

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Spravato 28 mg solução para pulverização nasal

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada dispositivo para pulverização nasal contém cloridrato de escetamina, correspondente a 28 mg de escetamina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para pulverização nasal.
Solução aquosa, incolor, límpida.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Spravato, em associação com um ISRS ou IRSN, é indicado para adultos com Perturbação Depressiva Major resistente ao tratamento, que não responderam a pelo menos dois tratamentos diferentes com antidepressivos no episódio depressivo atual moderado a grave.

Spravato, coadministrado com um tratamento antidepressivo oral, é indicado como tratamento agudo de curta duração para a redução rápida de sintomas depressivos em doentes adultos com um episódio de Perturbação Depressiva Major moderado a grave, que de acordo com o parecer clínico constitui uma urgência psiquiátrica.

Ver secção 5.1 para uma descrição da população estudada.

4.2 Posologia e modo de administração

A decisão de prescrever este medicamento deve ser determinada por um psiquiatra.

Destina-se a ser autoadministrado pelo doente sob supervisão direta de um profissional de saúde.

Uma sessão de tratamento consiste na administração nasal e um período de observação após administração. A administração e a observação pós-administração devem ser realizadas num ambiente clínico apropriado.

Avaliação antes do tratamento

A pressão arterial deve ser avaliada antes da primeira dose com Spravato.

Se a pressão arterial basal estiver elevada, os riscos de aumento a curto prazo na pressão arterial e o benefício do tratamento deve ser considerado (ver secção 4.4). O medicamento não deve ser administrado se um aumento da pressão arterial ou intracraniana representar um risco grave (ver secção 4.4).

Doentes com perturbações cardiovasculares ou respiratórias clinicamente significativas ou instáveis necessitam de precauções adicionais. Nestes doentes, este medicamento deve ser administrado num

ambiente que tenha disponível equipamento de reanimação adequado e profissionais de saúde com formação em reanimação cardiopulmonar.

Observação após administração

Após administração de Spravato, a pressão arterial deve ser reavaliada aos 40 minutos aproximadamente e subsequentemente sempre que for clinicamente necessário (ver secção 4.4).

Devido à possibilidade de sedação, dissociação e pressão arterial elevada, os doentes devem ser monitorizados por um profissional de saúde até o doente ser considerado clinicamente estável, para deixar o ambiente clínico (ver secção 4.4).

Posologia

Perturbação Depressiva Major resistente ao tratamento

As recomendações de dose para a Perturbação Depressiva Major resistente ao tratamento são apresentadas na Tabela 1 e na Tabela 2 (adultos ≥ 65 anos). Recomenda-se manter a dose que o doente recebe no final da fase de indução na fase de manutenção. Os ajustes de dose devem ser efetuados com base na eficácia e tolerância à dose anterior. Durante a fase de manutenção, a posologia deve ser individualizada para a menor frequência para manter remissão/resposta.

Tabela 1: Posologia recomendada para Spravato em adultos <65 anos com Perturbação Depressiva Major resistente ao tratamento

Fase de indução	Fase de manutenção
Semanas 1-4: Primeiro dia, uma dose: 56 mg Doses subsequentes: 56 mg ou 84 mg duas vezes por semana	Semanas 5-8: 56 mg ou 84 mg uma vez por semana A partir da Semana 9: 56 mg ou 84 mg a cada duas semanas ou uma vez por semana
A evidência de benefício terapêutico deve ser avaliada no final da fase de indução para determinar a necessidade da continuação do tratamento.	A necessidade de tratamento continuado deve ser reexaminada periodicamente.

Tabela 2: Posologia recomendada para Spravato em adultos ≥ 65 anos com Perturbação Depressiva Major resistente ao tratamento

Fase de indução	Fase de manutenção
Semanas 1-4: Primeiro dia, uma dose: 28 mg Doses subsequentes: 28 mg, 56 mg ou 84 mg duas vezes por semana, todas as alterações de dose devem ser feitas em incrementos de 28 mg	Semanas 5-8: 28 mg, 56 mg ou 84 mg uma vez por semana, todas as alterações de dose devem ser feitas em incrementos de 28 mg A partir da Semana 9: 28 mg, 56 mg ou 84 mg a cada duas semanas ou uma vez por semana, todas as alterações de dose devem ser feitas em incrementos de 28 mg
A evidência de benefício terapêutico deve ser avaliada no final da fase de indução para determinar a necessidade da continuação do tratamento.	A necessidade de tratamento continuado deve ser reexaminada periodicamente.

Após a melhoria dos sintomas depressivos, o tratamento é recomendado durante pelo menos 6 meses.

Tratamento agudo de curta duração em situações de urgência psiquiátrica devido a Perturbação Depressiva Major

A dose recomendada em doentes adultos (<65 anos) é de 84 mg 2 vezes por semana, durante 4 semanas. A redução da dose para 56 mg deve ser feita com base na tolerabilidade. Após 4 semanas de

tratamento com Spravato, o tratamento antidepressivo (AD) oral deve ser continuado, de acordo com o parecer clínico.

Nestes doentes, o tratamento com Spravato deve fazer parte do plano de cuidados clínicos abrangente.

Recomendações de ingestão de alimentos e líquidos antes da administração

Dado que alguns doentes podem sentir náuseas e vômitos após administração do medicamento, os doentes devem ser aconselhados a não comer nas duas horas anteriores à administração e a não beber líquidos durante os 30 minutos anteriores à administração (ver secção 4.8).

Corticosteroides nasais ou descongestionantes nasais

No dia da administração de Spravato, os doentes que necessitam de um corticosteroide nasal ou um descongestionante nasal devem ser aconselhados a não administrar estes medicamentos na hora anterior à administração.

Sessão(ões) de tratamento perdida(s)

Os doentes que falharem sessões de tratamento durante as primeiras 4 semanas de tratamento devem continuar com o seu regime posológico atual.

Para doentes com Perturbação Depressiva Major resistente ao tratamento que falham uma ou mais sessões de tratamento durante a fase de manutenção e que tenham um agravamento dos sintomas depressivos, de acordo com o parecer clínico, considere retomar o regime posológico anterior (ver Tabelas 1 e 2).

Populações especiais

Idosos (idade igual ou superior a 65 anos)

Em doentes idosos, a dose inicial de Spravato para o tratamento de Perturbação Depressiva Major resistente ao tratamento é de 28 mg de escetamina (dia 1, dose inicial, ver Tabela 2 acima). As doses subsequentes devem ser aumentadas em incrementos de 28 mg até 56 mg ou 84 mg, com base na eficácia e tolerância.

Spravato não foi estudado em doentes idosos como tratamento agudo de curta duração em situações de urgência psiquiátrica devido a Perturbação Depressiva Major.

Compromisso Hepático

Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child-Pugh) ou moderado (Classe B de Child-Pugh). No entanto, a dose máxima de 84 mg deve ser utilizada com precaução em doentes com compromisso hepático moderado.

Spravato não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh). A utilização nesta população não é recomendada (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso renal ligeiro a grave. Os doentes a fazer diálise não foram estudados.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Spravato em doentes pediátricos com idade igual ou inferior a 17 anos não foram estabelecidas.. Não existe utilização relevante de Spravato em crianças com menos de 7 anos de idade.

Modo de administração

Este medicamento é apenas para administração por via nasal. O dispositivo para pulverização nasal é um dispositivo de uso único que permite um total de 28 mg de escetamina em duas pulverizações (uma pulverização por narina). Para evitar a perda de medicamento, o dispositivo não deve ser pressionado antes da utilização. Destina-se à administração pelo doente sob supervisão de um profissional de saúde, utilizando 1 dispositivo (para uma dose de 28 mg), 2 dispositivos (para uma

dose de 56 mg) ou 3 dispositivos (para uma dose de 84 mg), com um descanso de 5 minutos entre a utilização de cada dispositivo.

Espirrar após administração

Se espirrar imediatamente após a administração, não deve ser utilizado um dispositivo de substituição.

Utilização da mesma narina para duas pulverizações consecutivas

Se ocorrer administração na mesma narina, não deve ser utilizado um dispositivo de substituição.

A descontinuação do tratamento não requer redução gradual; com base nos dados dos ensaios clínicos, o risco de sintomas de abstinência é baixo.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa, cetamina, ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Doentes para os quais um aumento da pressão arterial ou da pressão intracraniana representa um risco grave (ver secção 4.8):
 - Doentes com doença vascular aneurismática (incluindo intracraniana, aorta torácica ou abdominal, ou vasos arteriais periféricos).
 - Doentes com história de hemorragia intracerebral.
 - Acontecimento cardiovascular recente (nas últimas 6 semanas), incluindo enfarte do miocárdio (EM).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Suicídio/pensamentos suicidas ou agravamento clínico

Não foi demonstrada a efetividade de escetamina na prevenção do suicídio ou na redução da ideação ou do comportamento suicida (ver secção 5.1). A utilização de escetamina não exclui a necessidade de hospitalização se clinicamente necessário, mesmo que os doentes tenham uma melhoria após a dose inicial de escetamina.

O tratamento deve ser acompanhado de supervisão rigorosa, em particular nos doentes de maior risco, especialmente durante a fase inicial do tratamento e após alterações de dose. Os doentes (e prestadores de cuidados aos doentes) devem ser alertados para a necessidade de monitorização para qualquer agravamento clínico, comportamento ou pensamentos suicidas e alterações atípicas no comportamento, e para procurar imediatamente aconselhamento médico caso estes sintomas ocorram. A depressão está associada a um aumento do risco de pensamentos suicidas, autoagressão e suicídio (eventos relacionados com o suicídio). Este risco persiste até que ocorra remissão significativa, por isso, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados. De acordo com a experiência clínica geral, o risco de suicídio pode aumentar nas fases iniciais de recuperação.

Sabe-se que os doentes com antecedentes de eventos relacionados com suicídio ou que demonstrem um grau significativo de ideação suicida, antes do início do tratamento, apresentam um risco maior de pensamentos suicidas ou de tentativas de suicídio e devem ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento.

Compromissos motor e neuropsiquiátrico

Foram notificados casos de sonolência, sedação, sintomas dissociativos, alterações da percepção, tonturas, vertigens e ansiedade com escetamina durante os ensaios clínicos (ver secção 4.8). Estes efeitos podem comprometer a atenção, sentido crítico, pensamento, velocidade de reação e capacidades motoras. Em cada sessão de tratamento, os doentes devem ser monitorizados sob supervisão de um profissional de saúde, para avaliar quando o doente pode ser considerado estável com base na avaliação clínica (ver secção 4.7).

Depressão respiratória

Pode ocorrer depressão respiratória após injeção intravenosa rápida de doses elevadas de escetamina ou cetamina quando utilizadas em anestesia. Foram notificados casos raros de sedação profunda. O uso concomitante de escetamina com medicamentos depressores do SNC pode aumentar o risco de sedação (ver secção 4.5). Durante a utilização após comercialização, foram observados casos raros de depressão respiratória. A maioria desses casos foram notificados com a utilização em associação com depressores do SNC e/ou em doentes com comorbilidades, tais como, obesidade, ansiedade, perturbações cardiovasculares e respiratórias. Estes acontecimentos foram de natureza transitória e resolvidos após estimulação verbal/tátil ou com suplemento de oxigénio. É necessário monitorizar cuidadosamente a sedação e depressão respiratória.

Efeito na pressão arterial

A escetamina pode causar aumentos transitórios na pressão arterial sistólica e/ou diastólica, que atingem um pico aproximadamente aos 40 minutos após a administração do medicamento, e duram aproximadamente 1-2 horas (ver secção 4.8). Um aumento substancial da pressão arterial pode acontecer após qualquer sessão de tratamento. A escetamina está contraindicada em doentes para quem um aumento na pressão arterial ou intracraniana representar um risco grave (ver secção 4.3). Antes da prescrição de escetamina, os doentes com outras patologias cardiovasculares e cerebrovasculares devem ser cuidadosamente avaliados para determinar se o potencial benefício da escetamina é superior aos seus riscos.

Em doentes cuja pressão arterial antes da administração da dose é considerada elevada (como orientação geral: > 140/90 mmHg para doentes < 65 anos de idade e > 150/90 mmHg para doentes ≥ 65 anos de idade), é adequado ajustar o estilo de vida e/ou terapêutica farmacológica para reduzir a pressão arterial antes de iniciar o tratamento com escetamina. Nos doentes cuja pressão arterial é elevada antes da administração de escetamina, a decisão de atrasar a terapêutica com escetamina deve ter em consideração a relação benefício-risco em cada doente individualmente.

A pressão arterial deve ser monitorizada após administração da dose. A pressão arterial deve ser medida aproximadamente 40 minutos após a administração e subsequentemente conforme clinicamente necessário até que os valores diminuam. Se a pressão arterial permanecer elevada por um período de tempo prolongado, deve ser imediatamente procurada assistência por um profissional de saúde com experiência na gestão da pressão arterial. Doentes que apresentem sintomas de crise hipertensiva devem ser encaminhados imediatamente para as urgências.

Doentes com perturbações cardiovasculares ou respiratórias clinicamente significativas ou instáveis

O tratamento com escetamina em doentes com perturbações cardiovasculares ou respiratórias clinicamente significativas ou instáveis apenas deve ser iniciado se o benefício for superior ao risco. Nestes doentes, escetamina deve ser administrado num ambiente que tenha disponível equipamento de reanimação adequado e profissionais de saúde com formação em reanimação cardiorrespiratória. Exemplos de patologias que devem ser consideradas incluem, mas não estão limitadas a:

- Insuficiência pulmonar significativa, incluindo DPOC;
- Apneia do sono com obesidade mórbida (IMC ≥ 35);
- Doentes com bradi- ou taquiarritmias não controladas que levam a instabilidade hemodinâmica
- Doentes com história de EM. Estes doentes devem estar clinicamente estáveis e sem sintomas cardíacos antes da administração.
- Valvulopatia hemodinamicamente significativa ou insuficiência cardíaca (Classe III-IV NYHA).

Abuso, dependência, privação de drogas

Indivíduos com história de abuso ou dependência de drogas podem apresentar um risco maior de abuso e má utilização de escetamina. Antes da prescrição de escetamina, o risco de abuso ou má utilização em cada doente deve ser avaliado e os doentes a receber escetamina devem ser

monitorizados para o desenvolvimento de comportamentos ou patologias de abuso ou má utilização, incluindo procura compulsiva de drogas durante o tratamento.

Foram notificadas dependência e tolerância com o uso prolongado de cetamina. Em indivíduos dependentes de cetamina foram notificados sintomas de privação como necessidade compulsiva, ansiedade, tremores, suores e palpitações após descontinuação da cetamina.

Foi notificado abuso com o medicamento cetamina, a mistura racémica de arcetamina e escetamina. O potencial de abuso, má utilização e desvio de escetamina é minimizado dado que a administração ocorre sob supervisão direta de um profissional de saúde. Spravato contém escetamina e pode estar sujeito a abuso e desvio.

Outras populações em risco

Spravato deve ser usado com precaução em doentes com as seguintes condições. Estes doentes devem ser cuidadosamente avaliados antes de lhes prescrever Spravato e o tratamento iniciado apenas se o benefício for superior ao risco:

- Existência ou história de psicose;
- Existência ou história de mania ou perturbação bipolar;
- Hipertiroidismo que não foi suficientemente tratado;
- História de lesão cerebral, encefalopatia hipertensiva; terapia intratecal com shunts ventriculares, ou qualquer outra condição associada com aumento da pressão intracraniana.

Idosos (com idade igual ou superior a 65 anos)

Os doentes idosos em tratamento com Spravato podem ter um maior risco de cair quando têm mobilidade, portanto, estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados.

Compromisso hepático grave

Devido ao aumento esperado da exposição e à falta de experiência clínica, Spravato não é recomendado em doentes com compromisso hepático Classe C (grave) de Child-Pugh.

Foi notificada hepatotoxicidade com o uso crónico de cetamina, portanto o potencial para tal efeito devido ao uso prolongado de Spravato, não pode ser excluído. Num ensaio clínico a longo prazo com doentes tratados com uma duração média total de exposição de 42,9 meses (até aos 79 meses), não foi observada qualquer evidência de hepatotoxicidade.

Sintomas do trato urinário

Foram notificados sintomas do trato urinário e da bexiga com a utilização de Spravato (ver secção 4.8). É recomendado monitorizar os sintomas do trato urinário e bexiga durante o tratamento com Spravato e reencaminhar para um profissional de saúde adequado quando os sintomas persistirem.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O uso concomitante de Spravato com depressores do SNC (p.ex., benzodiazepinas, opioides, álcool) pode aumentar a sedação, portanto a sedação deverá ser cuidadosamente monitorizada.

A pressão arterial deve ser cuidadosamente monitorizada quando Spravato é utilizado concomitantemente com psicoestimulantes (p.ex., anfetaminas, metilfenidato, modafinil, armodafinil) ou com outros medicamentos que podem aumentar a pressão arterial (p.ex., derivados da xantina, ergometrina, hormonas da tiroide, vasopressinas, ou IMAOs, tais como, tranilcipromina, selegilina, fenelzina).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

Spravato não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem contraceção.

Gravidez

Os dados sobre o uso de escetamina em mulheres grávidas são limitados ou inexistentes. Os estudos em animais revelaram que a cetamina, a mistura racémica de arcetamina e escetamina, induz neurotoxicidade nos fetos em desenvolvimento (ver secção 5.3). Não se pode excluir um risco semelhante com a escetamina.

Se uma mulher engravidar durante o tratamento com Spravato, o tratamento deve ser descontinuado e a doente deve ser aconselhada sobre o risco potencial para o feto e as opções clínicas/terapêuticas, assim que possível.

Amamentação

Desconhece-se se a escetamina é excretada no leite materno. Os dados em animais revelaram excreção de escetamina no leite. O risco para a criança a ser amamentada não pode ser excluído. Deve ser tomada uma decisão sobre interromper a amamentação ou descontinuar/abster o tratamento com Spravato, tendo em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento para a mulher.

Fertilidade

Os estudos em animais revelaram que as capacidades reprodutivas e de fertilidade não foram afetadas negativamente pela escetamina.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Spravato tem influência considerável sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Em estudos clínicos, foi notificado que Spravato provoca sonolência, sedação, sintomas dissociativos, alterações da percepção, tonturas, vertigens e ansiedade (ver secção 4.8). Antes da administração de Spravato, os doentes devem ser instruídos a não exercer atividades potencialmente perigosas que exijam vigilância mental absoluta e coordenação motora, tal como conduzir um veículo ou operar maquinaria, até ao dia seguinte a um sono repousante (ver secção 4.4).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas observadas com maior frequência em doentes tratados com Spravato foram, tonturas (31%), dissociação (27%), náuseas (27%), cefaleias (23%), sonolência (18%), disgeusia (18%), vertigens (16%), hipoestesia (11%), vômitos (11%) e pressão arterial aumentada (10%).

Lista tabelada das reações adversas

As reações adversas notificadas com escetamina encontram-se listadas na tabela 3. As reações adversas são apresentadas na lista por classes de sistemas de órgãos, conforme as categorias de frequência, utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10\ 000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 3: Lista de reações adversas

Classes de Sistemas de Órgãos	Reação adversa ao medicamento			
	Frequência			
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
Perturbações do foro psiquiátrico	dissociação	ansiedade, humor eufórico, estado confusional, desrealização, irritabilidade, alucinações incluindo alucinações visuais, agitação, ilusão, ataque de pânico, percepção do tempo alterada,	atraso psicomotor, sofrimento emocional, disforia	
Doenças do sistema nervoso	tonturas, cefaleia, sonolência, disgeusia, hipoestesia	parestesia, sedação, tremor, alteração da função mental, letargia, disartria, perturbação da atenção	nistagmo, hiperatividade psicomotora	convulsão
Afeções oculares		visão turva		
Afeções do ouvido e do labirinto	vertigens	acúfenos, hiperacusia		
Cardiopatias		taquicardia	bradicardia	
Vasculopatias		hipertensão	hipotensão	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		desconforto nasal, irritação da garganta, dor orofaríngea, secreção nasal incluindo crostas nasais, prurido nasal		depressão respiratória
Doenças gastrointestinais	náuseas, vômitos	hipoestesia oral, boca seca	hipersecreção salivar	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		hiperidrose	suores frios	
Doenças renais e urinárias		polaquiúria, disúria, urgência miccional		
Perturbações gerais e alterações no local de administração		sentir-se estranho, sensação de embriaguez, astenia, choro, sentir alterações na temperatura corporal	perturbação da marcha	
Exames complementares de diagnóstico	pressão arterial aumentada			

Perfil de segurança a longo prazo

O perfil de segurança a longo prazo foi avaliado num ensaio de extensão aberto, multicêntrico, de Fase 3 (TRD3008) em 1148 doentes adultos com Perturbação Depressiva Major resistente ao tratamento representando 3777 doente-anos de exposição. Os doentes foram tratados com escetamina com uma duração média total de exposição de 42,9 meses (até aos 79 meses) com 63% e 28% dos doentes a receber tratamento, pelo menos, durante 3 e 5 anos, respetivamente. O perfil de segurança de escetamina foi consistente com o perfil de segurança conhecido observado nos ensaios clínicos pivotais. Não foram identificadas novas questões de segurança.

Descrição de reações adversas selecionadas

Dissociação

Dissociação (27%) foi um dos efeitos psicológicos mais frequentes da escetamina. Outros termos relacionados incluem desrealização (2,2%), despersonalização (2,2%), ilusões (1,3%) e distorção do tempo (1,2%). Estas reações adversas foram notificadas como transitórias e autolimitadas e ocorreram no dia da administração. A dissociação foi notificada com intensidade grave, com uma incidência menor do que 4% entre estudos. Os sintomas de dissociação foram geralmente resolvidos até 1,5 horas após a administração e a gravidade teve tendência a diminuir ao longo do tempo com a repetição dos tratamentos.

Sedação/sonolência/depressão respiratória

Nos ensaios clínicos, as reações adversas de sedação (9,3%) e de sonolência (18,2%) foram inicialmente ligeiras ou moderadas quanto à sua gravidade, ocorreram no dia da administração e resolveram-se espontaneamente no mesmo dia. Os efeitos sedativos foram geralmente resolvidos até 1,5 horas após a administração. As taxas de sonolência foram relativamente estáveis ao longo do tempo durante o tratamento a longo prazo. Nos casos de sedação, não foram observados sintomas de dificuldade respiratória, e os parâmetros hemodinâmicos (incluindo sinais vitais e saturação de oxigénio) permaneceram dentro de intervalos normais. Durante a utilização após comercialização, foram observados casos raros de depressão respiratória (ver secção 4.4).

Alterações na pressão arterial

Nos ensaios clínicos para a Perturbação Depressiva Major resistente ao tratamento, os aumentos na pressão arterial sistólica e diastólica (PAS e PAD) ao longo do tempo foram de cerca de 7 a 9 mmHg na PAS e de 4 a 6 mmHg na PAD aos 40 minutos após a administração e de 2 a 5 mmHg na PAS e de 1 a 3 mmHg em PAD 1,5 horas após a administração em doentes a receber Spravato com antidepressivos orais (ver secção 4.4). Em doentes a receber escetamina mais um antidepressivo oral, a frequência de elevações da pressão arterial acentuadamente anormais variou entre 8% (<65 anos) e 17% (≥65 anos) para a PAS (aumento de ≥40 mmHg) e entre 13% (<65 anos) e 14% (≥65 anos) para a PAD (aumento de ≥25 mmHg). A incidência do aumento da PAS (≥180 mmHg) foi de 3% e da PAD (≥110 mmHg) foi de 4%.

Compromisso cognitivo e de memória

Foi notificado compromisso cognitivo e de memória com uso prolongado de cetamina ou abuso de drogas. Estes efeitos não aumentaram ao longo do tempo e foram reversíveis após a descontinuação da cetamina. Nos ensaios clínicos a longo prazo, incluindo um ensaio clínico com doentes tratados com uma duração média total de exposição de 42,9 meses (até aos 79 meses), o efeito da pulverização nasal de escetamina na função cognitiva foi avaliado ao longo do tempo e o desempenho permaneceu estável.

Sintomas trato urinário

Foram notificados casos de cistite intersticial com o uso diário e a longo prazo de cetamina em doses elevadas. Em estudos clínicos com escetamina, não existiram casos de cistite intersticial, no entanto observou-se uma taxa mais elevada de sintomas do trato urinário inferior (polaquiúria, disúria, urgência urinária, noctúria e cistite) em doentes tratados com escetamina do que em doentes tratados com placebo. Num ensaio clínico a longo prazo com doentes tratados com uma duração média total de exposição de 42,9 meses (até aos 79 meses), não foram observados casos de cistite intersticial.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

O potencial de sobredosagem de Spravato pelo doente é minimizado devido ao *design* do medicamento e ao facto da administração ocorrer sob supervisão de um profissional de saúde (ver secção 4.2).

Sintomas

A dose única máxima de pulverização nasal de escetamina testada em voluntários saudáveis foi de 112 mg, que não demonstrou evidência de toxicidade e/ou resultados clínicos adversos. Contudo, comparativamente ao intervalo de dose recomendado, a dose de pulverização nasal de 112 mg de escetamina foi associada a taxas mais elevadas de reações adversas, incluindo tonturas, hiperidrose, sonolência, hipoestesia, sentir-se anormal, náuseas e vômitos.

Com base na experiência com cetamina administrada numa dose 25 vezes superior à dose anestésica habitual, são expectáveis sintomas potencialmente fatais. Os sintomas clínicos estão descritos como convulsões, arritmias cardíacas e paragem respiratória. É improvável que seja viável a administração de uma dose superior à terapêutica comparável de escetamina por via intranasal.

Tratamento

Não existe um antídoto específico para a sobredosagem com escetamina. No caso de sobredosagem, deve ser considerada a possibilidade de envolvimento de vários medicamentos. O tratamento da sobredosagem com Spravato deve consistir no tratamento dos sintomas clínicos e monitorização relevante. A supervisão e monitorização cuidadosas devem continuar até que o doente recupere.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Psicofármacos, Antidepressores, código ATC: N06AX27

Mecanismo de ação

A escetamina é o enantiómero-S da cetamina racémica. É um antagonista não-seletivo, não-competitivo do recetor N-metil-D-aspartato (NMDA), um recetor de glutamato ionotrópico. Através do antagonismo do recetor NMDA, a escetamina provoca um aumento transitório de libertação de glutamato, levando a elevações na estimulação do recetor do ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico (AMPA) e, subsequentemente, a elevações na sinalização neurotrófica, o que pode contribuir para a recuperação da função sináptica nestas regiões cerebrais envolvidas na regulação do humor e comportamento emocional. A recuperação da neurotransmissão dopaminérgica nas regiões cerebrais envolvidas na recompensa e motivação, e a diminuição da estimulação de regiões cerebrais envolvidas na anedonia pode contribuir para a resposta rápida.

Efeitos farmacodinâmicos

Potencial de abuso

Num estudo de potencial de abuso realizado em utilizadores recreativos de múltiplas drogas (n=41), doses únicas de pulverização nasal de escetamina (84 mg e 112 mg) e o medicamento controlo

positivo cetamina intravenosa (perfusão de 0,5 mg/kg durante 40 minutos) originaram pontuações significativamente superiores comparativamente a placebo em avaliações subjetivas do “gosto pela droga” e outras medidas dos efeitos subjetivos dos medicamentos.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e segurança de escetamina pulverização nasal foram investigadas em cinco estudos clínicos de Fase 3 (TRD3001, TRD3002, TRD3003, TRD3004 e TRD3005) em doentes adultos (18 a 86 anos) com depressão resistente ao tratamento (DRT) que cumpriam os critérios DSM-5 para perturbação depressiva major e que não responderam a pelo menos dois tratamentos com antidepressivos (ADs) orais, em dosagem e duração adequadas, no episódio depressivo major atual. Foram admitidos 1833 doentes adultos, dos quais 1601 doentes foram expostos a escetamina. Além disso, 202 doentes foram aleatorizados (122 doentes receberam escetamina) no estudo de Fase 2 TRD2005, no Japão, 252 doentes foram aleatorizados (126 doentes receberam escetamina) no estudo de Fase 3 TRD3006, maioritariamente na China, e 676 doentes foram aleatorizados (334 doentes receberam escetamina) no estudo de Fase 3 TRD3013.

A eficácia e segurança de escetamina pulverização nasal foram investigadas em dois estudos clínicos de Fase 3 em doentes adultos (18 aos 64 anos) com PDM moderada a grave (pontuação total da MADRS >28), que tinham respostas afirmativas às questões da Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI) B3 (“Pensa (mesmo que momentaneamente) em causar dano, magoar ou ferir-se a si próprio: com pelo menos alguma intenção ou consciencialização que como resultado pode morrer; ou pensa em suicídio [isto é, sobre cometer suicídio]?”) e B10 (“Intenção de agir sobre pensamentos de suicídio nas últimas 24 horas?”). Foram admitidos 456 doentes adultos, dos quais 227 foram expostos ao Spravato.

Depressão resistente ao tratamento – Estudos de curta duração

A escetamina foi avaliada em três estudos de Fase 3 de curta duração (4 semanas) aleatorizados, em dupla ocultação e controlados por comparador ativo em doentes com DRT. Os estudos TRANSFORM-1 (TRD3001) e TRANSFORM-2 (TRD3002) foram realizados em adultos (18 a < 65 anos) e o Estudo TRANSFORM-3 (TRD3005) foi realizado em adultos com ≥ 65 anos de idade. Os doentes nos estudos TRD3001 e TRD3002 iniciaram o tratamento com escetamina 56 mg mais AD oral diário recém-iniciado ou um AD oral diário recém-iniciado mais pulverização nasal de placebo no dia 1. As dosagens de escetamina foram depois mantidas em 56 mg ou tituladas para 84 mg ou o correspondente de pulverização nasal de placebo administradas duas vezes por semana durante a fase de indução com duração de 4 semanas em dupla ocultação. As doses de escetamina de 56 mg ou 84 mg eram fixas no Estudo TRD3001 e flexíveis no Estudo TRD3002. No Estudo TRD3005, os doentes (≥ 65 anos) iniciaram o tratamento com escetamina 28 mg mais AD oral diário recém-iniciado ou um AD oral diário recém-iniciado mais pulverização nasal de placebo (dia 1). As dosagens de escetamina foram tituladas para 56 mg ou 84 mg ou o correspondente de pulverização nasal de placebo, administradas duas vezes por semana durante a fase de indução de 4 semanas em dupla ocultação. Nos estudos de dose flexível, TRD3002 e TRD3005, a titulação ascendente da dose de escetamina foi baseada na avaliação clínica e a dose podia ser diminuída com base na tolerância. Um AD oral diário recém-iniciado sem ocultação (IRSN: duloxetina, venlafaxina de libertação prolongada; ISRS: escitalopram, sertralina) foi iniciado no dia 1 em todos os estudos. A seleção do AD oral diário recém-iniciado foi determinada pelo investigador com base no historial de tratamento anterior do doente. Em todos os estudos de curta duração, o objetivo primário de eficácia foi a alteração na pontuação total MADRS desde o início do estudo até ao dia 28.

As características demográficas e da doença no início do estudo dos doentes em TRD3002, TRD3001 e TRD3005 são apresentadas na Tabela 4.

Tabela 4: Características demográficas iniciais para TRD3002, TRD3001 e TRD3005 (grupos de análise completos)

	Estudo TRD3002 (N=223)	Estudo TRD3001 (N=342)	Estudo TRD3005 (N=137)
Idade, anos			
Mediana (Intervalo)	47,0 (19; 64)	47,0 (18; 64)	69,0 (65; 86)
Sexo, n (%)			
Masculino	85 (38,1%)	101 (29,5%)	52 (38,0%)
Feminino	138 (61,9%)	241 (70,5%)	85 (62,0%)
Raça, n (%)			
Caucasiano	208 (93,3%)	262 (76,6%)	130 (94,9%)
Negro ou Afro-Americano	11 (4,9%)	19 (5,6%)	--
Antidepressivos orais anteriores sem resposta (i.e., antidepressivos que falharam)			
Número de antidepressivos específicos, n (%)			
2	136 (61,0%)	167 (48,8%)	68 (49,6%)
3 ou mais	82 (36,8%)	167 (48,8%)	58 (42,3%)
Terapêutica antidepressiva oral recém-iniciada com início na aleatorização, n (%)			
IRSN	152 (68,2%)	196 (57,3%)	61 (44,5%)
ISRS	71 (31,8%)	146 (42,7%)	76 (55,5%)
Desistência do estudo (por qualquer motivo), n/N (%)	30/227 (13,2%)	31/346 (9,0%)	16/138 (11,6%)

No estudo de dose flexível TRD3002, no dia 28, 67% dos doentes aleatorizados para escetamina estavam com 84 mg. No estudo TRD3002, a escetamina mais AD oral recém-iniciado demonstrou ser clinicamente significativa e demonstrou superioridade estatística comparativamente a um AD oral recém-iniciado (IRSN: duloxetina, venlafaxina de liberação prolongada; ISRS: escitalopram, sertralina) mais pulverização nasal de placebo (Tabela 5) e foi observada redução dos sintomas em 24 horas após administração.

No estudo TRD3001, foi observado um efeito de tratamento clinicamente significativo na alteração das pontuações totais MADRS do início do estudo até ao final da fase de indução de 4 semanas, favorecendo escetamina mais AD oral recém-iniciado comparativamente a AD oral recém-iniciado (IRSN: duloxetina, venlafaxina de liberação prolongada; ISRS: escitalopram, sertralina) mais pulverização nasal de placebo (Tabela 5). No estudo TRD3001, o efeito do tratamento no grupo escetamina 84 mg mais AD oral não foi estatisticamente significativo comparativamente ao grupo AD oral mais placebo.

No estudo TRD3005, no dia 28, 64% dos doentes aleatorizados para escetamina estava com 84 mg, 25% com 56 mg, e 10% com 28 mg. No estudo TRD3005, foi observado um efeito de tratamento clinicamente significativo, mas não estatisticamente significativo, na alteração das pontuações totais MADRS do início do estudo até ao final da fase de indução de 4 semanas, favorecendo escetamina mais AD oral recém-iniciado comparativamente a AD oral recém-iniciado (IRSN: duloxetina, venlafaxina de liberação prolongada; ISRS: escitalopram, sertralina) mais pulverização nasal de placebo (Tabela 5). Análises dos subgrupos sugerem eficácia limitada na população com mais de 75 anos de idade.

Tabela 5: Resultados de eficácia primários para alteração na pontuação total MADRS para ensaios clínicos de 4 semanas (ANCOVA BOCF*)

N.º do estudo	Grupo de Tratamento [§]	Número de doentes	Pontuação média inicial (DP)	Alteração Média dos MQ desde o início do estudo até ao final das 4 semanas (EP)	Diferença Média dos MQ (95% IC) [†]
TRD3001	Spravato 56 mg + AD oral	115	37,4 (4,8)	-18,9 (1,3)	-4,3 (-7,8; -0,8) [#]
	Spravato 84 mg + AD oral	114	37,8 (5,6)	-16,2 (1,3)	-1,2 (-4,7; 2,3) [#]
	AD oral + pulverização nasal de placebo	113	37,5 (6,2)	-14,7 (1,3)	
TRD3002	Spravato (56 mg ou 84 mg) + AD oral	114	37,0 (5,7)	-17,7 (1,3)	-3,5 (-6,7; -0,3) [‡]
	AD oral + pulverização nasal de placebo	109	37,3 (5,7)	-14,3 (1,3)	
TRD3005 (≥ 65 anos)	Spravato (28 mg, 56 mg ou 84 mg) + AD oral	72	35,5 (5,9)	-10,1 (1,7)	-2,9 (-6,5; 0,6) [#]
	AD oral + pulverização nasal de placebo	65	34,8 (6,4)	-6,8 (1,7)	

DP = desvio-padrão; EP = erro-padrão; Média dos MQ = média dos mínimos quadrados; IC = intervalo de confiança; AD = antidepressivo

* Análise ANCOVA recorrendo à Observação Inicial Aplicada Subsequentemente, o que significa que para um doente que interrompe o tratamento, é assumido que o nível de depressão volte ao nível inicial (ou seja, o nível de depressão é o mesmo que antes do início do tratamento)

§ Escetamina ou placebo administrado por via nasal; AD oral = um AD recém-iniciado (IRSN: duloxetine, venlafaxina de libertação prolongada; ISRS: escitalopram, sertralina)

† Diferença (Spravato + AD oral menos AD oral + pulverização nasal de placebo) na alteração média dos mínimos quadrados desde o início do estudo

‡ Grupo de tratamento que teve um significado estatístico superior a AD oral + pulverização nasal de placebo

Estimativa mediana não enviesada (i.e., combinação ponderada das médias dos mínimos quadrados da diferença de AD oral + pulverização nasal de placebo), e 95% de intervalo de confiança flexível

Taxas de resposta e remissão

A resposta foi definida como a redução $\geq 50\%$ na pontuação total MADRS desde o início da fase de indução. Com base na redução da pontuação total MADRS desde o início do estudo, a proporção de doentes nos Estudos TRD3001, TRD3002 e TRD3005 que demonstraram resposta a escetamina mais tratamento AD oral foi superior relativamente a AD oral mais pulverização nasal de placebo ao longo da fase de indução de 4 semanas em dupla ocultação (Tabela 6).

A remissão foi definida como uma pontuação total MADRS ≤ 12 . Nos três estudos, no final da fase de indução de 4 semanas em dupla ocultação, estava em remissão uma proporção superior de doentes tratados com escetamina mais AD oral comparativamente a AD oral mais pulverização nasal de placebo (Tabela 6).

Tabela 6: Taxas de resposta e remissão em ensaios clínicos de 4 semanas com base nos dados da BOCF*

N.º do Estudo	Grupo de tratamento [§]	Número de doentes (%)	
		Taxa de resposta [†]	Taxa de remissão [‡]

		24 horas	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 4
TRD3001	Spravato 56 mg + AD oral	20 (17,4%)	21 (18,3%)	29 (25,2%)	52 (45,2%)	61 (53,0%)	40 (34,8%)
	Spravato 84 mg + AD oral	17 (14,9%) [#]	16 (14,0%)	25 (21,9%)	33 (28,9%)	52 (45,6%)	38 (33,3%)
	AD oral + pulverização nasal de placebo	8 (7,1%)	5 (4,4%)	15 (13,3%)	25 (22,1%)	42 (37,2%)	33 (29,2%)
TRD3002	Spravato 56 mg ou 84 mg + AD oral	18 (15,8%)	15 (13,2%)	29 (25,4%)	54 (47,4%)	70 (61,4%)	53 (46,5%)
	AD oral + pulverização nasal de placebo	11 (10,1%)	13 (11,9%)	23 (21,1%)	35 (32,1%)	52 (47,7%)	31 (28,4%)
TRD3005 (≥ 65 anos)	Spravato 28 mg, 56 mg ou 84 mg + AD oral	ND	4 (5,6%)	4 (5,6%)	9 (12,5%)	17 (23,6%)	11 (15,3%)
	AD oral + pulverização nasal de placebo	ND	3 (4,6%)	8 (12,3%)	8 (12,3%)	8 (12,3%)	4 (6,2%)

AD = antidepressivo; ND = não disponível

* Observação Inicial Aplicada Subsequentemente, o que significa que para um doente que interrompa o tratamento, é assumido que o nível de depressão volte ao nível inicial (ou seja, o nível de depressão é o mesmo que antes do início do tratamento)

§ Spravato ou placebo administrados por via nasal; AD oral = um AD recém-iniciado (IRSN: duloxetine, venlafaxina de libertação prolongada; IRSR: escitalopram, sertralina)

† A Resposta foi definida como a redução ≥ 50% na pontuação total MADRS desde o início do estudo

‡ A Remissão foi definida como pontuação total MADRS ≤ 12

Primeira dose foi Spravato 56 mg + AD oral

Depressão resistente ao tratamento – Estudos de longa duração

Estudo de prevenção da recaída

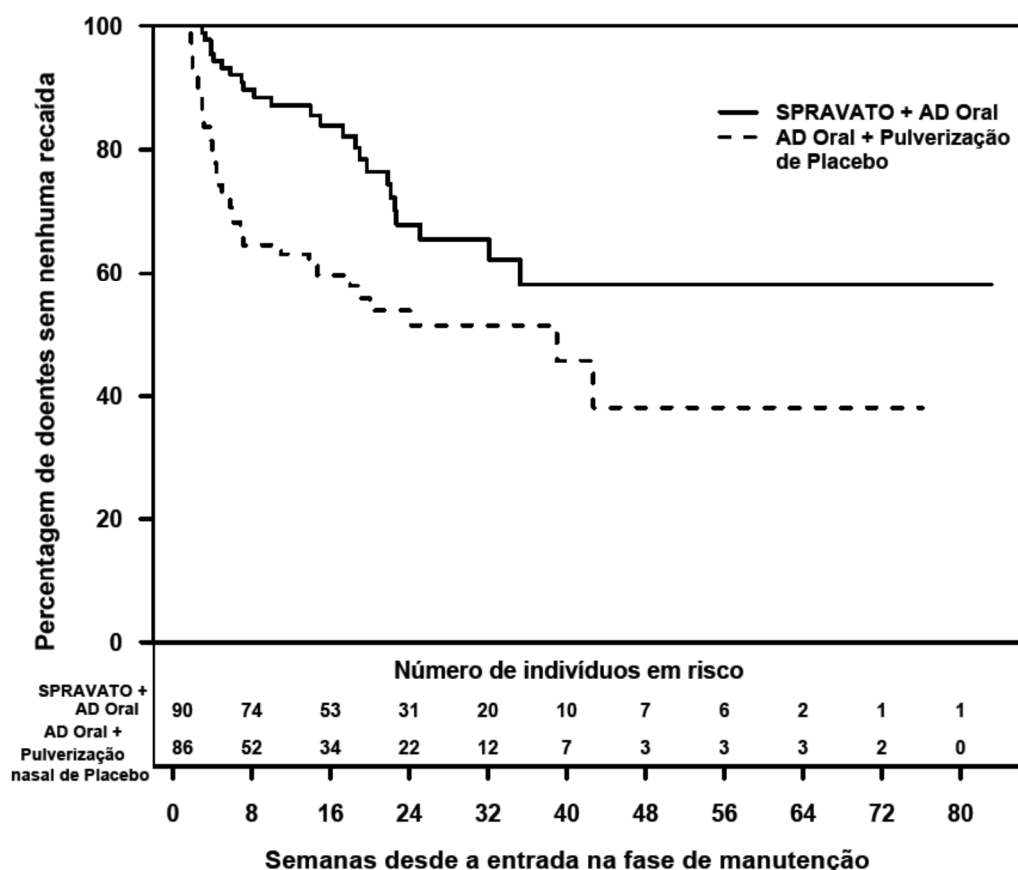
A manutenção da eficácia antidepressiva foi demonstrada num ensaio de prevenção de recaída. O Estudo SUSTAIN-1 (TRD3003) foi um estudo de prevenção de recaída de longa duração, aleatorizado, em dupla ocultação, de grupos paralelos, controlado por comparador ativo e multicêntrico. A medida de resultado primária para avaliar a prevenção da recaída da depressão foi medida como tempo até recaída. Globalmente, foi admitido um total de 705 doentes; 437 admitidos diretamente; 150 transferidos do TRD3001, e 118 transferidos do TRD3002. Aos doentes diretamente admitidos foi administrado escetamina (56 mg ou 84 mg duas vezes por semana) mais AD oral numa fase de indução sem ocultação de 4 semanas. No final da fase de indução sem ocultação, 52% dos doentes estavam em remissão (pontuação total MADRS ≤ 12) e 66% dos doentes responderam ao tratamento (≥ 50% de melhoria na pontuação total MADRS). Os doentes que responderam ao tratamento (455) continuaram a receber tratamento com escetamina mais AD oral numa fase de otimização de 12 semanas. Após a fase de indução, os doentes receberam escetamina semanalmente durante 4 semanas e, a partir da semana 8, foi utilizado um algoritmo (baseado na MADRS) para determinar a frequência de administração; os doentes em remissão (i.e., pontuação total MADRS era ≤ 12) receberam tratamento a cada duas semanas, no entanto, se a pontuação total MADRS aumentasse para > 12, então a frequência era aumentada para uma vez por semana nas 4 semanas seguintes; com o objetivo de manter os doentes na frequência de administração mais baixa de forma a manter a resposta/remissão. No final das 16 semanas do período de tratamento, os doentes em

remissão estável (n=176) ou resposta estável (n=121) foram aleatorizados para continuar com escetamina ou interromper escetamina e mudar para pulverização nasal de placebo. A remissão estável foi definida como uma pontuação total MADRS ≤ 12 em pelo menos 3 das últimas 4 semanas da fase de otimização e resposta estável foi definida como uma redução de $\geq 50\%$ na pontuação total MADRS desde o início do estudo nas últimas duas semanas da fase de otimização, mas sem remissão estável.

Remissão estável

Os doentes em remissão estável que continuaram o tratamento com escetamina mais AD oral registaram um tempo até recaída dos sintomas depressivos estatisticamente significativamente maior que os doentes com um AD oral recém-iniciado (IRSN: duloxetina, venlafaxina de libertação prolongada; ISRS: escitalopram, sertralina) mais pulverização nasal de placebo (Figura 1). A recaída foi definida como uma pontuação total MADRS ≥ 22 por duas semanas consecutivas ou hospitalização por agravamento da depressão ou qualquer outro evento clinicamente relevante indicativo de recaída. A mediana do tempo até recaída para um AD oral recém-iniciado (IRSN: duloxetina, venlafaxina de libertação prolongada; ISRS: escitalopram, sertralina) mais pulverização nasal de placebo foi 273 dias, enquanto a mediana não foi estimável para escetamina mais AD oral, uma vez que este grupo nunca atingiu a taxa de recaída de 50%.

Figura 1: Tempo até recaída em doentes em remissão estável no Estudo TRD3003 (grupo de análise completo)



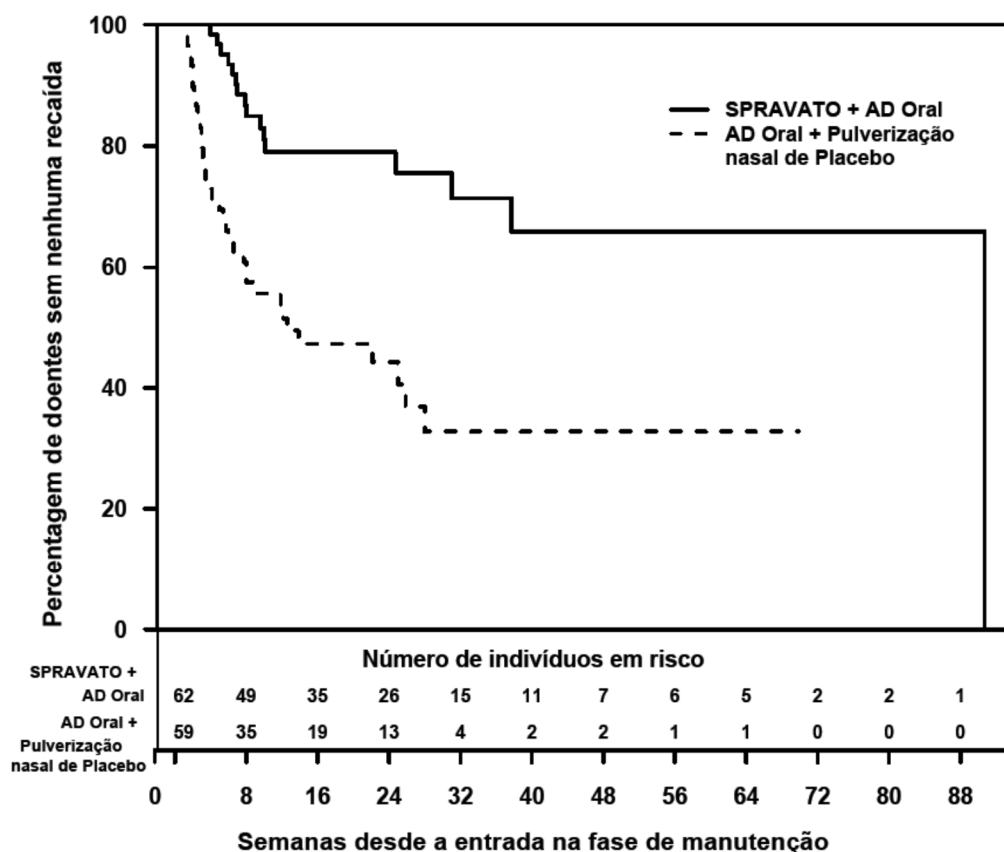
Para doentes em remissão estável, a taxa de recaída com base em estimativas Kaplan-Meier durante o período de acompanhamento em dupla ocultação de 12 e 24 semanas foi de 13% e 32% para escetamina e de 37% e 46% para pulverização nasal de placebo, respetivamente.

Resposta estável

Os resultados de eficácia também foram consistentes para os doentes em situação de resposta estável que continuaram o tratamento com escetamina mais AD oral; os doentes registaram um maior tempo até recaída dos sintomas depressivos estatisticamente significativo comparativamente com os doentes

com um AD oral recém-iniciado (IRSN: duloxetina, venlafaxina de libertação prolongada; ISRS: escitalopram, sertralina) mais pulverização nasal de placebo (Figura 2). A mediana do tempo para recaída para o grupo com um AD recém-iniciado (IRSN: duloxetina, venlafaxina de libertação prolongada; ISRS: escitalopram, sertralina) mais pulverização nasal de placebo (88 dias) foi menor comparativamente ao grupo com escetamina mais AD oral (635 dias).

Figura 2: Tempo para recaída em doentes em situação de resposta estável no estudo TRD3003 (grupo de análise completo)



Para doentes em situação de resposta estável, a taxa de recaída com base em estimativas Kaplan-Meier durante o período de acompanhamento em dupla ocultação de 12 e 24 semanas foi de 21% e 21% para escetamina e de 47% e 56% para pulverização nasal de placebo, respetivamente.

A admissão no TRD3003 foi repartida por aproximadamente 2 anos. A fase de manutenção teve duração variável e continuou até que o doente individualmente tivesse uma recaída dos sintomas depressivos ou descontinuasse por qualquer outro motivo, ou até que o estudo acabasse devido ao número de eventos de recaída ocorridos serem os requeridos. Os números de exposição foram influenciados pelo facto de o estudo ser interrompido aquando de um número pré-determinado de recaídas, com base numa análise interina. Após as primeiras 16 semanas de tratamento com escetamina mais AD oral, a mediana da duração da exposição a escetamina na fase de manutenção foi 4,2 meses (intervalo: 1 dia a 21,2 meses) nos doentes tratados com Spravato (remissão estável e resposta estável). Neste estudo, 31,6% dos doentes receberam escetamina durante mais de 6 meses e 7,9% dos doentes receberam escetamina durante mais de um ano na fase de manutenção.

Frequência de administração

A frequência de administração utilizada na maioria do tempo durante a fase de manutenção é apresentada na Tabela 7. Dos doentes aleatorizados para Spravato, 60% receberam dose de 84 mg e 40% receberam dose de 56 mg.

Tabela 7: Frequência de administração utilizada na maioria do tempo; fase de manutenção (Estudo TRD3003)

	Remissão Estável		Respondedores Estáveis	
	Spravato + AD Oral (N=90)	AD Oral + Pulverização Nasal de Placebo (N=86)	Spravato + AD Oral (N=62)	AD Oral + Pulverização Nasal de Placebo (N=59)
Frequência de Administração Maioritária				
Semanalmente	21 (23,3%)	27 (31,4%)	34 (54,8%)	36 (61,0%)
A cada duas semanas	62 (68,9%)	48 (55,8%)	21 (33,9%)	19 (32,2%)
Semanalmente ou a cada duas semanas	7 (7,8%)	11 (12,8%)	7 (11,3%)	4 (6,8%)

Estudo TRD3013 (ESCAPE-TRD)

A eficácia de Spravato foi avaliada num estudo de longa duração, aleatorizado, aberto, com ocultação para o avaliador e controlado por comparador ativo (TRD3013) em que escetamina foi comparado com quetiapina de libertação prolongada (LP) em 676 doentes adultos (18-74 anos) com DRT que continuaram a tomar o seu antidepressivo oral atual (um ISRS ou IRSN). Os doentes receberam tratamento com doses flexíveis de escetamina (28, 56 ou 84 mg) ou quetiapina LP, de acordo com as recomendações posológicas nos RCMs em vigor no início do estudo.

O objetivo primário de eficácia foi a remissão (pontuação total MADRS ≤ 10) na Semana 8 e o principal objetivo secundário de eficácia foi a ausência de recaída até à Semana 32 após remissão na Semana 8. A recaída foi definida como uma pontuação total MADRS ≥ 22 durante duas semanas consecutivas ou hospitalização devido ao agravamento da depressão ou qualquer outro acontecimento clinicamente relevante indicativo de recaída.

As características demográficas e da doença dos doentes no início foram semelhantes no grupo de escetamina mais AD oral e no grupo de quetiapina LP mais AD oral. As pontuações totais MADRS iniciais médias (DP) foram de 31,4 (6,06) no grupo de escetamina mais AD oral e de 31,0 (5,83) no grupo de quetiapina LP mais AD oral.

A escetamina mais AD oral demonstrou superioridade clinicamente significativa e estatística comparativamente a quetiapina LP mais AD oral, tanto a nível dos parâmetros de eficácia primários (Tabela 8) como dos principais parâmetros de eficácia secundários (Tabela 9).

Tabela 8: Resultados de eficácia primários do estudo TRD3013^a

Grupo de tratamento	Spravato + AD oral	Quetiapina LP + AD oral
Número de doentes em remissão na Semana 8	91/336 (27,1%)	60/340 (17,6%)
Diferença de risco ajustada em percentagem (IC 95%) ^b	9,5 (3,3; 15,8)	—
Valor-p ^c	p = 0,003	—

IC = intervalo de confiança; AD = antidepressivo; LP = libertação prolongada

^a Um doente que descontinuou a intervenção em estudo antes da Semana 8 foi considerado como um resultado negativo (i.e., não remissão). Nos doentes para os quais não estava disponível um resultado na MADRS na visita da Semana 8, mas que não descontinuaram a intervenção em estudo nem abandonaram o estudo antes da Semana 8, foi aplicada a última observação realizada (LOCF) da MADRS.

^b É utilizada a estimativa de Mantel-Haenszel da diferença de risco, estratificada por grupos etários (18-64; ≥ 65) e número total de falências terapêuticas. Esta diferença estimada indica vantagem para a escetamina.

^c Teste de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH), com ajuste para os grupos etários (18-64; ≥ 65) e número total de falências terapêuticas.

Tabela 9: Principais resultados de eficácia secundários do estudo TRD3013^a

Grupo de tratamento	Spravato + AD oral	Quetiapina LP + AD oral
Número de doentes simultaneamente em remissão na Semana 8 e sem recaída na Semana 32	73/336 (21,7%)	48/340 (14,1%)
Diferença de risco ajustada em percentagem (IC 95%) ^b	7,7 (2,0; 13,5)	—
Valor-p ^c	p = 0,008	—

IC = intervalo de confiança; AD = antidepressivo; LP = libertação prolongada

^a Um doente que descontinuou a intervenção em estudo foi considerado como um resultado negativo. Nos doentes para os quais não estava disponível um resultado na MADRS na visita da Semana 8, mas que não descontinuaram a intervenção em estudo nem abandonaram o estudo antes da Semana 8, foi aplicada a última observação realizada (LOCF) da MADRS.

^b É utilizada a estimativa de Mantel-Haenszel da diferença de risco, estratificada por grupos etários (18-64; ≥65) e número total de falências terapêuticas. Esta diferença estimada indica vantagem para a escetamina.

^c Teste de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH), com ajuste para os grupos etários (18-64; ≥65) e número total de falências terapêuticas.

As taxas de descontinuação do tratamento ao longo do período de tratamento de 32 semanas devido a acontecimentos adversos, falta de eficácia e totais foram de 4,2%, 8,3% e 23,2%, respetivamente, para doentes no grupo de escetamina mais AD oral e 11,5%, 15,0% e 40,3%, respetivamente, para doentes no grupo de quetiapina LP mais AD oral.

Depressão resistente ao tratamento – Estudo de curta duração em doentes Japoneses

A eficácia de Spravato também foi avaliada num estudo de curta duração (4 semanas) aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por comparador ativo (TRD2005) em 202 doentes adultos japoneses com DRT. Os doentes receberam, durante 4 semanas, tratamento de indução com escetamina em doses fixas de 28 mg, 56 mg, 84 mg ou pulverização nasal de placebo, para além da continuação da terapêutica atual com AD oral. O objetivo primário de eficácia foi a alteração na pontuação total MADRS desde o início do estudo até ao dia 28. A demografia inicial e as características da doença dos doentes foram semelhantes entre os grupos de escetamina mais AD e de pulverização nasal de placebo mais AD.

No estudo TRD2005, não foi observada nenhuma diferença estatisticamente significativa na alteração das pontuações totais MADRS do início do estudo até ao final da fase de indução de 4 semanas para quaisquer das dosagens de escetamina mais AD oral comparativamente com AD oral mais pulverização nasal de placebo (Tabela 10)

Tabela 10: Resultados de eficácia primários para alteração na pontuação total MADRS no estudo TRD2005 (MMRM) de 4 semanas em doentes Japoneses

Grupo de tratamento	Número de doentes	Pontuação média inicial (DP)	Alteração Média dos MQ desde o início do estudo até ao final das 4 semanas (EP)	Diferença Média dos MQ (90% IC) ^{†,‡}
Spravato 28 mg + AD oral	41	38.4 (6.1)	-15.6 (1.8)	-1.0 -5.77; 3.70
Spravato 56 mg + AD oral	40	37.9 (5.4)	-14.0 (1.9)	0.6 -4.32; 5.47
Spravato 84 mg + AD oral	41	35.9 (5.3)	-15.5 (1.8)	-0.9 -5.66; 3.83
AD oral + pulverização nasal de placebo	80	37.7 (5.7)	-14.6 (1.3)	

DP = desvio padrão; EP = erro padrão; Média dos MQ = média dos mínimos quadrados; IC = intervalo de confiança; AD = antidepressivo

† Diferença (Spravato + AD oral menos AD oral + pulverização nasal de placebo) na alteração média dos mínimos quadrados desde o início do estudo.

O intervalo de confiança é baseado no ajuste de Dunnett.

Depressão resistente ao tratamento – Estudo de curta duração em doentes Chineses

A eficácia de Spravato também foi avaliada num estudo de curta duração (4 semanas) aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por comparador ativo (TRD3006) em 252 doentes adultos (224 doentes Chineses, 28 doentes não Chineses) com DRT.

Os doentes receberam, durante 4 semanas, tratamento de indução com escetamina em doses flexíveis (56 mg ou 84 mg) ou pulverização nasal de placebo, para além da continuação da terapêutica atual com AD oral. O objetivo primário de eficácia foi a alteração na pontuação total MADRS desde o início do estudo até ao dia 28. A demografia inicial e as características da doença dos doentes foram semelhantes entre os grupos de escetamina mais AD e de pulverização nasal de placebo mais AD.

No estudo TRD3006, não foi observada nenhuma diferença estatisticamente significativa na alteração das pontuações totais MADRS do início do estudo até ao final da fase de indução de 4 semanas para escetamina mais AD oral comparativamente com AD oral mais pulverização nasal de placebo (Tabela 11).

Tabela 11: Resultados de eficácia primários para alteração na pontuação total MADRS no estudo TRD3006 (MMRM) de 4 semanas

Grupo de tratamento	Número de doentes[#]	Pontuação média inicial (DP)	Alteração Média dos MQ desde o início do estudo até ao final das 4 semanas (EP)	Diferença Média dos MQ (95% IC)[†]
Todos os doentes				
Spravato (56 mg ou 84 mg) + AD oral	124	36.5 (5.21)	-11.7 (1.09)	-2.0 -4.64; 0.55
AD oral + pulverização nasal de placebo	126	35.9 (4.50)	-9.7 (1.09)	
População Chinesa				
Spravato (56 mg ou 84 mg) + AD oral	110	36.2 (5.02)	-8.8 (0.95)	-0.7 -3.35; 1.94
AD oral + pulverização nasal de placebo	112	35.9 (4.49)	-8.1 (0.95)	

DP = desvio padrão; EP = erro padrão; Média dos MQ = média dos mínimos quadrados; IC = intervalo de confiança; AD = antidepressivo

Dois doentes não receberam AD oral e não foram incluídos na análise de eficácia

† Diferença (Spravato + AD oral menos AD oral + pulverização nasal de placebo) na alteração média dos mínimos quadrados desde o início do estudo.

Tratamento agudo de curta duração em situações de urgência psiquiátrica devido a Perturbação Depressiva Major

Spravato foi avaliado em dois ensaios clínicos idênticos de Fase 3 de curta duração (4 semanas), aleatorizados, com dupla ocultação, multicêntricos, controlados por placebo, Aspire I (SUI3001) e Aspire II (SUI3002), em doentes adultos com PDM moderada a grave (pontuação total MADRS > 28) que tinham respostas afirmativas às questões MINI B3 (“Pensa (mesmo que momentaneamente) em causar dano, magoar ou ferir-se a si próprio: com pelo menos alguma intenção ou consciencialização que como resultado pode morrer; ou pensa em suicídio [isto é, sobre cometer suicídio]?”) e B10 (“Intenção de agir sobre pensamentos de suicídio nas últimas 24 horas?”). Nestes estudos, os doentes receberam tratamento com escetamina 84 mg ou pulverização nasal de placebo 2 vezes por semana, durante 4 semanas. Todos os doentes receberam tratamento padrão abrangente, incluindo uma

hospitalização inicial do doente e um tratamento recém-iniciada ou otimizada antidepressivo (AD) (monoterapia AD ou AD em potenciação), conforme determinado pelo investigador. Na opinião do médico, a hospitalização psiquiátrica aguda foi clinicamente justificada devido ao risco imediato de suicídio do indivíduo. Após a primeira dose, uma redução única para escetamina 56 mg foi permitida para doentes incapazes de tolerar a dose de 84 mg.

A demografia inicial e as características da doença dos doentes em SUI3001 e SUI3002 foram semelhantes entre os grupos de escetamina mais tratamento padrão ou pulverização nasal de placebo mais tratamento padrão. A mediana de idades dos doentes foi de 40 anos (intervalo entre os 18 e os 64 anos), 61% eram mulheres; 73% caucasianos e 6% negros; e 63% dos doentes teve, pelo menos, uma tentativa de suicídio anterior. Antes de entrarem no estudo, 92% dos doentes estavam a receber tratamento antidepressivo. Durante o estudo, como parte do tratamento padrão, 40% dos doentes recebeu monoterapia AD, 54% dos doentes recebeu AD em potenciação, e 6% recebeu tanto monoterapia AD como AD em potenciação.

A medida de eficácia primária foi a redução dos sintomas de PDM, analisada através da alteração da pontuação total MADRS inicial 24 horas após a primeira dose (dia 2).

Em SUI3001 e SUI3002, Spravato mais tratamento padrão demonstrou superioridade estatística na medida de eficácia primária comparativamente à pulverização nasal de placebo mais tratamento padrão (ver tabela 12).

Tabela 12: Resultados de eficácia primária para alteração na pontuação total MADRS inicial até 24 horas após a primeira dose (Estudos SUI3001 e SUI3002) (ANCOVA BOCF*)

N.º do Estudo	Grupo de Tratamento [‡]	Número de Doentes	Pontuação Média Inicial (DP)	Alteração Média dos MQ desde o início do estudo até 24 horas após a primeira dose (EP)	Diferença Média dos MQ (95% IC) [†]
Estudo 1 (SUI3001)	Spravato 84 mg + tratamento padrão	112	41.2 (5.87)	-15.7 (1.05)	-3.7 (-6.41; -0.92) [#] P=0.006
	Placebo pulverização nasal + tratamento padrão	112	41.0 (6.29)	-12.1 (1.03)	—
Estudo 2 (SUI3002)	Spravato 84 mg + tratamento padrão	114	39.5 (5.19)	-15.9 (1.02)	-3.9 (-6.65; -1.12) [#] P=0.006
	Placebo pulverização nasal + tratamento padrão	113	39.9 (5.76)	-12.0 (1.06)	—
Estudo 1 e 2 agrupados	Spravato 84 mg + tratamento padrão	226	40.3 (5.60)	-15.8 (0.73)	-3.8 (-5.69; -1.82)
	Placebo nasal spray + tratamento padrão	225	40.4 (6.04)	-12.1 (0.73)	—

DP = desvio-padrão; EP = erro-padrão; Média dos MQ = média dos mínimos quadrados; IC = intervalo de confiança

* Análise ANCOVA recorrendo à Observação Inicial Realizada (“Baseline Observational Carried Forward”): Em SUI3001, 2 indivíduos (1 indivíduo de cada grupo) não tiveram a pontuação total MADRS no dia 2 (24 horas após a primeira dose) e em SUI3002, 6 indivíduos (4 indivíduos em escetamina e 2 indivíduos em placebo) não tiveram a pontuação total MADRS no dia 2 (24 horas após a primeira dose). Para estes indivíduos, é assumido que o nível de depressão volta ao nível inicial (ou seja, o nível de depressão é o mesmo que antes do tratamento) e a pontuação total MADRS inicial prossegue na análise.

[‡] Administração por via nasal de escetamina ou de placebo

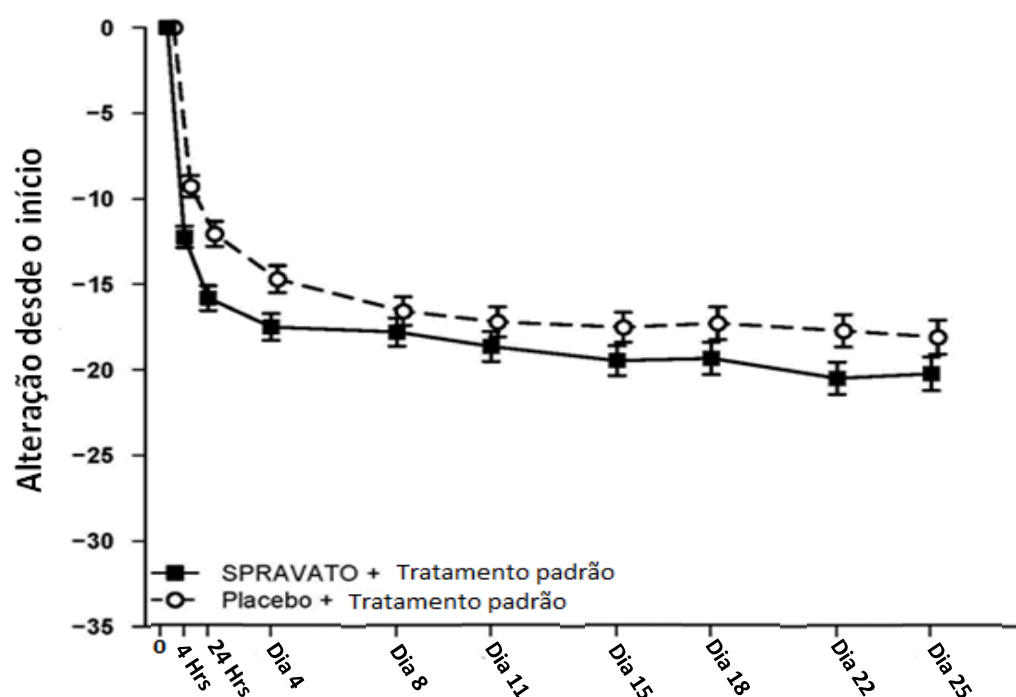
- § Diferença (Spravato + tratamento padrão menos pulverização nasal de placebo + tratamento padrão) na alteração da média dos mínimos quadrados inicial
- # Grupos de tratamento que demonstraram superioridade estatisticamente significativa comparativamente à pulverização nasal de placebo + tratamento padrão

As diferenças do tratamento (95% IC) da alteração da pontuação total MADRS inicial até ao dia 2 (24 horas após a primeira dose), entre escetamina + tratamento padrão e placebo + tratamento padrão foram de -4,70 (-7,16; -2,24), para a subpopulação que notificou uma tentativa de suicídio anterior (N=284) e de -2,34 (-5,59; -0,91) para a subpopulação que não notificou uma tentativa de suicídio anterior (N=166).

Decurso temporal da resposta ao tratamento

Em ambos SUI3001 e SUI3002, a diferença do tratamento com escetamina comparativamente ao placebo foi observada a partir das 4 horas. Entre as 4 horas e o Dia 25, o fim da fase de tratamento, ambos os grupos de escetamina e placebo continuaram a melhorar; no geral, a diferença entre os grupos manteve-se, mas não pareceu aumentar ao longo do tempo até ao Dia 25. A figura 3 descreve o decurso temporal da medida de eficácia primária da alteração na pontuação total MADRS, utilizando dados agrupados dos estudos SUI3001 e SUI3002.

Figura 3: Alteração média dos mínimos quadrados na pontuação total MADRS inicial ao longo do tempo em SUI3001 e SUI3002* (dados agrupados, grupo de análise de segurança) – ANCOVA BOCF



* Nota: Nestes estudos, após a primeira dose, uma redução única para Spravato 56 mg foi permitida para doentes incapazes de tolerar a dose de 84 mg. Aproximadamente, 16% dos doentes reduziu a dose de Spravato de 84 mg para 56 mg duas vezes por semana.

Taxas de remissão

Nos estudos de Fase 3, a percentagem de doentes que atingiu a remissão (pontuação total MADRS ≤ 12 a qualquer altura durante o decorrer do estudo) foi superior no grupo que utilizou escetamina + tratamento padrão comparativamente ao grupo placebo + tratamento padrão em todos os pontos temporais durante a fase de tratamento em dupla ocultação de 4 semanas (Tabela 13).

Tabela 13: Doentes que atingiram remissão da PDM; fase de tratamento em dupla ocultação; grupo de análise da eficácia completa

	SUI3001		SUI3002		Estudos agrupados (SUI3001 e SUI3002)	
	Placebo + tratamento padrão 112	Spravato + tratamento padrão 112	Placebo + tratamento padrão 113	Spravato + tratamento padrão 114	Placebo + tratamento padrão 225	Spravato + tratamento padrão 226
Dia 1, 4 horas após a primeira dose Doentes com remissão de PDM	9 (8.0%)	12 (10.7%)	4 (3.5%)	12 (10.5%)	13 (5.8%)	24 (10.6%)
Dia 2, 24 horas após a primeira dose Doentes com remissão de PDM	10 (8.9%)	21 (18.8%)	12 (10.6%)	25 (21.9%)	22 (9.8%)	46 (20.4%)
Dia 25 (pré-dose) Doentes com remissão de PDM	38 (33.9%)	46 (41.1%)	31 (27.4%)	49 (43.0%)	69 (30.7%)	95 (42.0%)
Dia 25 (4 horas após a dose) Doentes com remissão de PDM	42 (37.5%)	60 (53.6%)	42 (37.2%)	54 (47.4%)	84 (37.3%)	114 (50.4%)

Nota: A remissão é baseada na pontuação total MADRS de ≤ 12 . Os indivíduos que não cumpriram esse critério ou que descontinuaram o tratamento antes do ponto temporal por qualquer razão não são considerados indivíduos em remissão.

Efeitos sobre Suicidalidade

No geral, os doentes em ambos os grupos de tratamento demonstraram uma melhoria na gravidade do seu comportamento suicida, analisada pela Escala revista da Impressão Global Clínica – Gravidade do comportamento suicida (GGI-SS-r) no objetivo das 24 horas, apesar de não terem existido diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de tratamento.

A eficácia a longo-prazo de escetamina para prevenir o suicídio ainda não foi estabelecida.

População Pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos deferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Spravato no tratamento da perturbação depressiva major em um ou mais subgrupos da população pediátrica (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2. Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A biodisponibilidade média absoluta de 84 mg de escetamina administrada por pulverização nasal é de aproximadamente 48%.

A escetamina é rapidamente absorvida pela mucosa nasal após administração nasal e pode ser doseada no plasma em 7 minutos após uma dose de 28 mg. O tempo para alcançar concentração plasmática máxima ($t_{\text{máx}}$) é, geralmente, de 20 a 40 minutos após a última pulverização nasal de uma sessão de tratamento (ver secção 4.2).

Os aumentos dependentes da dose na concentração plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) e na área sob a curva de concentração plasmática-tempo (AUC_{∞}) da pulverização nasal de escetamina foram produzidos por doses de 28 mg, 56 mg e 84 mg.

O perfil farmacocinético da escetamina é semelhante após a administração de uma dose única e de uma dose repetida, sem acumulação no plasma quando a escetamina é administrada duas vezes por semana.

Distribuição

O volume de distribuição médio no estado estacionário de escetamina administrada por via intravenosa é de 709 L.

A proporção da concentração total de escetamina ligada a proteínas no plasma humano é em média 43 a 45%. O grau de ligação de escetamina às proteínas plasmáticas não é dependente da função hepática ou renal.

A escetamina não é um substrato dos transportadores da glicoproteína-P (P-gp; proteína de resistência a múltiplos fármacos 1), proteína de resistência do cancro da mama (BCRP), ou do transportador aniônico orgânico (OATP) 1B1, ou OATP1B3.

A escetamina não inibe estes transportadores ou transportadores de extrusão de múltiplos fármacos e toxinas 1 (MATE1) e MATE2-K, ou transportadores catiónicos orgânicos 2 (OCT2), OAT1, ou OAT3.

Biotransformação

A escetamina é extensamente metabolizada no fígado. A via metabólica primária da escetamina nos microsomas hepáticos humanos é a N-desmetilação para formar norescetamina. As principais enzimas do citocromo P450 (CYP), responsáveis pela N-desmetilação da escetamina são CYP2B6 e CYP3A4. Outras enzimas CYP, incluindo CYP2C19 e CYP2C9, contribuem numa dimensão muito menor. A norescetamina é subsequentemente metabolizada através de vias dependentes do CYP em outros metabolitos, alguns dos quais sofrem glucuronidação.

Eliminação

A depuração média de escetamina administrada pela via intravenosa foi aproximadamente 89 l/hora. Depois da $C_{\text{máx}}$ ter sido alcançada após administração nasal, o declínio nas concentrações plasmáticas de escetamina foi rápido durante as primeiras horas e depois mais gradual. A semivida média terminal após administração na forma de pulverização nasal geralmente variou entre 7 a 12 horas.

Após a administração intravenosa de escetamina radiomarcada, aproximadamente 78% e 2% da radioatividade administrada foi recuperada na urina e nas fezes, respetivamente. Após a administração oral da escetamina radiomarcada, aproximadamente 86% e 2% da radioatividade administrada foi recuperada na urina e nas fezes, respetivamente. A radioatividade recuperada consistiu principalmente em metabolitos de escetamina. Para as vias de administração intravenosa e oral, < 1% da dose foi excretada na urina na forma inalterada.

Linearidade/não linearidade

A exposição à escetamina aumenta com a dose de 28 mg a 84 mg. O aumento dos valores de $C_{\text{máx}}$ e AUC foi inferior do que a proporção de dose entre 28 mg e 56 mg ou 84 mg, mas foi quase proporcional à dose entre 56 mg e 84 mg.

Interações

Efeito de outros medicamentos na escetamina

Inibidores das enzimas hepáticas

O pré-tratamento de indivíduos saudáveis com ticlopidina oral, um inibidor da atividade hepática do CYP2B6, (250 mg duas vezes ao dia durante 9 dias antes e no dia da administração de escetamina) não teve efeito na $C_{\text{máx}}$ de escetamina administrada por pulverização nasal. A AUC_{∞} da escetamina

aumentou em aproximadamente 29%. O tempo de semivida terminal da escetamina não foi afetado pelo pré-tratamento com ticlopidina.

O pré-tratamento com claritromicina oral, um inibidor da atividade hepática do CYP3A4, (500 mg duas vezes ao dia durante 3 dias antes e no dia da administração de escetamina) aumentou a média dos valores de $C_{\text{máx}}$ e AUC_{∞} da escetamina administrada por via nasal em aproximadamente 11% e 4%, respectivamente. O tempo de semivida terminal da escetamina não foi afetada pelo pré-tratamento com claritromicina.

Indutores das enzimas hepáticas

O pré-tratamento com rifampicina oral, um potente indutor da atividade de múltiplas enzimas CYP hepáticas, tais como, CYP3A4 e CYP2B6, (600 mg diariamente durante 5 dias antes da administração de escetamina) diminuiu a média dos valores $C_{\text{máx}}$ e AUC_{∞} da escetamina administrada por pulverização nasal em aproximadamente 17% e 28%, respectivamente.

Outros produtos de pulverização nasal

O pré-tratamento de indivíduos com história de rinite alérgica e que foram pré-expostos a pólen de gramínea, com oximetazolina administrada por pulverização nasal (2 pulverizações de solução de 0,05%, administrada 1 hora antes da administração por pulverização nasal de escetamina) teve efeitos reduzidos no perfil farmacocinético da escetamina.

O pré-tratamento de indivíduos saudáveis com pulverização nasal de furoato de mometasona (200 µg por dia durante 2 semanas, com a última dose de furoato de mometasona administrada 1 hora antes da administração nasal de escetamina) teve efeitos reduzidos no perfil farmacocinético da escetamina.

Efeitos da escetamina noutros medicamentos

A administração nasal de 84 mg de escetamina duas vezes por semana durante 2 semanas reduziu a média da AUC_{∞} plasmática de midazolam oral (dose única de 6 mg), um substrato do CYP3A4 hepático, em aproximadamente 16%.

A administração nasal de 84 mg de escetamina duas vezes por semana durante 2 semanas não afetou a média da AUC plasmática de bupropiom oral (dose única de 150 mg), um substrato do CYP2B6 hepático.

Populações especiais

Idosos (idade igual ou superior a 65 anos)

A farmacocinética da escetamina administrada por pulverização nasal foi comparada entre indivíduos idosos saudáveis e adultos saudáveis mais jovens. A média dos valores de $C_{\text{máx}}$ e AUC_{∞} de escetamina produzidos por uma dose de 28 mg foram 21% e 18% mais elevadas em indivíduos idosos (faixa etária de 65 a 81 anos) comparativamente aos indivíduos adultos mais jovens (faixa etária de 22 a 50 anos), respectivamente. A média de valores $C_{\text{máx}}$ e AUC_{∞} de escetamina produzidos por uma dose de 84 mg foi 67% e 38% mais elevada em indivíduos idosos (faixa etária de 75 a 85 anos) comparativamente a indivíduos adultos mais jovens (faixa etária de 24 a 54 anos). O tempo de semivida terminal da escetamina foi semelhante em idosos e indivíduos adultos mais jovens (ver secção 4.2).

Compromisso renal

Relativamente aos indivíduos com função renal normal (depuração de creatinina [CL_{CR}], 88 a 140 ml/min), a $C_{\text{máx}}$ de escetamina foi em média 20 a 26% superior em indivíduos com compromisso renal ligeiro (CL_{CR} , 58 a 77 ml/min), moderado (CL_{CR} , 30 a 47 ml/min), ou grave (CL_{CR} , 5 a 28 ml/min, sem diálise) após a administração de uma dose de 28 mg de pulverização nasal de escetamina. A AUC_{∞} foi 13 a 36% superior em indivíduos com compromisso renal ligeiro a grave.

Não existe experiência clínica de escetamina administrada por pulverização nasal em doentes a fazer diálise.

Compromisso hepático

A $C_{\text{máx}}$ e AUC_{∞} de escetamina produzida por doses de 28 mg foram similares entre indivíduos com compromisso hepático de classe A de Child-Pugh (ligeiro) e indivíduos saudáveis. A $C_{\text{máx}}$ e AUC_{∞} da escetamina foram 8% e 103% superiores, respetivamente, em indivíduos com compromisso hepático de classe B de Child-Pugh (moderado), relativamente aos indivíduos saudáveis.

Não existe experiência clínica de escetamina administrada por pulverização nasal em doentes com compromisso hepático de classe C de Child-Pugh (grave) (ver secções 4.2 e 4.4).

Raça

A farmacocinética da pulverização nasal de escetamina foi comparada entre indivíduos asiáticos e caucasianos saudáveis. Os valores da média da $C_{\text{máx}}$ e AUC_{∞} plasmáticas de escetamina produzidos por uma dose única de 56 mg de escetamina foram aproximadamente 14% e 33% mais elevados, respetivamente, em indivíduos chineses comparativamente aos indivíduos caucasianos. Em média, a $C_{\text{máx}}$ de escetamina foi 10 % inferior e a AUC_{∞} foi 17% superior em indivíduos coreanos, relativamente aos indivíduos caucasianos. Foi realizada uma análise farmacocinética populacional que incluiu doentes japoneses com depressão resistente ao tratamento, além de indivíduos japoneses saudáveis. Com base nesta análise, para uma determinada dose, os valores da $C_{\text{máx}}$ e AUC_{24h} plasmáticas de escetamina em doentes japoneses foram aproximadamente 20% mais elevados relativamente aos indivíduos não asiáticos. A semivida terminal média da escetamina no plasma de indivíduos asiáticos variou de 7,1 a 8,9 horas e foi de 6,8 horas em indivíduos caucasianos.

Género e peso corporal

Com base na análise farmacocinética populacional, não foram observadas diferenças significativas na farmacocinética da escetamina pulverização nasal de acordo com o género ou o peso corporal total (> 39 a 170 kg).

Rinite alérgica

A farmacocinética de uma dose única de 56 mg de escetamina administrada por pulverização nasal foi semelhante em indivíduos com rinite alérgica expostos a pólen de gramínea comparativamente a indivíduos saudáveis.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, neurotoxicidade, toxicidade reprodutiva e potencial carcinogénico. Os estudos em animais com cetamina revelaram neurotoxicidade no desenvolvimento. O potencial da escetamina ter efeitos neurotóxicos no feto em desenvolvimento não pode ser excluído (ver secção 4.6).

Genotoxicidade

A escetamina não foi mutagénica com ou sem ativação metabólica no teste de Ames. Foram observados efeitos genotóxicos da escetamina num teste de rastreio *in vitro* do micronúcleo na presença de ativação metabólica. No entanto, a administração intravenosa de escetamina foi desprovida de propriedades genotóxicas num teste *in vivo* do micronúcleo da medula óssea em ratos e num ensaio do cometa *in vivo* em células de fígado de rato.

Toxicidade Reprodutiva

Num estudo de toxicidade no desenvolvimento embrionário e fetal com cetamina administrada por via nasal em ratos, a descendência não foi adversamente afetada na presença de toxicidade materna em doses que resultam numa exposição até 6 vezes superior à exposição humana, com base nos valores da AUC. Num estudo de toxicidade no desenvolvimento embrionário e fetal com cetamina administrada por via nasal em coelhos, foram observadas malformações esqueléticas e peso corporal do feto inferior em doses tóxicas para a progenitora. A exposição em coelhos estava na região da exposição humana com base nos valores da AUC.

Estudos em animais (incluindo primatas) publicados em doses que resultam em anestesia leve a moderada demonstram que o uso de agentes anestésicos durante o período de rápido crescimento cerebral ou sinaptogénese resulta na perda de células no cérebro em desenvolvimento, o que pode estar associado a deficiências cognitivas prolongadas. É desconhecida a significância clínica destes resultados não clínicos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Ácido cítrico mono-hidratado
Edetato dissódico
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de vidro tipo I com rolha de borracha de clorobutilo. O frasco cheio e selado está incorporado num dispositivo de pulverização nasal de ativação manual. O dispositivo dispensa duas pulverizações.

Dentro de cada embalagem, cada dispositivo está acondicionado individualmente num blister selado.

Embalagens de 1, 2, 3 ou 6 dispositivos para pulverização nasal e embalagens múltiplas de 12 (4 embalagens de 3) ou 24 (8 embalagens de 3) dispositivos para pulverização nasal.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/19/1410/001 (Embalagem com 1 dispositivo para pulverização nasal)
EU/1/19/1410/002 (Embalagem com 2 dispositivos para pulverização nasal)
EU/1/19/1410/003 (Embalagem com 3 dispositivos para pulverização nasal)
EU/1/19/1410/004 (Embalagem com 6 dispositivos para pulverização nasal)
EU/1/19/1410/005 (Embalagem com 24 dispositivos para pulverização nasal)
EU/1/19/1410/006 (Embalagem com 12 dispositivos para pulverização nasal)

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 18 de dezembro de 2019

Data da última renovação: 22 de agosto de 2024

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica especial e restrita (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve realizar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR aprovado, apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).
- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de Spravato em cada Estado Membro (EM), o Titular de Autorização de Introdução no Mercado tem de concordar sobre o conteúdo e formato dos **materiais educacionais (MEs) e do programa de acesso controlado (PAC)**, incluindo meios de comunicação, modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa com a Autoridade Nacional Competente (ANC).

O Titular da AIM deve assegurar que em cada EM onde Spravato é comercializado, o PAC está implementado para prevenir/minimizar os riscos importantes identificados de abuso de drogas.

Spravato é para ser autoadministrado pelo doente sob supervisão direta do Profissional de Saúde (PdS) e deve ser dispensado nas instalações de prestação de cuidados de saúde onde é realizada a administração, conforme acordado ao nível do EM com base nos requisitos legais locais e/ou serviços

de saúde locais. Se pretende que a administração seja em ambulatório, a administração terá que ser reservada a um ambiente onde o doente tem um seguimento adequado.

Spravato pode induzir sedação transitória, distúrbios da percepção e dissociativo e/ou aumento da pressão arterial. Os doentes devem, por isso, ser monitorizados por um PdS durante e após cada sessão de tratamento, incluindo uma avaliação para determinar quando é que o doente é considerado clinicamente estável e preparado para deixar as instalações de prestação de cuidados de saúde. Em doentes com perturbações cardiovasculares ou respiratórias clinicamente significativas ou instáveis, Spravato deve ser administrado num ambiente que tenha disponível equipamento de reanimação adequado e profissionais de saúde com formação em reanimação cardiorrespiratória.

Os seguintes MEs devem ser fornecidos aos PdS (e deve ser documentado o aviso de receção):

- **O Guia para os PdS**, com o objetivo de abordar os riscos de estados transitórios dissociativos e distúrbios da percepção, abuso de drogas, perturbações da consciência e aumento da pressão arterial deve incorporar referências adequadas à segurança do doente e destacar que:
 - Todos os doentes têm que ser monitorizados adequadamente após administração de Spravato até que o doente seja considerado clinicamente estável para ter alta das instalações de prestação de cuidados de saúde;
 - Em doentes com perturbações cardiovasculares ou respiratórias clinicamente significativas ou instáveis, Spravato deve ser administrado num ambiente que tenha disponível equipamento de reanimação adequado e profissionais de saúde com formação em reanimação cardiorrespiratória;
 - A pressão arterial dos doentes deve ser cuidadosamente monitorizada antes e após a administração de Spravato, devido ao potencial risco de acontecimentos adversos cardiovasculares;
- A “Lista de verificação dos Profissionais de Saúde” (anexo ao Guia para os PdS): o objetivo deste ME é ajudar os PdS a avaliar quando é que um doente é considerado estável e pode ser autorizado a sair com segurança da clínica/instalação após a administração de Spravato.

O seguinte ME deve ser fornecido aos doentes:

- **O guia do doente** com o objetivo de abordar os riscos de estados transitórios dissociativos e distúrbios da percepção, abuso de drogas, perturbações na consciência e pressão arterial aumentada. O objetivo deste ME é detalhar:
 - quais os efeitos adversos que pode esperar após administração de Spravato e como minimizar esses efeitos;
 - fatores/grupos de risco, sinais de abuso e dependência que devem ser regularmente avaliados e monitorizados;
 - o procedimento de administração intranasal de Spravato, incluindo preparação (jejum por 2 horas, sem beber nos 30 minutos anteriores) e monitorização do doente;

O guia do doente tem também como objetivo aumentar a consciencialização sobre:

- os passos para a autoadministração de Spravato (sob supervisão direta de um profissional de saúde);
- monitorização da pressão arterial antes e após administração de Spravato;

- requisitos para a supervisão do PdS e observação após administração até que o profissional de saúde confirme que o doente está estável e pode ser autorizado a sair da clínica/instalação, onde Spravato foi administrado;
- a influência de Spravato na capacidade do doente de conduzir ou utilizar máquinas.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM (para 1 e 6 dispositivos para pulverização nasal)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Spravato 28 mg solução para pulverização nasal
escetamina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada dispositivo para pulverização nasal contém cloridrato de escetamina correspondente a 28 mg de escetamina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: ácido cítrico mono-hidratado, edetato dissódico, hidróxido de sódio, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução para pulverização nasal

1 dispositivo para pulverização nasal

6 dispositivos para pulverização nasal

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via nasal

Não pressionar ou testar antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/19/1410/001 (Embalagem com 1 dispositivo para pulverização nasal)
EU/1/19/1410/004 (Embalagem com 6 dispositivos para pulverização nasal)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

spravato

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM (para 2 e 3 dispositivos para pulverização nasal)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Spravato 28 mg solução para pulverização nasal
escetamina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada dispositivo para pulverização nasal contém cloridrato de escetamina correspondente a 28 mg de escetamina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: ácido cítrico mono-hidratado, edetato dissódico, hidróxido de sódio, água para injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução para pulverização nasal

2 dispositivos para pulverização nasal

3 dispositivos para pulverização nasal

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via nasal

Não pressionar ou testar antes de utilizar.

Embalagem de 56 mg = 2 dispositivos para pulverização nasal

Embalagem de 84 mg = 3 dispositivos para pulverização nasal

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/19/1410/002 (Embalagem com 2 dispositivos para pulverização nasal)
EU/1/19/1410/003 (Embalagem com 3 dispositivos para pulverização nasal)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

spravato

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Spravato 28 mg solução para pulverização nasal
escetamina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen-Cilag International NV

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO DISPOSITIVO PARA PULVERIZAÇÃO NASAL

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Spravato 28 mg solução para pulverização nasal
escetamina
Via nasal

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

28 mg

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM (para 3 dispositivos para pulverização nasal) COMO EMBALAGEM INTERMÉDIA/COMPONENTE DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (SEM “BLUE BOX”)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Spravato 28 mg solução para pulverização nasal
escetamina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada dispositivo para pulverização nasal contém cloridrato de escetamina correspondente a 28 mg de escetamina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: ácido cítrico mono-hidratado, edetato dissódico, hidróxido de sódio, água para injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução para pulverização nasal

3 dispositivos para pulverização nasal
Componente da embalagem múltipla, não pode ser vendida em separado.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via nasal

Não pressionar ou testar antes de utilizar.

Embalagem de 84 mg = 3 dispositivos para pulverização nasal

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B 2340 Beerse
Bélgica

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

spravato

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM PARA EMBALAGENS MÚLTIPLAS DE 12 DISPOSITIVOS PARA PULVERIZAÇÃO NASAL (4 embalagens de 3 dispositivos para pulverização nasal) ou 24 DISPOSITIVOS PARA PULVERIZAÇÃO NASAL (8 embalagens de 3 dispositivos para pulverização nasal) INCLUINDO A “BLUE BOX”

1. NOME DO MEDICAMENTO

Spravato 28 mg solução para pulverização nasal
escetamina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada dispositivo para pulverização nasal contém cloridrato de escetamina correspondente a 28 mg de escetamina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: ácido cítrico mono-hidratado, edetato dissódico, hidróxido de sódio, água para injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução para pulverização nasal

Embalagem múltipla: 24 (8 embalagens de 3) dispositivos para pulverização nasal

Embalagem múltipla: 12 (4 embalagens de 3) dispositivos para pulverização nasal

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via nasal

Não pressionar ou testar antes de utilizar.

Embalagem de 84 mg = 3 dispositivos para pulverização nasal

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B 2340 Beerse
Bélgica

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/19/1410/005 (8 embalagens, cada contém 3 pulverizadores)
EU/1/19/1410/006 (4 embalagens, cada contém 3 pulverizadores)

13. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Spravato 28 mg solução para pulverização nasal escetamina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Spravato e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Spravato
3. Como utilizar Spravato
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Spravato
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Spravato e para que é utilizado

O que é Spravato

Spravato contém a substância ativa escetamina. Este medicamento pertence a um grupo de medicamentos chamados antidepressivos e foi-lhe dado este medicamento para tratar a sua depressão.

Para que é utilizado Spravato

Spravato é utilizado em adultos para reduzir os sintomas de depressão, tais como, sentimento de tristeza, ansiedade ou desvalorização, perturbações do sono, alteração do apetite, perda de interesse nas atividades favoritas, sensação de lentidão. É administrado em conjunto com outro antidepressivo, se já tentou pelo menos outros 2 medicamentos antidepressivos, mas que não o ajudaram.

Spravato também é utilizado em adultos para reduzir rapidamente os sintomas de depressão em situações que requerem tratamento imediato (também conhecida como urgência psiquiátrica).

2. O que precisa de saber antes de utilizar Spravato

Não utilize Spravato

- se tem alergia à escetamina, a um medicamento semelhante chamado de cetamina que é usado para anestesia, ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se você já teve determinadas condições, tais como:
 - um aneurisma (um ponto fraco na parede de um vaso sanguíneo, onde se alarga ou forma uma protuberância)
 - hemorragia no cérebro
- se recentemente teve um ataque cardíaco (nas últimas 6 semanas)
Isto deve-se ao facto de Spravato poder causar um aumento temporário da tensão arterial que pode levar a complicações graves nestas condições.

Não utilize Spravato se alguma das situações acima se aplicar a si. Se tiver dúvidas, fale com o seu médico antes de utilizar Spravato - o seu médico decidirá se pode ou não utilizar este medicamento.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar Spravato se tiver:

- um problema de coração que não está bem controlado, tal como: fluxo sanguíneo insuficiente nos vasos sanguíneos do coração, frequentemente com dor no peito (como angina), tensão arterial elevada, doença das válvulas cardíacas ou insuficiência cardíaca
- ou já teve problemas com o fornecimento de sangue para o cérebro (tal como um acidente vascular cerebral - AVC)
- ou já teve problemas com abuso de drogas - medicamentos prescritos ou drogas
- ou já teve uma condição chamada psicose - em que acredita em coisas que não são verdadeiras (delírios) ou vê, sente ou ouve coisas que não estão lá (alucinações)
- ou já teve uma condição chamada perturbação bipolar, ou sintomas de mania (em que se torna hiperativo ou muito excitado)
- ou já teve tireoide hiperativa que não está adequadamente tratada (“hipertireoidismo”)
- ou já teve problemas nos pulmões que provocaram dificuldade em respirar (“insuficiência pulmonar”), incluindo Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)
- apneia do sono e tiver excesso de peso
- ou já teve o batimento cardíaco lento ou rápido, causando falta de ar, palpitações ou desconforto no peito, sensação de atordoamento ou desmaio
- uma lesão grave na cabeça ou problemas graves que afetam o cérebro, especialmente quando há um aumento de pressão no cérebro
- problemas graves de fígado.

Se alguma das situações acima se aplicar a si (ou se não tiver a certeza), fale com o seu médico antes de utilizar Spravato. O seu médico decidirá se deve utilizar este medicamento.

Se a depressão piorar

Informe o seu médico ou dirija-se imediatamente ao hospital mais próximo se, a qualquer momento, tiver pensamentos sobre magoar-se ou matar-se.

Pode ser útil conversar com um familiar ou um amigo próximo se estiver deprimido e perguntar se pensam que a sua depressão está a piorar ou se estão preocupados com seu comportamento. Você pode pedir-lhes para ler este folheto.

Tensão arterial

Spravato pode aumentar a sua tensão arterial durante cerca de 1 a 2 horas após utilização, pelo que a sua tensão arterial será medida antes de iniciar a utilização de Spravato e depois de o utilizar.

Se a sua tensão arterial for alta antes de utilizar este medicamento, o seu médico decidirá se deve iniciar o medicamento ou aguardar que a sua tensão arterial diminua. Se a sua tensão arterial aumentar após utilizar este medicamento e permanecer elevada por mais do que algumas horas pode precisar de fazer mais alguns testes.

Este medicamento pode causar um aumento temporário da sua tensão arterial após utilizar uma dose. A sua tensão arterial será avaliada antes e depois de usar este medicamento. Informe imediatamente a equipa médica se sentir dor no peito, falta de ar, dor de cabeça súbita grave, alterações na visão ou convulsões (ataques) após utilizar este medicamento.

Informe o seu médico se, enquanto estiver a utilizar Spravato, tiver alguma das situações descritas abaixo

- dificuldade com a sua atenção, julgamento e raciocínio (ver também “Condução de veículos e utilização de máquinas” e “Efeitos indesejáveis possíveis”). Durante e após cada utilização deste medicamento, o seu médico irá examiná-lo e decidir por quanto tempo irá monitorizá-lo.
- sonolência (sedação), desmaio, tonturas, sensação de andar à roda, ansiedade ou sentir-se desconectado de si mesmo, dos seus pensamentos, sentimentos, espaço e tempo (dissociação), dificuldades em respirar (depressão respiratória). Informe imediatamente a equipa médica se sentir que não consegue ficar acordado ou se sente que vai desmaiar.
- dor ao urinar ou se observar sangue na urina - estes podem ser sinais de problemas na bexiga. Estes sinais podem ocorrer com doses elevadas de um medicamento similar (chamado cetamina) utilizado durante um longo período.

Informe o seu médico se, enquanto estiver a tomar Spravato, tiver alguma das situações descritas acima.

Idosos (> 65 anos)

Se é idoso (> 65 anos) será cuidadosamente monitorizado, uma vez que tem um maior risco de cair, quando começar a movimentar-se após o tratamento.

Crianças e adolescentes

Não administre este medicamento em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. Isto porque Spravato não foi estudado para depressão resistente ao tratamento nesta faixa etária.

Outros medicamentos e Spravato

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Utilizar Spravato com certos medicamentos pode causar efeitos indesejáveis. Informe o seu médico especialmente se tomar:

- Medicamentos utilizados no tratamento de distúrbios nervosos ou dor grave (por exemplo, benzodiazepinas, opioides)
- Estimulantes como aqueles utilizados para situações como narcolepsia ou medicamentos para a perturbação de hiperatividade com défice de atenção (PHDA) (por exemplo, anfetaminas, metilfenidato, modafinil, armodafinil)
- Medicamentos que podem aumentar a sua tensão arterial, como hormonas da tiroide, medicamentos para a asma como derivados da xantina, medicamentos para hemorragia no parto (ergometrina) e medicamentos para o coração como a vasopressina.
- Medicamentos para a depressão ou doença de Parkinson conhecidos como inibidores da monoamina oxidase (IMAOs) (por exemplo, tranilcipromina, selegilina, fenelzina).

Spravato com alimentos, bebidas e álcool

Alguns doentes que utilizam Spravato podem sentir náuseas ou vómitos. Deve evitar comer durante 2 horas antes do tratamento e não beber líquidos durante 30 minutos antes de utilizar este medicamento. Informe o seu médico se tomar medicamentos ou bebidas que contenham álcool.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de utilizar este medicamento.

Contraceção

Se tem potencial para engravidar deve utilizar métodos contraceptivos durante o tratamento. Consulte o seu médico sobre métodos contraceptivos adequados.

Gravidez

Não utilize Spravato se estiver grávida.

Se ficar grávida durante o tratamento com Spravato, informe imediatamente o seu médico - para decidir se deverá parar o tratamento e conhecer outras opções de tratamento.

Amamentação

Não utilize Spravato se estiver a amamentar. Fale com o seu médico antes de utilizar Spravato se estiver a amamentar. O seu médico irá falar consigo sobre se deve interromper a amamentação ou interromper a utilização deste medicamento. O seu médico terá em conta o benefício da amamentação para si e para o seu bebé e o benefício do tratamento para si.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Spravato pode fazer com que se sinta sonolento, tonto, e que tenha outros efeitos indesejáveis que podem afetar temporariamente a sua capacidade de conduzir veículos ou utilizar máquinas e realizar

atividades em que necessita de estar completamente atento. Após ser tratado com este medicamento, não participe neste tipo de atividades até ao dia seguinte depois de um sono repousante.

3. Como utilizar Spravato

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

Irá utilizar Spravato pulverização nasal em si mesmo – sob supervisão do seu médico ou outro profissional de saúde num estabelecimento clínico, como o consultório do médico ou clínica.

O médico ou outro profissional de saúde irá demonstrar-lhe como usar o dispositivo para pulverização nasal (**ver também as Instruções de utilização**).

Que quantidade utilizar

O seu médico irá decidir se necessita de 1, 2 ou 3 dispositivos para pulverização nasal e a frequência com que deverá dirigir-se ao consultório ou clínica para utilização do medicamento.

- Um dispositivo de pulverização nasal dispensa duas pulverizações (uma pulverização por narina)
- Spravato é utilizado duas vezes por semana durante as primeiras 4 semanas

Se continua o seu tratamento:

- Spravato é geralmente utilizado uma vez por semana nas 4 semanas seguintes
- Depois disso, Spravato é normalmente utilizado uma vez por semana ou a cada 2 semanas.

Durante e após a utilização deste medicamento, o seu médico irá examiná-lo e decidir por quanto tempo irá monitorizá-lo.

Pulverizadores nasais

Se necessitar de medicamentos corticosteroides ou descongestionantes para pulverização nasal, evite utilizá-los durante a hora anterior ao seu tratamento com Spravato.

Se utilizar mais Spravato do que deveria

Irá utilizar este medicamento sob supervisão do seu médico no consultório ou clínica. Desta forma, é improvável que o utilize em excesso.

Se utilizar Spravato em excesso, é mais provável que tenha efeitos indesejáveis (ver “Efeitos indesejáveis possíveis”).

Se parar de utilizar Spravato

É importante que se certifique que vai às suas consultas programadas para que este medicamento seja eficaz para si.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Fale com o seu médico se notar algum dos seguintes efeitos indesejáveis.

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas)

- sentimento de desconexão de si mesmo, dos seus pensamentos, emoções e do que o rodeia
- sensação de tontura
- dor de cabeça
- sensação de sonolência

- alteração no paladar
- sensação ou sensibilidade diminuída, incluindo na área à volta da boca
- sensação de andar à roda (“vertigem”)
- vômitos
- náuseas
- tensão arterial aumentada

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- sensação de ansiedade
- sentimento de felicidade extrema (“euforia”)
- sensação de confusão
- sentir-se desconectado da realidade
- sensação de irritabilidade
- ver, sentir, ouvir ou cheirar coisas que não estão lá (alucinações)
- sensação de agitação
- olhos, ouvidos e sensação de toque são enganados de alguma forma (algo não é o que parece ser)
- ataques de pânico
- alterações na percepção do tempo
- sensação anormal na boca (como formigueiro ou sensação de arrastar)
- tremores musculares
- problemas de raciocínio
- sensação de muita sonolência e com pouca energia
- dificuldade em falar
- dificuldade em concentrar-se
- visão turva
- zumbido persistente nos ouvidos (acufenos)
- aumento da sensibilidade ao barulho ou sons
- ritmo cardíaco acelerado
- tensão arterial elevada
- desconforto nasal
- garganta irritada
- dor de garganta
- secura nasal incluindo crostas secas no nariz
- comichão no nariz
- diminuição da sensação ou sensibilidade na boca
- boca seca
- transpiração excessiva
- necessidade frequente de urinar
- dor enquanto urina
- necessidade urgente de urinar
- sentir-se anormal
- sensação de embriaguez
- sensação de fraqueza
- choro
- sensação de mudança da temperatura corporal

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- pensamentos, fala e movimentos físicos mais lentos
- sofrimento emocional
- sentir-se inquieto ou tenso
- movimentos rápidos dos olhos, que não consegue controlar
- estar hiperativo
- saliva aumentada

- suores frios
- problemas no andar
- tensão arterial baixa
- ritmo cardíaco lento

Raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas)

- dificuldades em respirar (depressão respiratória)
- convulsão

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Spravato

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e embalagem exterior, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Spravato

A substância ativa é escetamina.

Cada dispositivo para pulverização nasal contém cloridrato de escetamina correspondente a 28 mg de escetamina.

Os outros excipientes são:

Ácido cítrico mono-hidratado

Edetato dissódico

Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

Água para preparações injetáveis

Qual o aspeto de Spravato e conteúdo da embalagem

Spravato é uma solução para pulverização nasal. Este medicamento é uma solução límpida, incolor fornecida num dispositivo para pulverização nasal de uso único.

Spravato encontra-se disponível em embalagens de 1, 2, 3 ou 6 dispositivos para pulverização nasal e em embalagens múltiplas de 12 (4 embalagens de 3) ou 24 (8 embalagens de 3) dispositivos para pulverização nasal.

Cada dispositivo para pulverização nasal encontra-se embalado individualmente num blister selado.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Janssen-Cilag Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Instruções de utilização
SPRAVATO
(escetamina)
Dispositivo para pulverização nasal



28 mg por dispositivo

Cada dispositivo de pulverização nasal dispensa
28 mg de escetamina em duas pulverizações.

Importante

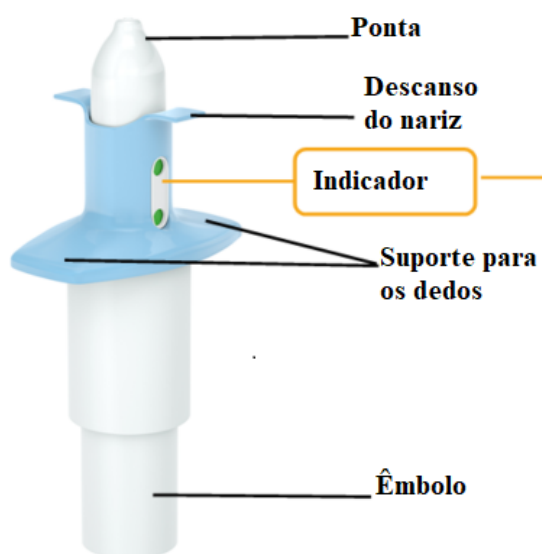
Este dispositivo destina-se à administração pelo doente, **sob supervisão de um profissional de saúde**.
Leia estas Instruções de utilização na íntegra antes de treinar e supervisionar o doente.



Precisa de ajuda?

Para assistência adicional ou para partilhar a sua opinião, consulte o Folheto Informativo para obter as informações de contacto do representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

Dispositivo de pulverização nasal

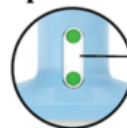


Cada dispositivo de pulverização nasal dispensa 28 mg de escetamina em duas pulverizações.

Indicador

Um dispositivo contém 2 pulverizações (1 pulverização por narina)

2 pontos verdes (0 mg administrados)



Dispositivo cheio

1 ponto verde



Uma pulverização administrada

Sem pontos verdes

Duas pulverizações (28 mg administrados)



Dispositivo vazio

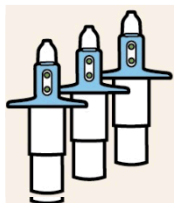
Passo 1

Preparar

Apenas antes do primeiro dispositivo:



Instrua o doente a assoar o nariz **apenas antes do primeiro dispositivo**.



Confirmar o número de dispositivos necessários.

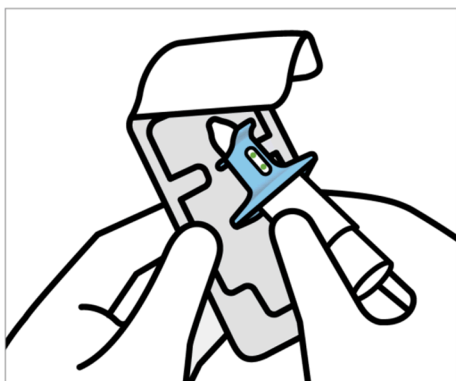
28 mg = 1 dispositivo

56 mg = 2 dispositivos

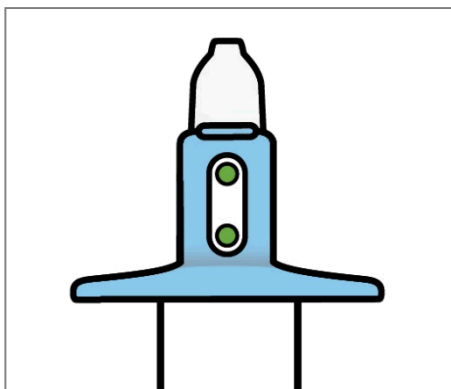
84 mg = 3 dispositivos

Passo 2

Preparar o dispositivo



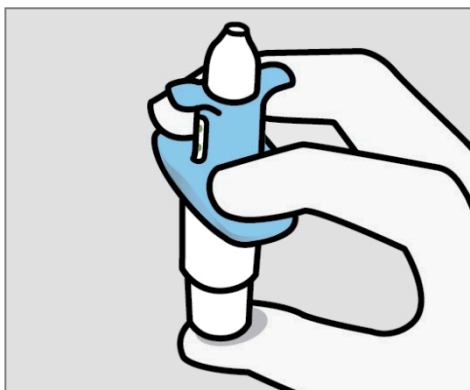
- Verifique o prazo de validade (VAL). Se expirado, obtenha um novo dispositivo.
- Abra o blister e remova o dispositivo.



- **Não pressione o dispositivo.** Isso resultará em perda de medicamento.
- Confirme que o indicador mostra **2 pontos verdes**. Caso contrário, descarte o dispositivo e obtenha um novo.
- Entregue o dispositivo ao doente.

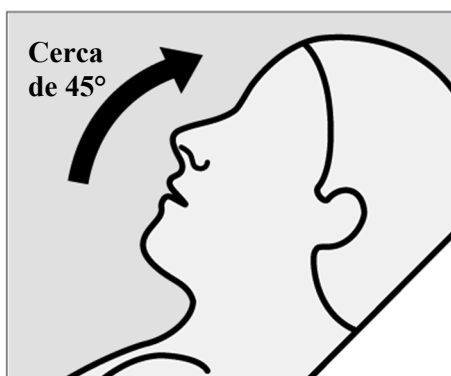
Passo 3

Preparar o doente



Instrua o doente a:

- Segurar o dispositivo com o polegar apoiando suavemente o êmbolo, como demonstrado na figura.
- **Não** pressionar o êmbolo.

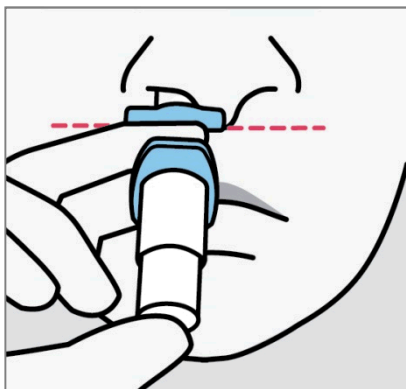


Instrua o doente a:

- Reclinar a cabeça cerca de **45 graus** durante a administração de forma a manter o medicamento no nariz.

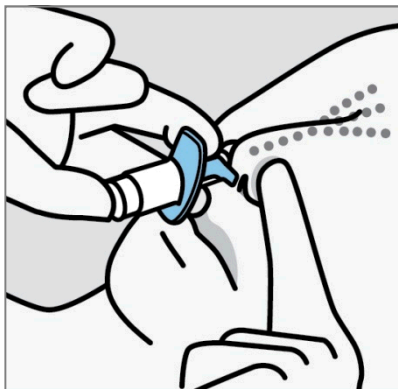
Passo 4

Doente pulveriza uma vez em cada narina



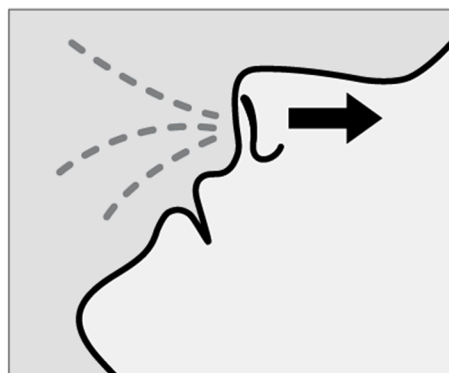
Instrua o doente a:

- Inserir a ponta diretamente na **primeira narina**.
- O descanso do nariz deve tocar na **pele entre as narinas**.



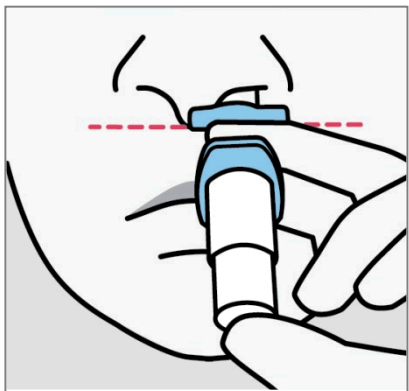
Instrua o doente a:

- Fechar a narina oposta.
- **Inspirar pelo nariz** enquanto empurra o êmbolo completamente até ao fim.



Instrua o doente a:

- **Fungar suavemente** após a pulverização para manter o medicamento no nariz.

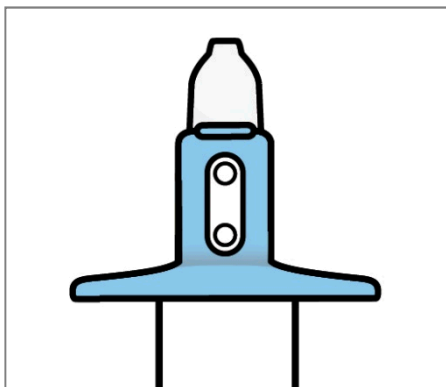


Instrua o doente a:

- Trocar de mão para inserir a **ponta** na **segunda narina**.
- Repetir o passo 4 para administrar a segunda pulverização.

Passo 5

Confirmar a administração e descansar



- Retire o dispositivo do doente.
- Verifique se o indicador não mostra **pontos verdes**. Se vir um ponto verde, faça com que o doente pulverize novamente na segunda narina.
- Verifique novamente para confirmar se o dispositivo está vazio.



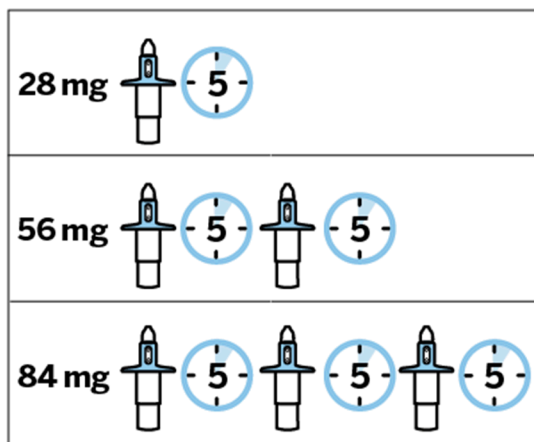
Instrua o doente a:

- Descansar numa posição confortável (de preferência semi-reclinado) por **5 minutos após cada dispositivo**.
- Se o líquido pingar, limpe o nariz com um lenço.



Não assoar o nariz.

Próximo dispositivo (se necessário)



- Repetir os passos 2-5 caso seja necessário mais do que um dispositivo.

IMPORTANTE: Certifique-se de que o doente aguarda **5 minutos após cada dispositivo** para permitir que o medicamento seja absorvido.

Eliminação

Eliminar o dispositivo(s) usado(s) de acordo com os requisitos locais.

Revisto: mês AAAA

ANEXO IV

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS
DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para escetamina, as conclusões científicas do PRAC são as seguintes:

Tendo em conta os dados disponíveis sobre bradicardia e convulsões provenientes de ensaio(s) clínico(s), notificações espontâneas, incluindo casos com uma relação temporal próxima, em que houve resolução perante suspensão (*de-challenge*) e reaparecimento perante reintrodução (*re-challenge*), e tendo em conta um mecanismo de ação plausível, o PRAC considera que uma relação causal entre a escetamina (nasal) e a bradicardia e as convulsões é, pelo menos, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação do medicamento de medicamentos que contém escetamina (nasal) deve ser alterada em conformidade.

Tendo analisado a recomendação do PRAC, o CHMP concorda com as conclusões gerais do PRAC e com os fundamentos da sua recomendação.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a escetamina, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém escetamina se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.