25 (qabel id-doża) Pazjenti b'Remissjoni ta' MDD	38 (33.9%)	46 (41.1%)	31 (27.4%)	49 (43.0%)	69 (30.7%)	95 (42.0%)
Jum 25 (4 sghat wara d-doża) Pazjenti b'Remissjoni ta' MDD	42 (37.5%)	60 (53.6%)	42 (37.2%)	54 (47.4%)	84 (37.3%)	114 (50.4%)

SOC = kura standard

Nota: Remissjoni hija bbażata fuq il-punteġġ totali MADRS ta' ≤ 12 . Individwi li ma ssodisfawx dan il-kriterju jew waqqfu t-trattament għal kwalunkwe raġuni qabel iż-żmien mhumix meqjusa li qegħdin f'remissjoni.

Effetti fuq is-suwiċidalità

Globalment il-pazjenti fiż-żewġ gruppi ta' trattament esperjenzaw titjib fil-qawwa tas-suwiċidalità tagħhom kif imkejje mill-iskala Impressjoni Globali Klinika – Severita' ta' Suwiċidalità - riveduta (CGI-SS-r, Clinical Global Impression – Severity of Suicidality - revised) fl-iskop finali ta' 24 siegħa, għalkemm ma kien hemm l-ebda differenza sinifikanti b'mod statistiku bejn il-gruppi ta' trattament.

L-effikaċja fit-tul ta' esketamine biex jevita suwiċidju ma gietx stabbilita.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji bi Spravato f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' disturb depressiv qawwi (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Il-bijodisponibilità assoluta medja ta' 84 mg esketamine mogħtija bħala sprej mill-immieher hija madwar 48%.

Esketamine jiġi assorbit malajr mill-mukūża tal-immieher wara l-ghoti mill-immieher u jista' jitkejjel fil-plażma fi żmien 7 minuti wara doża ta' 28 mg. Il-hin biex tintlaħaq l-oghla konċentrazzjoni fil-plażma (t_{max}) b'mod tipiku huwa minn 20 sa 40 minuta wara l-aħħar sprej fl-immieher ta' sessjoni ta' trattament (ara sezzjoni 4.2).

Żidiet dipendenti fuq id-doża fl-oghla konċentrazzjoni fil-plażma (C_{max}) u l-erja taht il-kurva ta' konċentrazzjoni fil-plażma mal-hin (AUC_{∞}) tal-isprej esketamine għall-immieher inkisbu bid-doži 28 mg, 56 mg u 84 mg.

Il-profil farmakokinetiku ta' esketamine huwa simili wara l-ghoti ta' doża waħda u doži ripetuti mingħajr akkumulu fil-plażma meta esketamine jingħata darbtejn fil-ġimgħa.

Distribuzzjoni

Il-medja tal-volum ta' distribuzzjoni fl-istat fiss mogħti mir-rotta ta' ġol-vini hija 709 L.

Il-proporzjon tal-konċentrazzjoni totali ta' esketamine li tintrabat mal-proteini fil-plażma tal-bniedem hija madwar 43 sa 45%. Il-grad li bih esketamine jintrabat mal-proteini tal-plażma mhuwiex dipendenti fuq il-funzjoni tal-fwied jew tal-kliewi.

Esketamine mhuwiex sustrat għat-trasportaturi tal-glikoproteina P (P-gp, P-glycoprotein; proteina ta' reżistenza għall-ħafna mediċini 1), għall-proteina ta' reżistenza tal-kanċer tas-sider (BCRP, breast cancer resistance protein), jew trasportaturi anjoniċi organiċi (OATP, organic anion transporter) 1B1, jew OATP1B3. Esketamine ma jinibixxix dawn it-trasportaturi jew il-proteina li tippompja 'l barra ħafna mediċini u tossini 1 (MATE1, multi-drug and toxin extrusion 1) u MATE2-K, jew it-trasportatur katjonu organiku 2 (OCT2), OAT1, jew OAT3.

Bijotrasformazzjoni

Esketamine huma metabolizzat b'mod estensiv fil-fwied. Is-sensiela ta' reazzjonijiet metabolici primarji ta' esketamine fil-mikrosomi tal-fwied hija N-demethylation biex jiffirma noresketamine. L-enzimi prinċipali taċ-ċitokrom P450 (CYP) responsabbli għal N-demethylation ta' esketamine huma CYP2B6 u CYP3A4. Enzimi CYP oħra, inklużi CYP2C19 u CYP2C9, jikkontribwixxu fi grad ħafna inqas. Sussegwentement noresketamine jiġi metabolizzat permezz ta' sensiela ta' reazzjonijiet dipendenti fuq CYP f'metaboliti oħra, li xi wħud minn jgħaddu minn glukuronidazzjoni.

Eliminazzjoni

Il-medja tat-tneħħija ta' esketamine mogħti mir-rotta ta' ġol-vini kienet madwar 89 L/sieġha. Wara li ntlahaq is- C_{max} wara l-ghoti mill-immieher, it-tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet fil-plasma kien malajr fl-ewwel ftit sigħat imbagħad kien aktar bil-mod. Il-half-life terminali wara l-ghoti bhala sprej mill-immieher b'mod ġenerali kienet tvarja minn 7 sigħat sa 12-il sieġha.

Wara għoti ta' esketamine radjutikkettat minn ġol-vini, madwar 78% u 2% tar-radjuattività mogħtija giet irkuprata mill-awrina u mill-ippurgar, rispettivament. Wara għoti ta' esketamine radjutikkettat mill-ħalq, madwar 86% u 2% tar-radjuattività mogħtija giet irkuparata fl-awrina u fl-ippurgar, rispettivament. Ir-radjuattività irkuprata kienet tikkonsisti l-aktar fil-metaboliti ta' esketamine. Għall-ghoti mir-rotot ta' ġol-vini u mill-ħalq, < 1% tad-doża tneħħiet fl-awrina bhala mediċina mhux mibdula.

Linearità/nuqqas ta' linearità

L-esponmient għal esketamine jiżdied ma' zieda fid-doża minn 28 mg sa 84 mg. Iż-zieda fil-valuri tas- C_{max} u tal-AUC kienet inqas minn dik fi proporzjon mad-doża bejn 28 mg u 56 mg jew 84 mg, iżda kienet kważi fi proporzjon mad-doża bejn 56 mg u 84 mg.

Interazzjonijiet

Effett ta' prodotti mediċinali oħra fuq esketamine

Inibituri tal-enzimi tal-fwied

Trattament minn qabel f'individwi f'saħħithom b'ticlopidine mill-ħalq, inibitur tal-attività epatika ta' CYP2B6, (250 mg darbtejn kuljum għal 9 ijiem qabel il-jum u fil-jum tal-ghoti ta' esketamine) ma kellu l-ebda effett fuq is- C_{max} ta' esketamine mogħti bhala sprej għall-immieher. L-AUC $_{\infty}$ ta' esketamine żdiedet b'madwar 29%. Il-half life terminali ta' esketamine ma kinitx affettwata bit-trattament minn qabel b'ticlopidine.

Trattament minn qabel bi clarithromycin mill-halq, inibitur tal-attività epatika ta' CYP3A4, (500 mg darbtejn kuljum għal 3 ijiem qabel il-jum u fil-jum tal-ghoti ta' esketamine) jżid il-medja tas- C_{max} u tal- AUC_{∞} ta' esketamine mogħti mill-imnieher b'madwar 11% u 4%, rispettivament. Il-half-life terminali ta' esketamine ma kinitx affettwata bit-trattament minn qabel bi clarithromycin.

Indutturi tal-enzimi tal-fwied

Trattament minn qabel b'rifampicin orali, induttur qawwi tal-attività ta' enzimi CYP multipliċi tal-fwied bħal CYP3A4 u CYP2B6, (600 mg kuljum għal 5 ijiem qabel l-ghoti ta' esketamine) naqqas il-valuri medji ta' C_{max} u AUC_{∞} ta' esketamine mogħti bħala sprej nażali b'madwar 17% u 28% rispettivament.

Sprejs nażali oħrajn

Trattament minn qabel ta' individwi bi storja ta' rinite allergika u esposti minn qabel għall-polline tal-haxix b'oxymetazoline mogħti bħala sprej nażali (2 sprejs ta' soluzzjoni ta' 0.05% mogħtija siegħa qabel l-ghoti nażali ta' esketamine) kellu effetti minuri fuq il-farmakokinetiċi ta' esketamine.

Trattament minn qabel ta' individwi bl-ghoti nażali ta' mometasone furoate (200 mcg kuljum għal ġimagħtejn bl-aħħar doża ta' mometasone furoate mogħtija siegħa qabel l-ghoti nażali ta' esketamine) kellu effetti minuri fuq il-farmakokinetiċi ta' esketamine.

Effett ta' esketamine fuq prodott mediċinali oħra

L-ghoti nażali ta' 84 mg esketamine darbtejn fil-ġimgħa għal ġimagħtejn naqqas l- AUC_{∞} medju ta' midazolam orali fil-plażma (doża waħda ta' 6 mg), sottostrat ta' CYP3A4 tal-fwied, b'madwar 16%.

L-ghoti nażali ta' 84 mg ta' esketamine darbtejn fil-ġimgħa għal ġimagħtejn ma affettwax l- AUC medju ta' bupropion orali fil-plażma (doża waħda ta' 150 mg), sottostrat ta' CYP2B6 tal-fwied.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani (b'età ta' 65 sena u aktar)

Il-farmakokinetika ta' esketamine mogħti bħala sprej mill-imnieher tqabblet bejn individwi anzjani iżda f'saħħithom u adulti iżgħar f'saħħithom. Il-medja tal-valuri tas- C_{max} u l- AUC_{∞} ta' esketamine b'doża ta' 28 mg kienu 21% u 18% oghla, rispettivament, f'individwi anzjani (firxa ta' età bejn 65 u 81 sena) mqabbla ma' individwi adulti iżgħar (firxa ta' età 22 sa 50 sena). Il-medja tal-valuri tas- C_{max} u tal- AUC_{∞} ta' esketamine miksuba bid-doża ta' 84 mg kienu 67% u 38% oghla f'individwi anzjani (firxa ta' età 75 sa 85 sena) meta mqabbla ma' individwi adulti iżgħar (firxa ta' età minn 24 sa 54 sena). Il-half-life terminali ta' esketamine kienet tixxiebah fl-individwi anzjani u dawk adulti iżgħar fl-età (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-kliwi

Meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-kliwi (tnehhija tal-kreatinina [CL_{CR}], 88 sa 140 mL/min), is- C_{max} ta' esketamine kienet bejn wiehed u iehor 20 sa 26% oghla f'individwi b'indeboliment hafif (CL_{CR} , 58 sa 77 mL/min), moderat (CL_{CR} , 30 sa 47 mL/min), jew sever (CL_{CR} , 5 sa 28 mL/min, mhux fuq id-dijalisi) tal-kliwi wara għoti ta' doża ta' 28 mg ta' sprej għall-imnieher esketamine. L- AUC_{∞} kienet minn 13 sa 36% oghla f'individwi b'indeboliment minn hafif sa moderat tal-kliwi.

M'hemm l-ebda esperjenza klinika b'esketamine mogħti permezz ta' sprej mill-imnieher f'pazjenti fuq id-dijalisi.

Indeboliment tal-fwied

Is- C_{max} u l- AUC_{∞} ta' esketamine miksuba b'doża ta' 28 mg kien jixxiebah bejn individwi b'indeboliment tal-fwied tal-klassi A ta' Child-Pugh (hafif) u individwi f'saħħithom. Is- C_{max} u l- AUC_{∞} ta' esketamine kienu 8% oghla u 103% oghla, rispettivament, f'individwi b'indeboliment tal-fwied tal-klassi B ta' Child-Pugh (moderat), meta mqabbla ma' individwi f'saħħithom.

M'hemm l-ebda esperjenza klinika b'esketamine mogħti bħala sprej mill-imnieher f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied tal-klassi C ta' Child-Pugh (sever) (ara sezzjoni 4.2 u 4.4).

Razza

Il-farmakokinetika tal-isprej esketamine għall-imnieher tqabblet bejn individwi Asjatiċi u individwi Kawkasi f'saħħithom. Il-medja tal-valuri tas- C_{max} u tal- AUC_{∞} ta' esketamine fil-plażma miksba minn doża waħda ta' 56 mg ta' esketamine kienu madwar 14% u 33% oġġla, rispettivament, f'individwi Ċiniżi mqabbla ma' Kawkasi. Bħala medja, is- C_{max} ta' esketamine kienet 10% aktar baxxa u l- AUC_{∞} kienet 17% oġġla f'individwi Koreani, meta mqabbla ma' individwi Kawkasi. Saret analiżi farmakokinetika ta' popolazzjoni li kienet tinkludi pazjenti Ġappuniżi b'depressjoni reżistenti għat-trattament, flimkien ma' individwi Ġappuniżi f'saħħithom. Abbażi ta' din l-analiżi, għal doża speċifikata, is- C_{max} u l- AUC_{24h} ta' esketamine fil-plasma f'individwi Ġappuniżi kienu madwar 20% oġġla meta mqabbla ma' individwi mhux Asjatiċi. Il-medja tal-half-life terminali ta' esketamine fil-plażma ta' individwi Asjatiċi kienet tvarja minn 7.1 sa 8.9 sigħat u kienet 6.8 sigħat f'individwi Kawkasi.

Sess tal-persuna u piż tal-ġisem

Ma kienu osservati l-ebda differenzi sinifikanti fil-farmakokinetika tal-isprej esketamine għall-imnieher għas-sess tal-persuna u l-piż totali tal-ġisem (> 39 sa 170 kg) abbażi ta' analiżi PK ta' popolazzjoni.

Rinite allergika

Il-farmakokinetika ta' doża waħda ta' 56 mg ta' esketamine mogħti bħala sprej mill-imnieher kien jixxiebah f'individwi b'rinite allergika li ġew esposti għal pollen tal-haxix mqabbla ma' individwi f'saħħithom.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, effett newrotossiku, effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u riskju ta' kanċer ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Studji fl-annimali b'ketamine ma wrew l-ebda xhieda ta' effett newrotossiku fuq l-iżvilupp. Il-potenzjal li esketamine jkollu effetti newrotossiċi fuq il-feti li jkunu qed jiżviluppaw ma jistax jiġi eskluż (ara sezzjoni 4.6).

Effett tossiku fuq il-ġeni

Esketamine ma kienx mutageniku bl-attivazzjoni metabolika jew mingħajrha fit-test ta' Ames. Effetti tossiċi fuq il-ġeni b'esketamine deħru f'test screening tal-mikronukleju *in vitro* fil-preżenza ta' attivazzjoni metabolika. Madankollu, esketamine mogħti minn ġol-vini ma kellux proprjetajiet tossiċi fuq il-ġeni f'test tal-mikronukleju tal-mudullun tal-ghadam fil-firien *in vivo* u assaġġ Comet fiċ-ċelluli tal-fwied tal-far *in vivo*.

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva

Fi studju dwar tossiċità fuq l-iżvilupp tal-embriju u tal-fetu b'ketamine mogħti mill-imnieher fil-firien, il-firien ma ġewx affettwati b'mod avvers fil-preżenza ta' tossiċità tal-omm b'doži li jwasslu għal esponiment sa 6 darbiet oġġla mill-esponiment tal-bniedem, abbażi tal-valuri tal-AUC. Fi studju dwar tossiċità fuq l-iżvilupp tal-embriju u tal-fetu b'ketamine mogħti mill-imnieher fil-firien, kienu osservati formazzjonijiet skelettriċi ħżiena u l-piż tal-ġisem tal-fetu tnaqqas b'doži tossiċi għall-omm. L-esponiment fil-firien kien madwar l-esponiment fil-bniedem abbażi tal-valuri tal-AUC.

Studji ppublikati fl-annimali (inklud primati) b'doži li jwasslu għal anestezija minn hafifa sa moderata urew li l-użu tal-anestezija f'waqtiet meta l-moħħ ikun qed jikber b'mod mgħaġġel jew sinaptogenesi iwassal għal telf taċ-ċelluli fil-moħħ li jkun qed jiżviluppa, li jista' jkun assoċjat ma' defiċjenzi kognittivi fil-tul. Is-sinifikanza klinika ta' dawn is-sejbiet mhux kliniċi mhijiex magħrufa.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Citric acid monohydrate
Disodium edetate
Sodium hydroxide (għal aġġustament tal-pH)
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

4 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kunjett tal-ħġieġ tat-Tip-I b'tapp tal-lastku chlorobutyl rubber. Il-kunjett mimli u maghluq jintrama f'apparat ta' sprej għall-immieher attivat bl-idejn. L-apparat jagħti żewġ sprejs.

F'kull pakkett, kull apparat huwa ppakkajat b'mod individwali f'folja ssiġillata.

Daqsijiet tal-pakkett ta' apparat 1, 2, 3, jew 6 apparati tal-isprej għall-immieher u f'pakketti b'ħafna li fihom 12 (4 pakketti ta' 3) jew 24 (8 pakketti ta' 3) apparat tal-isprej għall-immieher.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/19/1410/001 (kontenitur tal-isprej 1)
EU/1/19/1410/002 (2 kontenituri tal-isprej)
EU/1/19/1410/003 (3 kontenituri tal-isprej)
EU/1/19/1410/004 (6 kontenituri tal-isprej)
EU/1/19/1410/005 (24 kontenitur tal-isprej)
EU/1/19/1410/006 (12-il kontenitur tal-isprej)

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 18 ta' Diċembru 2019

Data tal-aħħar tiġdid: 22 ta' Awwissu 2024

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta speċjali u ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
 - Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).
- ### **• Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel it-tnedija ta' Spravato f'kull Stat Membru (MS, Member State), id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq (MAH, Marketing Authorisation Holder) għandu jaqbel fuq il-kontenut u l-format ta' **materjal edukattiv u programm ta' aċċess ikkontrollat**, inkluż il-mezzi ta' komunikazzjoni, il-modi ta' distribuzzjoni, u kwalunkwe aspetti oħra tal-programm mal-Awtorità Nazzjonali Kompetenti.

L-MAH għandu jiżgura li kull MS fejn Spravato jitqiegħed fis-suq jiġi implimentat programm ta' aċċess ikkontrollat sabiex biex jevita/jnaqqas ir-riskju identifikat importanti ta' abbuż tal-mediċina.

SPRAVATO hu maħsub biex jiġi awtoamministrat mill-pazjent taħt superviżjoni diretta tal-Professjonist tal-Kura tas-Saħħa (HCP, Healthcare Professional) u għandu jingħata lill-ambjenti ta' kura tas-saħħa fejn ser jingħata, kif maqbul fil-livell tal-MS abbażi tar-rekwiżiti legali lokali u/jew

sistemi ta' kura tas-saħħa lokali. Meta l-ġhoti huwa maħsub għal outpatients, għandu jiġi riżervat biss għal ambjent fejn il-pazjent jista' jiġi segwit b'mod xieraq wara l-ġhoti.

SPRAVATO jista' jikkaguna sedazzjoni temporanja, disturbi dissoċjattivi u ta' perċezzjoni u/jew żieda fil-pressjoni tad-demem. Għalhekk il-pazjenti għandhom jiġu sorveljati minn HCP waqt u wara kull sessjoni ta' trattament li jinkludi evalwazzjoni biex jiġi stabbilit meta l-pazjent jista' jiġi kkonsidrat klinikament stabbli u lest biex iħalli l-ambjent tal-kura tas-saħħa. F'pazjenti b'kundizzjonijiet kardjovaskulari jew respiratorji klinikament sinjifikanti jew instabbli, SPRAVATO għandu jingħata f'ambjent fejn tagħmir xieraq ta' qawmien minn telfa tas-sensi b'hass hażin (resuscitation) u professjonisti tal-kura tas-saħħa b'taħriġ fil-qawmien minn telfa tas-sensi b'hass hażin (resuscitation) kardjopulmonari ikunu disponibbli.

Il-materjal edukattiv li ġej għandu jiġi provdut lill-Fornitur fil-qasam tal-Kura tas-Saħħa (u l-irċevuta tal-ġhoti għandha tiġi reġistrata):

- **Il-gwida għall-Professjonista fil-Qasam tal-Kura tas-Saħħa**, bil-għan li tindirizza stati ta' dissoċjazzjoni temporanja u disturbi ta' perċezzjoni, abbuż tal-medicina, disturbi fil-koxjenza, u żieda fil-pressjoni tad-demem, għandhom jagħmlu riferiment adegwat fis-sikurezza tal-pazjent, u tenfasizza li:
 - Il-pazjenti kollha għandhom jiġu monitorati kif jixraq wara l-ġhoti ta' Spravato sakemm ikunu kkonsidrati klinikament stabbli biex iħallu l-ambjent tal-kura tas-saħħa;
 - F'pazjenti b'kundizzjonijiet kardjovaskulari jew respiratorji klinikament sinjifikanti jew instabbli, Spravato għandu jingħata f'ambjent kliniku fejn tagħmir għal risuxxittazzjoni kardjopulmonari u personel mharreġ fir-risuxxittazzjoni kardjopulmonari huma disponibbli;
 - Minhabba r-riskju potenzjali ta' każijiet kardijaċi avversi, il-pressjoni tad-demem tal-pazjent għandha tiġi monitorata b'attenzjoni qabel u wara t-teħid ta' Spravato.
- Il-“Lista ta' verifika għall-professjonist tal-kura tas-saħħa” (mehmuża ma' din il-gwida għal Professjonisti fil-Qasam tal-Kura tas-Saħħa): l-għan ta' dan il-materjal edukattiv huwa biex jgħin lill-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa biex jivvalutaw meta, wara l-ġhoti ta' Spravato, pazjenti hux ikkonsidrat stabbli u jistax jithalla jitlaq mill-klinika/faċilita b'mod sikur fejn Spravato tkun giet amministrata.

Il-materjal edukattiv li ġej għandu jingħata lill-pazjenti:

- **Il-gwida għall-pazjenti**, bil-għan li tindirizza r-riskji ta' dissoċjazzjoni temporanja u disturbi ta' perċezzjoni, abbuż tal-medicina, disturbi fil-koxjenza, u żieda fil-pressjoni tad-demem. L-għan ta' dan il-materjal edukattiv hu biex jagħti dettall:
 - Liema effetti avversi wiehed għandu jistenna wara l-ġhoti ta' Spravato, u kif wiehed jimminimizza dawk l-effetti;
 - Fatturi ta' riskju/gruppi/sinjali ta' abbuż u dipendenza, li għandhom jiġu assessjati regolarmet u monitorati;
 - Il-proċedura għall-ġhoti fl-immieħer ta' Spravato, li jinkludi l-ħin ta' thejjija (sawm għal saġhtejn, l-ebda xorb għal 30 minuta) u l-monitoraġġ tal-pazjent;

Il-gwida għall-pazjenti għandha l-għan li żżid l-għarfien dwar:

- L-istadji għall-awtoamministrazzjoni ta' Spravato taħt is-superviżjoni ta' Professjonista tal-Kura tas-saħħa;

- Monitoraġġ tal-pressjoni tad-demm qabel u wara d-dożaġġ ta' Spravato;
- Il-ħtieġa ta' superviżjoni mill-Professjonista tal-Kura tas-Saħħa u osservazzjoni wara li tinghata d-doża, sakemm il-Professjonista tal-Kura tas-Saħħa jikkonferma li l-pazjent huwa klinikament stabbli u jista' jithalla jhalli l-klinik/faċilità minfejn inghatat Spravato.
- L-influwenza ta' Spravato fuq il-ħila tal-pazjent biex isuk jew iħaddem inġenji.

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA (ghal apparat 1 u 6 apparati ta' sprej għall-imnieher)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Spravato 28 mg sprej għall-imnieher, soluzzjoni
esketamine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull apparat ta' sprej għall-imnieher fih esketamine hydrochloride li huwa ekwivalenti għal 28 mg esketamine.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: Citric acid monohydrate, disodium edetate, sodium hydroxide, ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Sprej għall-imnieher, soluzzjoni

Apparat 1 ta' sprej għall-imnieher
6 apparati ta' sprej għall-imnieher

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għall-imnieher
Tippumpjax u tittestjax qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/19/1410/001 (kontenitur tal-isprej 1)
EU/1/19/1410/004 (6 kontenituri tal-isprej)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

spravato

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA (għal 2 jew 3 apparati ta' sprej għall-imnieher)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Spravato 28 mg sprej għall-imnieher, soluzzjoni
esketamine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull apparat ta' sprej għall-imnieher fih esketamine hydrochloride li huwa ekwivalenti għal 28 mg esketamine.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: Citric acid monohydrate, disodium edetate, sodium hydroxide, ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Sprej għall-imnieher, soluzzjoni

2 apparati ta' sprej għall-imnieher

3 apparati ta' sprej għall-imnieher

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

użu għall-imnieher

Tippumpjax u tittestjax qabel l-użu.

Pakkett ta' 56 mg = 2 apparati ta' sprej għall-imnieher

Pakkett ta' 84 mg = 3 apparati ta' sprej għall-imnieher

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/19/1410/002 (2 kontenituri tal-isprej)
EU/1/19/1410/003 (3 kontenituri tal-isprej)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

spravato

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Spravato 28 mg sprej għall-imnieher, soluzzjoni
esketamine

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAL-ISPREJ/APPARAT GHALL-IMNIEHER

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Spravato 28 mg sprej għall-imnieher, soluzzjoni
esketamine
użu għall-imnieher

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

28 mg

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**KARTUNA (ghal 3 apparati ta' sprej għall-imnieher) BHALA PAKKETT
INTERMEDJU/KOMPONENT TA' PAKKETT B'HAFNA (MINGHAJR IL-BLUE BOX)**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Spravato 28 mg sprej għall-imnieher, soluzzjoni
esketamine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull apparat ta' sprej għall-imnieher fih esketamine hydrochloride li huwa ekwivalenti għal 28 mg
esketamine.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: Citric acid monohydrate, disodium edetate, sodium hydroxide, ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Sprej għall-imnieher, soluzzjoni

3 apparati ta' sprej għall-imnieher
Komponent ta' pakkett b'hafna. Ma jistax jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
użu għall-imnieher
Tippumpjax u tittestjax qabel l-użu.

pakkett ta' 84 mg pack = 3 apparati ta' sprej għall-imnieher

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

spravato

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA GHALL-PAKKETTI B'HAFNA LI FIHOM 12-IL APPARAT TA' SPREJ GHALL-IMNIEHER (4 pakketti ta' 3 apparati ta' sprej għall-imnieher) jew 24 APPARAT TA' SPREJ GHALL-IMNIEHER (8 pakketti ta' 3 apparati ta' sprej għall-imnieher) INKLUŻ IL-BLUE BOX

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Spravato 28 mg sprej għall-imnieher, soluzzjoni esketamine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull apparat ta' sprej għall-imnieher fih esketamine hydrochloride li huwa ekwivalenti għal 28 mg esketamine.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: Citric acid monohydrate, disodium edetate, sodium hydroxide, ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Sprej għall-imnieher, soluzzjoni

Pakkett b'hafna: 24 (8 pakketti ta' 3) apparati ta' sprej għall-imnieher

Pakkett b'hafna: 12 (4 pakketti ta' 3) apparati ta' sprej għall-imnieher

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

użu għall-imnieher

Tippumpjax u tittestjax qabel l-użu.

Pakkett ta' 84 mg = 3 apparati ta' sprej għall-imnieher

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/19/1410/005 (8 pakketti, kull wiehed fih 3 kontenituri tal-isprej)
EU/1/19/1410/006 (4 pakketti, kull wiehed fih 3 kontenituri tal-isprej)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Spravato 28 mg sprej għall-immieher, soluzzjoni esketamine

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi, lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Spravato u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Spravato
3. Kif għandek tuża Spravato
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Spravato
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Spravato u għalxiex jintuża

X'inhum Spravato

Spravato fih is-sustanza attiva esketamine. Dan jagħmel parti minn grupp ta' medicini msejja antidepressanti u inti ngħatajt din il-medicina biex titratta d-depressjoni tiegħek.

Għalxiex jintuża Spravato

Spravato jintuża fl-adulti biex inaqqas is-sintomi ta' depressjoni, bħal, thossok imdejjaq, anzjuż, jew ma tiswa għal xejn, diffikultajiet fl-irqad, bidliet fl-aptit, tleff l-interess fl-attivitajiet favoriti tiegħek, thossok qed tagħmel kollox aktar bil-mod. Huwa jingħata flimkien ma' antidepressant ieħor, jekk inti tkun ippruvajt mill-inqas 2 medicini antidepressanti oħra iżda dawn ma jkunux għenuk.

Spravato jintuża wkoll fl-adulti biex inaqqas malajr is-sintomi ta' depressjoni f'sitwazzjoni li tkun tehtieg trattament immedjat (magħrufa wkoll bħala emergenza psikjatrika).

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Spravato

Tużax Spravato

- jekk inti allergiku/a għal esketamine, għal medicina tixxiebah imsejja ketamine użata għall-anestesija, jew kwalunkwe sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizżla f'sezzjoni 6).
- jekk inti qatt kellek kondizzjonijiet oħra bħal:
 - aneurizmu (parti dgħajfa fil-membrana ta' barra tal-kanal tad-demm fejn huwa jitwessa' jew jaqbez 'il barra)
 - hrug ta' demm fil-moħħ
- jekk riċentement kellek attakk tal-qalb (fi żmien 6 ġimgħat)
Dan minhabba li Spravato jista' jikkawża zieda fil-pressjoni tad-demm li tista' twassal għal kumplikazzjonijiet serji f'dawn il-kondizzjonijiet.

Tużax Spravato jekk kwalunkwe waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik. Jekk m'intix ċert/a, kellem lit-tabib tiegħek qabel tuża Spravato – it-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk inti tistax tuża din il-medicina.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tuża Spravato jekk inti:

- għandek problema tal-qalb li mhijiex ikkontrollata tajjeb bħal tnixxija dgħajfa ta' demm fil-kanali tad-demm tal-qalb li b'mod frekwenti tkun b'uġiġ fis-sider (bħal angina), pressjoni għolja tad-demm, mard tal-valvoli tal-qalb jew insuffiċjenza tal-qalb
- qatt kellek problemi bil-provvista tad-demm lejn il-moħħ (bħal puplesija)
- qatt kellek problemi b'abbuż mid-droga – ta' mediċini li jingħataw b'riċetta jew ta' drogi illegali
- qatt kellek kondizzjoni msejja psikożi – fejn inti temmen f'affarijiet li mhumiex veri (delużjonijiet) jew tara, thoss, jew tisma' affarijiet li mhumiex hemm (allucinazzjonijiet)
- qatt kellek kondizzjoni msejja disturb bipolari, jew sintomi ta' manija (fejn inti ssir attiv ħafna jew eċitat ħafna)
- qatt kellek glandola t-tirojde attiva ħafna li ma gietx trattata kif suppost (ipertirojdiżmu)
- qatt kellek problemi fil-pulmun ikkawżati minn diffikultà biex tiehu n-nifs (insuffiċjenza tal-pulmoni), li jinkludu Mard Kroniku Pulmonarju Ostruttiv
- apnea tal-irqad u għandek wisq piż żejjed
- qatt kellek taħbit tal-qalb bil-mod jew mgħaġġel li jikkawżalek qtugħ ta' nifs, palpitazzjonijiet jew skumdità fis-sider, thossu se jtik mejt jew jagħtik hażin
- kellek korrimment serju fir-ras jew problemi serji li jaffettwaw il-moħħ, b'mod partikolari fejn hemm zieda ta' pressjoni fil-moħħ
- għandek problemi qawwija fil-fwied.

Jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik (jew jekk m'intix ċert/a), kellem lit-tabib tiegħek qabel tuża Spravato. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk inti għandekx tuża din il-mediċina.

Depressjoni li tmur għall-agħar

Għid lit-tabib tiegħek jew mur fl-eqreb sptar mill-ewwel jekk inti jkollok ħsieb li tagħmel ħsara jew toqtol lilek innifsek fi kwalunkwe ħin.

Jista' jkun li inti ssib li huwa ta' għajjnuna li titkellem ma' persuna li tiġi minnek jew ħabib/a tal-qalb jekk inti tkun depress/a u staqsihom jekk jaħsbux li d-depressjoni tiegħek hijiex qed tmur għall-agħar jew jekk humiex inkwetati bil-komporatment tiegħek. Inti tista' tghidilhom jaqraw dan il-fuljett.

Pressjoni tad-demm

Spravato jista' jżidlek il-pressjoni tad-demm tiegħek għal madwar siegħa sa sagħtejn wara li tużah għalhekk il-pressjoni tad-demm tiegħek se titkejjel qabel ma tibda' tuża Spravato u wara li tużah.

Jekk il-pressjoni tiegħek tkun għolja qabel tuża din il-mediċina, it-tabib jiddeċiedi jekk inti tibdiex il-mediċina jew jekk tistennix sakemm il-pressjoni tad-demm tiegħek tkun aktar baxxa. Jekk il-pressjoni tad-demm tiegħek toġhla wara li tuża din il-mediċina u tibqa' għolja għal aktar minn ftit sigħat, jista' jkun li inti jkollok bżonn isirulek aktar testijiet.

Din il-mediċina tista' tikkawża zieda temporanja fil-pressjoni tad-demm tiegħek wara li tiehu doża. Il-pressjoni tad-demm tiegħek se tiġi ċċekkjata qabel u wara li inti tuża din il-mediċina, Għid lill-istaff mediku minnufih jekk inti jkollok uġiġ f'sidrek, qtugħ ta' nifs, uġiġ ta' ras sever f'daqqa waħda, bidla fil-vista, jew aċċessjonijiet wara li tuża din il-mediċina.

Għid lit-tabib tiegħek jekk inti jkollok xi waħda minn dawn t'hawn taht waqt li inti tkun qed tuża Spravato

- diffikultà bl-attenzjoni, il-ġudizzju, u l-ħsieb (ara wkoll “Sewqan u thaddim ta' magni” u “Effetti sekondarji possibbli”). Matul u wara kull użu ta' din il-mediċina, it-tabib tiegħek se jiċċekkja l-kondizzjoni tiegħek u se jiddeċiedi kemm se jdum jimmonitorjak.
- hedla tan-nghas, hażin, sturdament, sensazzjoni li rasek qed idur bik, ansjetà, jew thossok maqtugħ minnek innifsek, mill-ħsibijiet, minn dak li thoss, mill-ispazju ta' madwarek u mill-ħin (dissoċjazzjoni), diffikultajiet biex tiehu n-nifs (depressjoni respiratorja). Għid lill-istaff mediku mill-ewwel jekk inti thoss li ma tistax tibqa' mqajjem jew jekk inti thoss li qisu se jagħtik hażin.

- ugiġh meta tagħmel l-awrina jew tara d-demm fl-awrina – dawn jistgħu jkunu sinjali ta' problemi fil-bużżeġa tal-awrina. Dawn jistgħu jsejtnu b'dożi għoljin ta' mediċina simili (msejha ketamine) meta tintuża fuq perjodu twil ta' żmien.

Għid lit-tabib tiegħek jekk inti jkollok xi wieħed minn dawn t'hawn fuq waqt li tkun qed tiehu Spravato.

Anzjani (> 65 sena)

Jekk inti anzjan (>65 sena), ser tiġi monitorat b'attenzjoni peress li tista' tkun f'riskju akbar li taqa' meta tibda tiċċaqlaq wara t-trattament.

Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-mediċina lil tfal u adolexxenti li għandhom anqas minn 18-il sena. Dan minhabba li Spravato ma giex studjat għal depressjoni rezistenti għat-trattament f'dan il-grupp ta' età.

Mediċini oħra u Spravato

Għid lit-tabib jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra.

L-użu ta' Spravato ma' ċerti mediċini jista' jikkawża effetti sekondarji. B'mod speċjali għid lit-tabib tiegħek jekk inti tiehu:

- Mediċini li jintużaw għat-trattament ta' disturbi nervużi jew ugiġh qawwi (per eżempju benzodiazepines, opjojdi).
- Stimulanti bħal dawk li jintużaw għal kondizzjonijiet bħal narkolessija jew mediċini għall-ADHD (per eżempju, amfetamini, methylphenidate, modafinil, armodafinil)
- Mediċini li jistgħu jżidu l-pressjoni tad-demmi tiegħek, bħal, ormoni tat-tirojde, mediċini tal-ażma bħal derivati ta' xanthine, mediċini kontra l-hruġ ta' demm wara l-ħlas (ergometrine) u mediċini tal-qalb bħal vasopressin.
- Mediċini għal depressjoni jew għall-marda ta' Parkinson magħrufa bħala inibituri ta' monoamine oxidase (MAOIs, monoamine oxidase inhibitors) (per eżempju, tranylcypromine, selegiline, phenelzine).

Spravato mal-ikel, xorb u alkohol

Xi pazjenti li jkunu qed jużaw Spravato jistgħu jesperjenzaw nawsja u rimettar. Għandek tevita li tiekol għal sagħtejn qabel it-trattament u ma tixrobx likwidi għal 30 minuta qabel tuża din il-mediċina. Għid lit-tabib tiegħek jekk tiehu mediċini jew xorb li fihom l-alkohol.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda' taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

Kontraċezzjoni

Jekk inti tista' toħroġ tqila inti għandek tuża kontraċezzjoni matul it-trattament. Kellem lit-tabib tiegħek dwar metodi xierqa ta' kontraċezzjoni.

Tqala

Tużax Spravato jekk inti tqila.

Jekk toħroġ tqila waqt li tkun qed tiġi ttrattata bi Spravato, kellem lit-tabib tiegħek minnufih – biex jiddeciedi jekk iwaqqafx it-trattament u ssir taf dwar għażliet oħra ta' trattament.

Treddigh

Tużax Spravato jekk inti qed tredda'. Kellem lit-tabib tiegħek qabel tuża Spravato jekk inti tkun qed tredda'. It-tabib se jiddiskuti miegħek jekk twaqqafx it-treddigh jew tiqafx tuża din il-mediċina. It-tabib tiegħek se jqis il-benefiċċju tat-treddigh għalik u għat-tarbija tiegħek u l-benefiċċju tal-mediċina għalik.

Sewqan u thaddim ta' magni

Spravato jista' jgieghelek thossok bi ngħas, stordut, u jkollok effetti sekondarji ohra li jistgħu jaffettwaw b'mod temporanju l-hila tiegħek biex issuq vetturi u thaddem magni u tagħmel attivitajiet li jehtiegu li tkun attent kompletament. Wara li tiġi ttrattat b'din il-medicina, tiħux sehem f'dawn l-attivitajiet sal-gurnata li jmiss wara li tiehu raqda mistrieħa.

3. Kif għandek tuża Spravato

Dejjem għandek tuża din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk m'intix ċert/a.

Se tuża l-isprej għall-imnieher Spravato inti stess – taht is-superviżjoni tat-tabib tiegħek jew professjonist ieħor tal-kura tas-saħħa fl-ambjent ta' kura tas-saħħa, bħal uffiċju jew klinika tat-tabib.

It-tabib tiegħek jew professjonist ieħor tal-kura tas-saħħa se jurik kif tuża l-apparat tal-isprej għall-imnieher (ara wkoll l-Istruzzjonijiet dwar l-użu).

Kemm għandek tuża

It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk inti tehtiegx apparat 1, 2 jew 3 apparati ta' sprej għall-imnieher u kemm-il darba għandek tmur l-uffiċju jew il-kinika tat-tabib għall-medicina.

- Apparat wiehed ta' sprej għall-imnieher jagħti żewġ sprejs (sprej waħda f'kull minfes)
- Spravato jintuża darbtejn fil-gimgha għall-ewwel 4 gimghat

Jekk it-trattament tiegħek jitkompla:

- Spravato normalment jintuża darba fil-gimgha għall-4 gimghat li jmiss
- Wara dan, Spravato normalment jintuża darba fil-gimgha jew darba kull gimagħtejn

Matul u wara kull użu ta' din il-medicina, it-tabib tiegħek se jiċċekkja u jiddeċiedi għal kemm żmien għandu jimmonitorjak.

Sprejs għall-imnieher

Jekk ikollok bżonn medicini sterojd jew dekonġestant bħala sprej għall-imnieher, evita li tużhom matul is-siegha ta' qabel it-trattament tiegħek bi Spravato.

Jekk inti tuża aktar Spravato milli suppost

Inti se tuża din il-medicina taht is-superviżjoni tat-tabib tiegħek fl-uffiċju jew fil-kinika tiegħu. Għalhekk, x'aktarx li inti m'intix se tuża wisq.

Jekk inti tuża wisq Spravato, inti għandek probabbiltà akbar li jkollok effetti sekondarji (ara "Effetti sekondarji possibbli").

Jekk inti tieqaf tuża Spravato

Huwa importanti li inti tmur għall-appuntamenti skedati, sabiex din il-medicina tkun effettiva.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Għid lit-tabib tiegħek jekk tinnota kwalunkwe wiehed mill-effetti sekondarji li ġejjin.

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10 persuni)

- thossok maqtugħ minnek innifsek, mill-ħsibijiet tiegħek, minn dak li thoss u mill-affarijiet madwarek
- thossok stordut

- uġiġh ta' ras
- thossok bi nġhas
- bidla fis-sens tat-togħma
- nuqqas ta' sensazzjoni jew sensitività, inkluż fiż-żona madwar il-ħalq
- sensazzjoni li rasek qed iddur bik ("vertigo")
- rimettar
- nawsjja
- żieda fil-pressure joni tad-demem

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10 persuni)

- thossok anzjuż/a
- thossok ferħan b'mod estrem ("ewforja")
- thossok konfuż
- thossok maqtuġħ mir-realtà
- thossok irritabbli
- tara, thoss, tisma' jew ixxomm affarijiet li mhumiex hemm (allucinazzjonijiet)
- thossok aġitat/a
- l-ġhajnejn, il-widnejn jew is-sensazzjoni jiġu mqarrqa b'xi mod (xi haġa ma tkunx dak li tidher li hi)
- attackki ta' paniku
- bidla fil-perċezzjoni tal-ħin
- sensazzjoni mhux tas-soltu fil-ħalq (bħal tingiż jew sensazzjoni ta' insetti jiġru)
- treġhid fil-muskoli
- problemi biex taħseb
- thossok bi nġhas ħafna b'enerġija baxxa
- diffikultà biex titkellem
- diffikultà biex tikkonċentra
- vista mċajpra
- tisfir persistenti fil-widnejn (tinnitus)
- żieda fis-sensitivit ghall-istorbju jew għall-ħsejjes
- qalb tħabbat tghaġġel
- pressure joni tad-demem għolja
- skumdit fl-imnieher
- gerżuma rritata
- uġiġh fil-gerżuma
- imnieher xott inkluż qoxra ġol-imnieher
- imnieher jieklok
- nuqqas ta' sensazzjoni jew sensitività fil-ħalq
- ħalq xott
- ħruġ eċċessiv ta' għaraq
- ħtieġa frekwenti li tagħmel l-awrina
- uġiġh meta tghaddi l-awrina
- ħtieġa urġenti li tghaddi l-awrina
- ma thossokx normali
- thossok fis-sakra
- thossok dgħajjef
- biki
- thoss it-temperatura tal-ġisem tiegħek tinbidel

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- ħsibijiet, taħdit u movimenti fiżiċi jkunu mdewma
- ansjet emozzjonali kbira
- ma thossokx komdu jew thoss tensjoni
- movimenti mghaġġlin tal-ġhajnejn li inti ma tkunx tista' tikkontrolla
- attiv/a miżjud b'mod mhux normali
- żieda fil-bżieq
- għaraq kiesaħ

- problemi bil-mod kif timxi
- pressjoni tad-demmi baxxa
- rata tal-qalb bil-mod

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1 000)

- diffikultajiet biex tiegħu nifs (depressjoni respiratorja)
- aċċessjoni

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V**. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Spravato

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Spravato

Is-sustanza attiva hija esketamine.

Kull apparat ta' sprej għall-imnieher fih esketamine hydrochloride li huwa ekwivalenti għal 28 mg esketamine.

Is-sustanzi l-oħra huma:

Citric acid monohydrate
Disodium edetate
Sodium hydroxide (għal aġġustament tal-pH)
Ilma għall-injezzjonijiet

Kif jidher Spravato u l-kontenuti tal-pakkett

Spravato huwa soluzzjoni għal sprej għall-imnieher. Din il-medicina hija soluzzjoni ċara, bla kulur pprovduta f'apparat ta' sprej għall-imnieher li jintuża darba biss.

Spravato huwa disponibbli f'daqsijiet tal-pakkett li fihom apparat 1, 2, 3, jew 6 apparati ta' sprej għall-imnieher u bħala pakketti b'haġna li fihom 12 (4 pakketti bi 3) jew 24 (8 pakketti bi 3) apparat ta' sprej għall-imnieher.

Kull apparat ta' sprej għall-imnieher huwa ppakkjat b'mod individwali f'folja ssiġillata.

Jista' jkun li mux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

Manifattur

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

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 Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina hija disponnibbli fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

L-informazzjoni li ġejja hija maħsuba għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

**Istruzzjonijiet dwar l-Użu
SPRAVATO
(esketamine)
Apparat ta' Sprej għall-Imnieher**



28 mg f'kull apparat
Kull apparat ta' sprej għall-imnieher jagħti
28 mg esketamine bħala żewġ sprejs.

Importanti

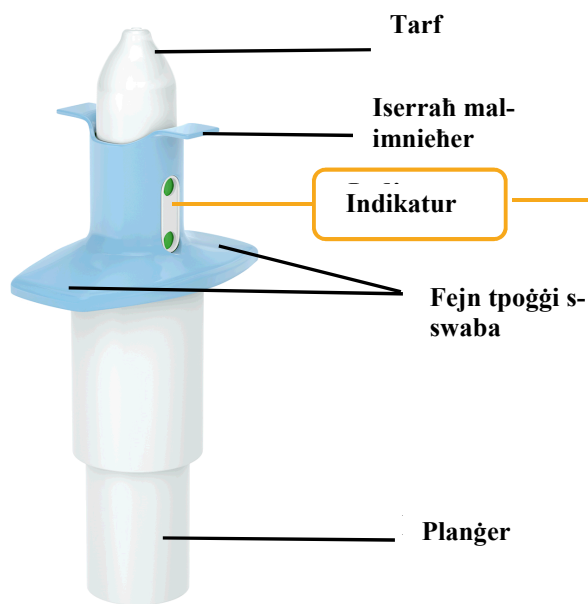
Dan l-apparat huwa maħsub biex il-kontenut tiegħu jingħata mill-pazjent, **taħt is-supervizjoni ta' professjonist tal-kura tas-saħħa**. Aqra dawn l-Istruzzjonijiet kollha dwar l-Użu qabel tħarreg u tissorvelja l-pazjent.



Tehtieg l-ghajnuna?

Għal assistenza addizzjonali jew biex tagħti tagħrif b'rispons għall-prodott irreferi għall-Fuljett ta' Tagħrif għall-informazzjoni biex tikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħdid fis-Suq.

Apparat tal-Isprej għall-Imnieher

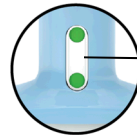


Kull apparat tal-isprej għall-imnieher jagħti 28 mg esketamine bħala żewġ sprejs.

Indikatur

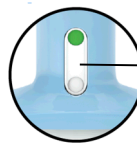
Apparat wieħed fih 2 sprejs (sprej 1 għal kull minfes)

2 tikek hodur (ingħataw 0 mg)



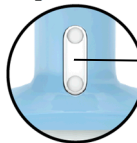
L-apparat huwa mimli

Tikka hadra 1



Inghatat sprej waħda

**L-ebda tikka hadra
Ingħataw żewġ sprejs (28 mg)**



L-apparat huwa vojjt

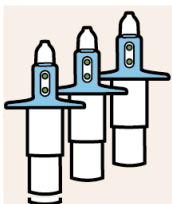
Pass 1

Ipprepara

Qabel l-ewwel apparat biss:



Għid lill-pazjent inaddaf imniehru billi jomhot **qabel l-ewwel apparat biss**.



Ikkonferma n-numru ta' apparati li għandek bżonn.

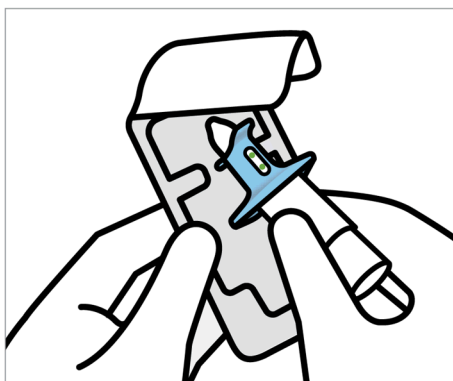
28 mg = apparat 1

56 mg = 2 apparati

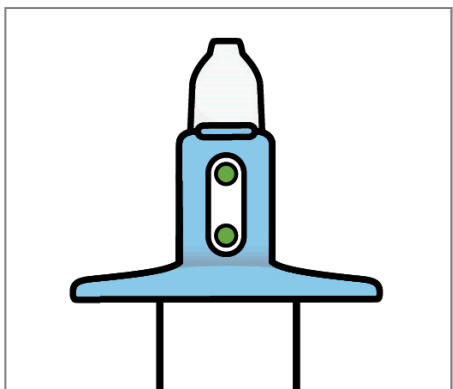
84 mg = 3 apparati

Pass 2

Ipprepara l-apparat



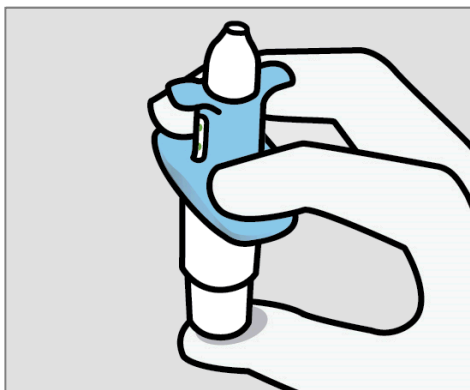
- Iċċekkja d-data ta' meta jiskadi ('JIS'). Jekk ikun skadut, ġib apparat ieħor.
- Qaxxar il-folja u nehhi l-apparat.



- **Tippumpjax l-apparat.** Dan iwassal għal telf ta' mediċina.
- Iċċekkja li l-indikatur juri **2 tikek ħodor**. Jekk le, iddisponi mill-apparat u ġib wieħed ġdid.
- Agħti l-apparat lill-pazjent.

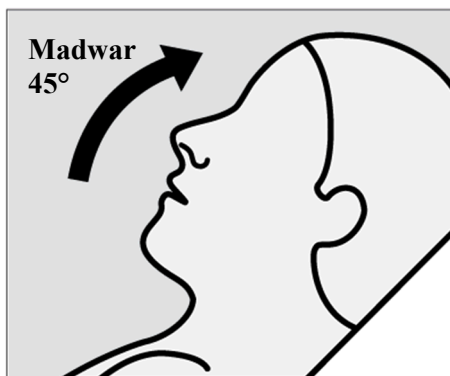
Pass 3

Ipprepara lill-pazjent



Għid lill-pazjent biex:

- Iżomm l-apparat kif muri bis-saba l-kbir jissapportja b'mod ħafif il-plaġer.
- Tagħfasx il-plaġer.

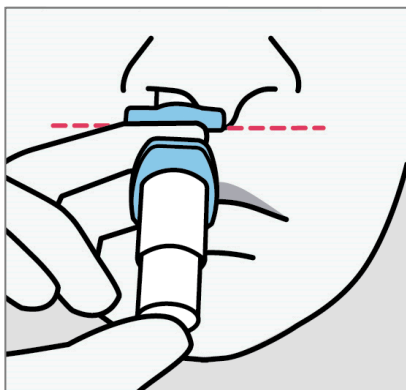


Għid lill-pazjent biex:

- Jitfa' rasu lura madwar **45 grad** matul l-ġħoti biex iżomm il-mediċina ġol-imnieher.

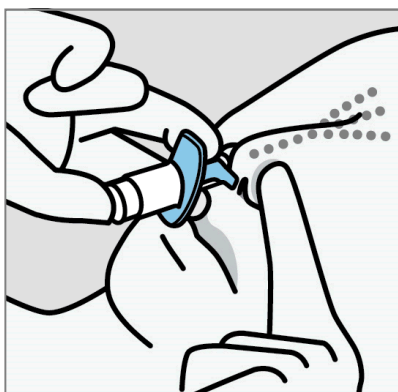
Pass 4

Il-pazjent jispregja darba f'kull minfes



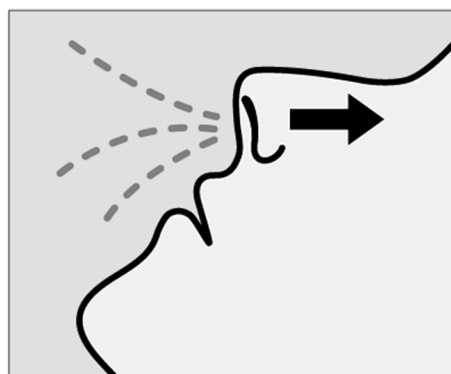
Għid lill-pazjent biex:

- Idahhal it-tarf dritt **fl-ewwel minfes**.
- Il-parti li sserrah mal-immieher għandha tmiss **il-ġilda bejn l-immifsejn**.



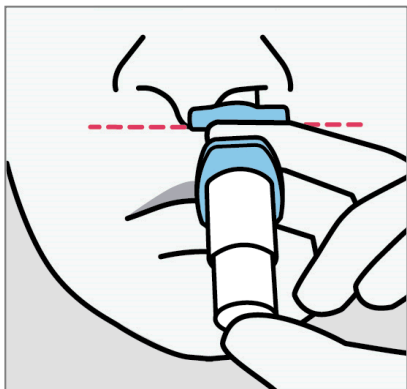
Għid lill-pazjent biex:

- Jaghlaq il-minfes oppost.
- **Jiehu n-nifs mill-immieher** waqt li jagħfas il-plaġer sakemm jieqaf.



Għid lill-pazjent biex:

- **Jiġbed in-nifs bil-mod** wara li jispregja biex iżomm il-medicina gewwa l-immieher.

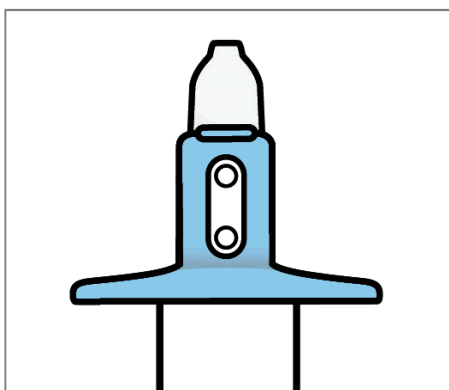


Għid lill-pazjent biex:

- Jibdel l-id biex idahhal it-**tarf** ġot-**tieni minfes**.
- Jirrepeti Pass 4 biex tagħti t-tieni sprej.

Pass 5

Ikkonferma li ngħata u waqfa



- Hu l-apparat mingħand il-pazjent.
- Iċċekkja li l-indikatur ma jurix **tikek ħodor**. Jekk inti tara tikka ħadra, għid lill-pazjent jerga' jispregja fit-tieni minfes.
- Erga' iċċekkja l-indikatur biex tikkonferma li l-apparat huwa vojt.



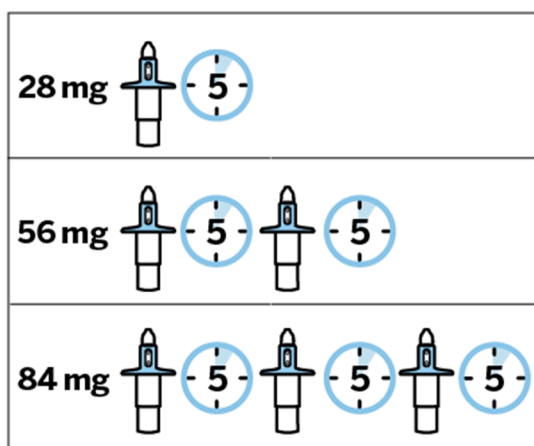
Għid lill-pazjent biex:

- Jistrieħ f'pożizzjoni komda (preferibbilment, mimdud ftit lura) għal **5 minuti wara kull apparat**.
- Jekk il-likwidu iqattar, jimsaħ l-imnieher ħafif b'tixju.

Tnaddafx l-imnieher billi tomhot.



L-apparat li jmiss (jekk meħtieġ)



- Irrepeti Passi 2-5 jekk ikun meħtieġ aktar minn apparat wieħed.

IMPORTANTI: Aċċerta ruħek li l-pazjent **jinstenna 5 minuti wara kull apparat** biex iħalli l-medicina tiġi assorbita.

Rimi

Armi l-apparat(i) użat(i) skont il-ħtiġijiet lokali.

Rivedut: {xahar SSSS}

ANNEX IV

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIČI U RAĠUNIJIET GHALL-VARJAZZJONI GHAT-
TERMINI TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal esketamine, il-konklużjonijiet xjentifiċi tal-PRAC huma kif ġej:

Fid-dawl tad-*data* disponibbli dwar il-bradikardija u aċċessjoni minn prova/i klinika/ċi, rapporti spontanji, inklużi każijiet b'relazzjoni temporali mill-qrib, de-challenge u re-challenge pożittiva u fid-dawl ta' mekkaniżmu ta' azzjoni plawżibbli, il-PRAC iqis li relazzjoni kawżali bejn esketamine (nażali) u bradikardija u aċċessjoni hija mill-inqas possibbiltà raġonevoli. Il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni dwar il-prodott ta' prodotti li fihom esketamine (nażali) għandha tiġi emendata skont dan.

Wara li reġa' eżamina r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet globali u mar-raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fis-Suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal esketamine is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodott(i) mediċinali li fih/fihom esketamine huwa favorevoli sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini għall-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fis-Suq għandhom ikunu varjati.