

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Spravato 28 mg spray nazal soluție

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare dispozitiv de spray nazal conține clorhidrat de esketamină, care corespunde la esketamină 28 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Spray nazal, soluție.

Soluție apoasă, limpede, incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Spravato este indicat în episodul depresiv curent moderat până la sever în asociere cu un ISRS sau un IRSN la adulții cu tulburare depresivă majoră rezistentă la tratament, care nu au răspuns la cel puțin două tratamente diferite cu antidepresive.

Spravato, administrat în asociere cu terapie antidepresivă cu administrare orală, este indicat ca tratament acut, pe termen scurt, pentru reducerea rapidă a simptomelor depresive în caz de urgență psihiatrică, conform evaluării clinice, la pacienții adulți cu un episod moderat până la sever de Tulburare Depresivă Majoră.

Vezi pct. 5.1 pentru descrierea categoriei de pacienți studiate.

4.2 Doze și mod de administrare

Decizia de a prescrie acest medicament trebuie luată de un psihiatru.

Este destinat auto-administrării de către pacient sub supravegherea directă a unui profesionist din domeniul sănătății.

O cură de tratament constă în administrarea nazală și o perioadă de observație ulterioară administrării. Atât administrarea cât și observația ulterioară administrării trebuie efectuate într-un cadru clinic adecvat.

Evaluarea înainte de tratament

Înainte de administrarea Spravato, trebuie măsurată tensiunea arterială.

Dacă tensiunea arterială la momentul inițial este crescută, trebuie avute în vedere riscurile de creștere pe termen scurt a tensiunii arteriale și beneficiul tratamentului (vezi pct. 4.4). Medicamentul nu trebuie administrat dacă o creștere a tensiunii arteriale sau intracraniene prezintă un risc major (vezi pct. 4.3).

Pacienții cu afecțiuni cardiovasculare sau respiratorii semnificative clinic sau instabile necesită măsuri suplimentare de precauție. La acești pacienți, medicamentul trebuie administrat într-un cadru unde există echipamentul adecvat de resuscitare și profesioniști din domeniul sănătății instruiți în domeniul resuscitării cardiopulmonare (vezi pct. 4.4).

Observația în perioada ulterioară administrării

După administrarea Spravato, tensiunea arterială trebuie reevaluată la aproximativ 40 de minute și ulterior, conform indicațiilor clinice (vezi pct. 4.4).

Din cauza posibilității de sedare, disociere și tensiune arterială crescută, pacienții trebuie să fie monitorizați de un profesionist în domeniul sănătății până când vor fi considerați stabili din punct de vedere clinic și pregătiți să părăsească unitatea medicală (vezi pct. 4.4).

Doze

Tulburare depresivă majoră rezistentă la tratament

Dozele recomandate în cazul Tulburării Depresive Majore rezistente la tratament sunt prezentate în Tabelul 1 și Tabelul 2 (adulți cu vârsta ≥ 65 ani). Se recomandă menținerea și în etapa de întreținere a aceluiași doze care i s-a administrat pacientului la sfârșitul etapei de inducție. Ajustările dozei trebuie efectuate în funcție de eficacitate și de tolerabilitatea la doza anterioară. În timpul etapei de întreținere, dozele trebuie individualizate la cea mai redusă frecvență pentru a menține remisiunea/răspunsul.

Tabelul 1: Dozele recomandate pentru Spravato la adulți cu vârsta < 65 ani cu Tulburare Depresivă Majoră rezistentă la tratament

Etapa de inducție	Etapa de întreținere
Săptămânile 1-4: Doza de inițiere în ziua 1: 56 mg Dozele ulterioare: 56 mg sau 84 mg de două ori pe săptămână	Săptămânile 5-8: 56 mg sau 84 mg o dată pe săptămână Începând din săptămâna 9: 56 mg sau 84 mg la interval de 2 săptămâni sau o dată pe săptămână
Dovezile privind beneficiul terapeutic trebuie evaluate la sfârșitul etapei de inducție, pentru a stabili dacă este necesar tratamentul continuu.	Necesitatea administrării continue a tratamentului trebuie reanalizată periodic.

Tabelul 2: Dozele recomandate pentru Spravato la adulți cu vârsta ≥ 65 ani cu Tulburare Depresivă Majoră rezistentă la tratament

Etapa de inducție	Etapa de întreținere
Săptămânile 1-4: Doza de inițiere în ziua 1: 28 mg Dozele ulterioare: 28 mg, 56 mg sau 84 mg de două ori pe săptămână, toate modificările dozei trebuie să fie în trepte de 28 mg	Săptămânile 5-8: 28 mg, 56 mg sau 84 mg o dată pe săptămână, toate modificările dozei trebuie să fie în trepte de 28 mg Începând din săptămâna 9: 28 mg, 56 mg sau 84 mg la interval de 2 săptămâni sau o dată pe săptămână, toate modificările dozei trebuie să fie în trepte de 28 mg
Dovezile privind beneficiul terapeutic trebuie evaluate la sfârșitul etapei de inducție, pentru a stabili dacă este necesar tratamentul continuu.	Necesitatea administrării continue a tratamentului trebuie reanalizată periodic.

După ameliorarea simptomelor de depresie, se recomandă tratamentul timp de cel puțin 6 luni.

Tratament acut pe termen scurt al Tulburării Depresive Majore în caz de urgență psihiatrică

Doza recomandată pentru pacienții adulți (cu vârsta < 65 de ani) este de 84 mg de două ori pe săptămână, timp de 4 săptămâni. Reducerea dozei la 56 mg trebuie făcută în funcție de tolerabilitate.

După 4 săptămâni de tratament cu Spravato, terapia cu antidepressive (AD) cu administrare orală trebuie continuată, conform evaluării clinice.

În cazul acestor pacienți, tratamentul cu Spravato trebuie să fie o parte a unui plan cuprinzător de îngrijire clinică.

Recomandări privind consumul de alimente și lichide înainte de administrare

Deoarece unii pacienți pot prezenta greață și vărsături după administrarea medicamentului, pacienții trebuie sfătuiți să nu mănânce cu cel puțin 2 ore înainte de administrare și să nu consume lichide cu cel puțin 30 de minute înainte de administrare (vezi pct. 4.8).

Corticosteroid cu administrare nazală sau decongestionant nazal

Pacienții care necesită utilizarea unui corticosteroid cu administrare nazală sau a unui decongestionant nazal în ziua administrării trebuie sfătuiți să nu le utilizeze cu o oră înainte de administrare.

Omiterea uneia sau a mai multor sesiuni de tratament

Pacienții care au ratat sesiunea (sesiunile) de tratament în timpul primelor 4 săptămâni de administrare a tratamentului trebuie să continue programul de administrare existent.

La pacienții cu Tulburare Depresivă Majoră rezistentă la tratament care omit una sau mai multe sesiuni de tratament în timpul etapei de întreținere și prezintă o înrăutățire a simptomelor de depresie, conform evaluării clinice, se va lua în considerare revenirea la modalitatea anterioară de administrare a dozelor (vezi Tabelele 1 și 2).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (vârsta de 65 ani și peste)

La pacienții vârstnici, doza inițială de Spravato pentru tratamentul Tulburării Depresive Majore rezistente la tratament este esketamină 28 mg (ziua 1, doza inițială, vezi Tabelul 2 de mai sus). Dozele ulterioare trebuie crescute treptat cu câte 28 mg, până la 56 mg sau 84 mg, în funcție de eficacitate și tolerabilitate.

Spravato nu a fost studiat la pacienții vârstnici ca tratament acut pe termen scurt al urgenței psihiatrice determinate de Tulburarea Depresivă Majoră.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh clasa A) sau moderată (Child-Pugh clasa B) nu este necesară ajustarea dozei. Cu toate acestea, doza maximă de 84 mg trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată.

Spravato nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C). Nu se recomandă utilizarea la această grupă de pacienți (vezi pct. 4.4 și pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la severă. Pacienții care fac dializă nu au fost incluși în studii.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Spravato la copii și adolescenți cu vârsta de 17 ani sau mai puțin nu au fost încă stabilite. Spravato nu prezintă utilizare relevantă la copii cu vârsta mai mică de 7 ani.

Mod de administrare

Acest medicament este exclusiv pentru administrare nazală. Sprayul nazal este un dispozitiv de unică folosință prin care se administrează în total 28 mg de esketamină, sub forma a două pulverizări (o pulverizare per nară). Pentru a preveni pierderea medicamentului, dispozitivul nu trebuie amorsat înainte de utilizare. Medicamentul este destinat administrării de către pacient sub supravegherea unui profesionist în domeniul sănătății, cu ajutorul unui dispozitiv (pentru o doză de 28 mg), a două

dispozitive (pentru o doză de 56 mg) sau a trei dispozitive (pentru o doză de 84 mg), la interval de 5 minute de la o utilizare la alta.

Strănut după administrare

Dacă pacientul strănută imediat după administrare, nu trebuie utilizat un dispozitiv înlocuitor.

Două pulverizări consecutive în aceeași nară

Dacă administrarea se face în aceeași nară, nu trebuie folosit un dispozitiv de înlocuire.

Întreruperea tratamentului nu necesită scăderea frecvenței de administrare; datele din studiile clinice arată că riscul de apariție a simptomelor de sevraj este mic.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă, ketamină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Pacienți pentru care creșterea tensiunii arteriale sau a presiunii intracraniene prezintă un risc major (vezi pct. 4.8):
 - Pacienții cu boală vasculară anevrismală (inclusiv la nivel intracranian, toracic sau al aortei abdominale sau al arterelor periferice).
 - Pacienți cu antecedente de hemoragie intracerebrală.
 - Eveniment cardiovascular recent (în ultimele 6 săptămâni), inclusiv infarct miocardic (IM).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Suicid/idee suicidară sau agravare clinică

Eficacitatea esketaminei în ceea ce privește prevenirea suicidului sau reducerea ideei suicidare sau a comportamentului suicidar nu a fost demonstrată (vezi pct. 5.1). Utilizarea esketaminei nu exclude nevoia de spitalizare, conform indicațiilor clinice, chiar dacă pacienții prezintă o îmbunătățire după doza inițială de esketamină.

La începutul tratamentului și după efectuarea unor modificări ale dozei, tratamentul trebuie să fie însoțit de o supraveghere atentă, în special la pacienții cu risc mare. Pacienții (și persoanele care au grijă de pacienți) trebuie să fie avertizați de necesitatea monitorizării oricărei agravări clinice, a comportamentului sau a ideei suicidare și a modificărilor neobișnuite de comportament și trebuie să se prezinte imediat la medic dacă apar aceste simptome.

Depresia este asociată cu un risc crescut de idee suicidară, autovătămare și suicid (evenimente legate de suicid). Acest risc persistă până la apariția unei remisiuni semnificative, drept urmare pacienții trebuie monitorizați atent. Conform experienței clinice generale, riscul de suicid poate crește în primele etape ale recuperării.

Se cunoaște faptul că pacienții cu antecedente de evenimente legate de suicid sau cei care prezintă un grad semnificativ de idee suicidară înainte de începerea tratamentului sunt expuși unui risc mai mare de idee suicidară sau tentative de suicid, iar acești pacienți trebuie monitorizați atent în timpul tratamentului.

Afectări neuropsihice și motorii

În cadrul studiilor clinice au fost raportate cazuri în care esketamina a cauzat somnolență, sedare, simptome disociative, tulburări de percepție, amețeli, vertij și anxietate (vezi pct. 4.8). Aceste efecte pot afecta atenția, judecata, gândirea, viteza de reacție și abilitățile motorii. În fiecare cură de tratament, pacienții trebuie monitorizați sub supravegherea unui profesionist în domeniul sănătății pentru a vedea dacă aceștia sunt considerați stabili în conformitate cu evaluarea clinică (vezi pct. 4.7).

Deprimare respiratorie

Deprimarea respiratorie poate apărea la doze mari după injectarea intravenoasă rapidă de esketamină sau ketamină, atunci când acestea sunt utilizate pentru anestezie. Au fost raportate cazuri rare de sedare profundă. Utilizarea concomitentă de esketamină cu medicamente cu efect deprimant asupra sistemului nervos central poate crește riscul de sedare (vezi pct. 4.5). În timpul utilizării după punerea pe piață, au fost observate cazuri rare de deprimare respiratorie. Majoritatea acestor cazuri au fost raportate în situații de utilizare concomitentă a deprimantelor SNC și/sau la pacienți cu comorbidități precum obezitate, anxietate, afecțiuni cardiovasculare și respiratorii. Aceste evenimente au fost de natură tranzitorie și au încetat după stimulare verbală/tactilă sau administrarea suplimentară de oxigen. Este necesară monitorizarea atentă pentru depistarea sedării și a deprimării respiratorii.

Efectele asupra tensiunii arteriale

Esketamina poate cauza creșteri tranzitorii ale tensiunii arteriale sistolice și/sau diastolice, care ating valoarea maximă la aproximativ 40 de minute de la administrarea medicamentului și durează aproximativ 1-2 ore (vezi pct. 4.8). După orice cură de tratament, poate apărea o creștere substanțială a tensiunii arteriale. Esketamina este contraindicată la pacienții pentru care creșterea tensiunii arteriale sau a presiunii intracraniene prezintă un risc major (vezi pct. 4.3). Înainte de a prescrie esketamină, pacienții cu alte boli cardiovasculare și cerebrovasculare trebuie să fie evaluați cu atenție pentru a stabili dacă potențialele beneficii ale esketaminei depășesc riscurile.

În cazul pacienților a căror tensiune arterială anterioară administrării este considerată crescută (valori orientative: >140/90 mmHg pentru pacienții cu vârsta <65 ani și >150/90 mmHg pentru pacienții cu vârsta ≥65 ani), este adecvat să se ajusteze stilul de viață și/sau terapiile farmacologice, cu scopul de a reduce tensiunea arterială înainte de inițierea tratamentului cu esketamină. Dacă tensiunea arterială este crescută înainte de administrarea esketaminei, decizia de întârziere a tratamentului cu esketamină trebuie să ia în considerare raportul dintre beneficiu și risc pentru fiecare pacient în parte.

După administrarea dozei trebuie monitorizată tensiunea arterială. Tensiunea arterială trebuie măsurată la circa 40 de minute după administrarea dozei și ulterior conform necesității clinice. Dacă tensiunea arterială rămâne crescută pe o perioadă prelungită de timp, trebuie solicitată asistență imediată de la experții în abordarea terapeutică a tensiunii arteriale. Pacienții care prezintă simptome de criză hipertensivă trebuie trimiși imediat la serviciul de urgență.

Pacienți cu boli cardiovasculare sau respiratorii semnificative clinic sau instabile

La pacienții cu boli cardiovasculare sau respiratorii semnificative clinic sau instabile, tratamentul cu esketamină se va iniția numai dacă beneficiul depășește riscul. La acești pacienți, esketamina trebuie administrată într-un cadru unde există echipament adecvat de resuscitare și profesioniști din domeniul sănătății instruiți în domeniul resuscitării cardiopulmonare. Exemple de afecțiuni care trebuie avute în vedere includ, fără a se limita la:

- Insuficiență pulmonară semnificativă, inclusiv BPOC;
- Apnee în somn cu obezitate morbidă (IMC ≥35);
- Pacienți cu bradiaritmie sau tahiaritmie care determină instabilitate hemodinamică;
- Pacienți cu antecedente de infarct miocardic. Acești pacienți trebuie să fie stabili clinic și să nu prezinte simptome cardiace înainte de administrare;
- Boală cardiacă valvulară sau insuficiență cardiacă semnificativă hemodinamic (Clasa NYHA III-IV).

Abuz de substanțe, dependență, sevraj

Persoanele cu antecedente de abuz sau dependență de substanțe pot fi expuse unui risc mai mare de abuz sau utilizare incorectă a esketaminei. Înainte de administrarea esketaminei, trebuie evaluat riscul de abuz sau utilizare incorectă pentru fiecare pacient, iar pacienții cărora li se administrează esketamină trebuie monitorizați pentru a depista dezvoltarea comportamentelor sau a afecțiunilor de

abuz sau utilizare incorectă, inclusiv comportamentul de căutare de medicamente pe durata tratamentului.

Au fost raportate cazuri de dependență și toleranță asociate cu utilizarea prelungită a ketaminei. La persoanele care erau dependente de ketamină au fost raportate simptome de sevraj constând în poftă, anxietate, tremor, transpirații și palpitații la întreruperea tratamentului cu ketamină.

Un medicament de care s-a făcut abus, conform raportărilor, a fost ketamina, un amestec racemic de arketamină și esketamină. Potențialul de abus, utilizare incorectă și deturnare a esketaminei este redus la minimum datorită faptului că administrarea are loc sub supravegherea directă a unui profesionist din domeniul sănătății. Spravato conține esketamină și poate fi obiectul abuzului sau al deturnării.

Alte grupe de pacienți cu risc

Spravato trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu următoarele afecțiuni. Acești pacienți trebuie să fie evaluați cu atenție înainte de a prescrie Spravato, iar tratamentul trebuie inițiat numai dacă beneficiul depășește riscul:

- Psihoză prezentă sau antecedente de psihoză;
- Manie sau tulburare bipolară prezentă sau antecedente de manie sau tulburare bipolară;
- Hipertiroidism care nu a fost suficient tratat;
- Antecedente de leziuni cerebrale, encefalopatie hipertensivă, terapie intratecală cu șunturi ventriculare sau orice altă afecțiune asociată cu hipertensiune intracraniană.

Pacienți vârstnici (vârsta de 65 ani și peste)

Pacienții vârstnici tratați cu Spravato pot avea un risc mai mare de a cădea odată ce sunt mobilizați și, prin urmare, aceștia trebuie monitorizați atent.

Insuficiență hepatică severă

Data fiind creșterea așteptată a expunerii și lipsa experienței clinice, Spravato nu este recomandat în cazul pacienților cu insuficiență hepatică (severă) Clasa C Child-Pugh.

A fost raportată hepatotoxicitate asociată cu utilizarea cronică de ketamină, prin urmare nu poate fi exclus potențialul de apariție a unui astfel de efect în condițiile administrării pe termen lung a Spravato. Într-un studiu clinic pe termen lung efectuat la pacienți tratați pentru o durată totală medie de expunere de 42,9 luni (până la 79 luni), nu s-a observat niciun semn de hepatotoxicitate.

Simptome la nivelul tractului urinar

Au fost raportate simptome la nivelul tractului urinar și al vezicii urinare asociate cu utilizarea Spravato (vezi pct. 4.8). Se recomandă monitorizarea simptomelor la nivelul tractului urinar și al vezicii urinare pe durata tratamentului și adresarea către un cadru medical adecvat atunci când simptomele persistă.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Utilizare concomitentă de Spravato cu medicamente deprimante ale sistemului nervos central (SNC) (de exemplu, benzodiazepine, opioide, alcool) poate crește sedarea, care, prin urmare, trebuie monitorizată îndeaproape.

Tensiunea arterială trebuie monitorizată îndeaproape atunci când Spravato este utilizat concomitent cu medicamente psihostimulate (de exemplu, amfetamine, metilfenidat, modafinil, armodafinil) sau alte medicamente care pot crește tensiunea arterială (de exemplu, derivați de xantină, ergometrină, hormoni tiroidieni, vasopresină sau IMAO precum tranilcipromină, selegilină, fenelzină).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile cu potențial fertil

Spravato nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă și care nu utilizează metode contraceptive.

Sarcina

Datele sunt inexistente sau limitate privind utilizarea esketaminei la femeile gravide. Studiile la animale au arătat că ketamina, amestecul racemic de arketamină și esketamină, induce neurotoxicitate la fetoșii în curs de dezvoltare (vezi pct. 5.3). Nu poate fi exclus un risc similar în cazul esketaminei.

Dacă o femeie rămâne gravidă în timpul tratamentului cu Spravato, tratamentul trebuie întrerupt, iar pacienta trebuie consiliată cât mai rapid posibil cu privire la riscul potențial pentru făt și opțiunile clinice/terapeutice.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă esketamina se excretă în laptele matern uman. Datele din studiile efectuate la animale arată excretația esketaminei în lapte. Nu poate fi exclus riscul pentru sugar. Decizia dacă mama continuă alăptarea sau întrerupe/se abține de la tratamentul cu Spravato trebuie luată ținând cont de beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Studiile la animale au arătat că fertilitatea și capacitatea reproductivă nu au fost afectate negativ de esketamină.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Spravato are influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. În cadrul studiilor clinice au fost raportate cazuri în care Spravato a cauzat somnolență, sedare, simptome disociative, tulburări de percepție, amețeli, vertij și anxietate (vezi pct. 4.8). Înainte de administrarea Spravato, pacienții trebuie instruiți să nu desfășoare activități potențial periculoase care necesită vigilență mentală și coordonare motorie completă, cum ar fi conducerea de vehicule sau folosirea de utilaje, până în ziua următoare, după un somn odihnitor (vezi pct. 4.4).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate în rândul pacienților tratați cu Spravato au fost amețeală (31%), disociere (27%), greață (27%), cefalee (23%), somnolență (18%), disgeuzie (18%), vertij (16%), hipoestezie (11%), vărsături (11%) și creștere a tensiunii arteriale (10%).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse raportate în legătură cu esketamina sunt enumerate în Tabelul 3. În cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de frecvență folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 3: Lista reacțiilor adverse

Aparate, sisteme, organe	Reacții adverse la medicament			
	Frecvență			
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Tulburări psihice	disociere	anxietate, stare euforică, stare de confuzie, derealizare, iritabilitate, halucinații incluzând halucinații vizuale, agitație, delir, atac de panică, alterare a percepției asupra timpului	retard psihomotor, afectare emoțională, disforie	convulsii
Tulburări ale sistemului nervos	amețeală, cefalee, somnolență, disgeuzie, hipoestezie	parestezie, sedare, tremor, afectare mentală, tremor, letargie, disartrie, tulburări de atenție	nistagmus, hiperactivitate psihomotorie	
Tulburări oculare		vedere încețoșată		
Tulburări ale urechii și ale sistemului vestibular	vertij	tinitus, hiperacuzie		
Tulburări cardiace		tahicardie	bradicardie	
Tulburări vasculare		hipertensiune arterială	hipotensiune arterială	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		disconfort nazal, iritație a gâtului, durere orofaringiană, uscăciune nazală, incluzând formarea de cruste nazale, prurit nazal		deprimare respiratorie
Tulburări gastrointestinale	greață, vărsături	hipoestezie orală, xerostomie	hipersecreție salivară	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		hiperhidroză	transpirații reci	
Tulburări renale și urinare		polakiurie, disurie, nevoia de micturiție urgentă		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		senzație anormală, stare similară celei de ebrietate, astenie, plâns, senzația de schimbare a temperaturii corporale	Perturbare a mersului	

Investigații	creștere a tensiunii arteriale			
---------------------	--------------------------------	--	--	--

Siguranța pe termen lung

Siguranța pe termen lung a fost evaluată într-un studiu de extensie de fază 3, multicentric, deschis (TRD3008), la 1148 de pacienți adulți cu tulburare depresivă majoră rezistentă la tratament, reprezentând 3777 pacient-ani de expunere. Pacienții au fost tratați cu esketamină pentru o durată totală medie de expunere de 42,9 luni (până la 79 luni), 63% dintre pacienți fiind tratați cel puțin 3 ani, iar 28% dintre pacienți fiind tratați cel puțin 5 ani. Profilul de siguranță al esketaminei a fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut observat în studiile clinice pivot. Nu au fost identificate noi probleme de siguranță.

Descrierea anumitor reacții adverse

Disociere

Disocierea (27%) a fost unul dintre cele mai frecvente efecte psihologice ale esketaminei. Alți termeni asociați au inclus derealizarea (2,2%), depersonalizarea (2,2%), iluziile (1,3%) și percepția modificată asupra timpului (1,2%). Aceste reacții adverse au fost raportate ca fiind tranzitorii, autolimitate și apărute în ziua administrării dozei. Disocierea a fost raportată ca având intensitate severă la o incidență sub 4% în toate studiile clinice. De obicei, simptomele disociative s-au remis în cel mult 1,5 ore de la administrarea dozei, iar severitatea a tins să scadă în timp, odată cu repetarea tratamentului.

Sedare/somnolență/deprimare respiratorie

În studiile clinice, reacțiile adverse constând în sedare (9,3%) și somnolență (18,2%) au fost, în principal, ușoare și moderate, au apărut în ziua administrării dozei și s-au remis spontan în aceeași zi. Efectele sedative s-au remis de obicei în maximum 1,5 ore de la administrarea dozei. Incidențele somnolenței au fost relativ stabile în timp pe durata tratamentului de lungă durată. În cazurile de sedare, nu au fost observate simptome de disconfort respirator, iar parametrii hemodinamici (inclusiv semnele vitale și saturația oxigenului) s-au menținut în limite normale. În timpul utilizării după punerea pe piață, au fost observate rare cazuri de deprimare respiratorie (vezi pct. 4.4).

Modificări ale tensiunii arteriale

În studiile clinice pentru Tulburarea Depresivă Majoră rezistentă la tratament, creșterile tensiunii arteriale sistolice și diastolice (TAS și TAD) în timp au fost de aproximativ 7 până la 9 mmHg în cazul TAS și 4 până la 6 mmHg în cazul TAD la 40 de minute după administrarea dozei și de 2 până la 5 mmHg în cazul TAS și 1 până la 3 mmHg în cazul TAD la 1,5 ore de la administrarea dozei la pacienții tratați cu Spravato plus antidepresive cu utilizare orală (vezi pct. 4.4). Frecvența creșterilor anormale ale tensiunii arteriale a variat pentru TAS (creștere ≥ 40 mmHg) de la 8% (<65 ani) până la 17% (≥ 65 ani) iar pentru TAD (creștere ≥ 25 mmHg) de la 13% (<65 ani) până la 14% (≥ 65 ani) la pacienții tratați cu esketamină plus antidepresiv cu utilizare orală. Incidența creșterii TAS (≥ 180 mmHg) a fost de 3% iar a creșterii TAD (≥ 110 mmHg) a fost de 4%.

Afectare a funcției cognitive și memoriei

Afectarea funcției cognitive și memoriei a fost raportată în utilizarea pe termen lung sau în caz de abuz de ketamină. Aceste efecte nu au evoluat în timp și au fost reversibile după întreruperea tratamentului cu ketamină. În studiile clinice pe termen lung, inclusiv un studiu clinic efectuat la pacienți tratați pentru o durată totală medie de expunere de 42,9 luni (până la 79 luni), a fost evaluat efectul în timp al spray-ului nazal cu esketamină asupra funcției cognitive, iar performanța a rămas stabilă.

Simptome la nivelul tractului urinar

Au fost raportate cazuri de cistită interstițială asociată cu utilizarea ketaminei zilnic și pe termen lung în doze mari. În cadrul studiilor clinice efectuate cu esketamină, nu au fost raportate cazuri de cistită interstițială, dar s-a observat o incidență mai mare a simptomelor de la nivelul tractului urinar inferior (polakiurie, disurie, nevoia de micturiție urgentă, nicturie și cistită) la pacienții tratați cu esketamină,

comparativ cu cei la care s-a administrat placebo. Într-un studiu clinic pe termen lung efectuat la pacienți tratați pentru o durată totală medie de expunere de 42,9 luni (până la 79 luni) nu au fost observate cazuri de cistită interstițială.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Potențialul de supradozaj cu Spravato este redus la minimum prin modul în care este conceput medicamentul și prin faptul că administrarea se efectuează sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății (vezi pct. 4.2).

Simptome

Doza unică maximă de esketamină administrată sub formă de spray nazal la voluntari sănătoși a fost de 112 mg și nu a furnizat dovezi de toxicitate și/sau rezultate clinice adverse. Totuși, comparativ cu intervalul de valori de doze recomandat, doza de esketamină 112 mg administrată sub formă de spray nazal a fost asociată cu incidențe mai mari ale reacțiilor adverse, care au inclus amețeli, hiperhidroză, somnolență, hipoestezie, stare anormală, greață și vărsături.

Sunt așteptate simptome potențial letale pe baza experienței cu ketamina administrată în doze uzuale anestezice de 25 de ori mai mari. Simptomele clinice sunt descrise ca fiind convulsii, aritmii cardiace și stop respirator. Administrarea unei doze supraterapeutice de esketamină pe cale intranasală nu este probabil fezabilă.

Abordare terapeutică

Nu există antidot specific în caz de supradozaj cu esketamină. În caz de supradozaj, trebuie luată în considerare posibilitatea ca pacientul să fi luat mai multe medicamente. Gestionarea supradozajului cu Spravato trebuie să constea în tratarea simptomelor clinice și monitorizarea corespunzătoare. Este necesară continuarea supravegherii atente și a monitorizării până când pacientul se recuperează.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Psihoanaleptice; alte antidepresive; cod ATC: N06AX27

Mecanism de acțiune

Esketamina este enantiomerul S al ketaminei racemice. Este un antagonist neselectiv, necompetitiv al receptorului N-metil-D-aspartat (NMDA), un receptor ionotrop al glutamatului. Prin antagonismul față de receptorul NMDA, esketamina produce o creștere tranzitorie a cantității de glutamat eliberate, ceea ce conduce la creșterea stimulării receptorului de acid α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-izoxazolpropionic (AMPA) și, ulterior, la creșterea semnalizării neurotrofice, care poate contribui la restabilirea funcției sinaptice în regiunile creierului implicate în reglarea stării de spirit și a comportamentului emoțional. Restabilirea neurotransmisiei dopaminergice în regiunile creierului implicate în recompensă și motivație și scăderea stimulării regiunilor cerebrale implicate în anhedonie pot contribui la producerea unui răspuns rapid.

Efecte farmacodinamice

Potențial de abuz

Într-un studiu privind potențialul de abuz efectuat la policonsumatori de droguri recreaționale (n=41), utilizarea de doze unice de spray nazal cu esketamină (84 mg și 112 mg) și administrarea intravenoasă de ketamină la grupul de control pozitiv (doza de 0,5 mg/kg administrată perfuzabil timp de 40 de minute) au condus la scoruri semnificativ mai mari, comparativ cu placebo, pentru evaluările subiective ale „apetitului pentru drog” și alte măsurări ale efectelor subiective ale drogurilor.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța esketaminei sub formă de spray nazal au fost studiate în cinci studii clinice de fază 3 (TRD3001, TRD3002, TRD3003, TRD3004 și TRD3005) la pacienții adulți (între 18 și 86 de ani) cu depresie rezistentă la tratament (DRT) care au îndeplinit criteriile DSM-5 pentru tulburare depresivă majoră și nu au răspuns la cel puțin două tratamente antidepresive cu utilizare orală (AD) administrate în dozele și pe perioadele corespunzătoare în episodul depresiv major curent. Au fost înrolați 1833 de pacienți adulți, din care 1601 au fost expuși la esketamină. În plus, 202 pacienți au fost randomizați (122 de pacienți au utilizat esketamină) în studiul clinic de fază 2 TRD2005 în Japonia, 252 de pacienți au fost randomizați (126 de pacienți au utilizat esketamină) în studiul clinic de fază 3 TRD3006, în principal în China și 676 de pacienți au fost randomizați (334 de pacienți au utilizat esketamină) în studiul clinic de fază 3 TRD3013.

Eficacitatea și siguranța spray-ului nazal cu esketamină au fost investigate în două studii clinice de fază 3 efectuate la pacienți adulți (cu vârsta între 18 și 64 de ani) cu tulburare depresivă moderată până la severă (scor total MADRS >28) care au avut răspunsuri afirmative la întrebările Mini Interviuului Internațional Neuropsihiatric (MINI) B3 („Gândiți-vă [chiar și pentru un moment] cu privire la vătămare sau la posibilitatea de a vă vătăma sau a vă răni: cu cel puțin o intenție sau conștientizare a faptului că s-ar putea să muriți ca rezultat; sau vă gândiți la suicid [de exemplu să vă sinucideți]?”) și B10 („Intenția de a acționa conform gândurilor de a te sinucide în ultimele 24 de ore?”). Au fost incluși 456 de pacienți adulți, dintre care 227 de pacienți au primit tratament cu Spravato.

Depresie rezistentă la tratament - Studii pe termen scurt

Esketamina a fost evaluată în trei studii clinice de fază 3 randomizate, în regim dublu-orb, controlate activ, de scurtă durată (4 săptămâni) efectuate la pacienți cu DRT. Studiile TRANSFORM-1 (TRD3001) și TRANSFORM-2 (TRD3002) au fost efectuate la adulți (cu vârsta între 18 și <65 ani), iar studiul TRANSFORM-3 (TRD3005) a fost efectuat la adulți cu vârsta ≥65 ani. Pacienții din studiile TRD3001 și TRD3002 au început tratamentul cu esketamină 56 mg plus un AD nou inițiat cu utilizare orală zilnică sau un AD nou inițiat cu utilizare orală zilnică plus placebo sub formă de spray nazal în ziua 1. Dozele de esketamină au fost apoi menținute la 56 mg sau crescute treptat la 84 mg sau s-a utilizat corespunzător placebo sub formă de spray nazal, cu administrare de două ori pe săptămână în timpul unei faze de inducție în regim dublu-orb cu durata de 4 săptămâni. Dozele de esketamină de 56 mg și 84 mg au fost fixe în cadrul studiului TRD3001 și variabile în studiul TRD3002. În studiul TRD3005, pacienții (≥65 ani) au început tratamentul cu esketamină 28 mg plus un antidepresiv nou inițiat cu utilizare orală zilnică sau un antidepresiv nou inițiat cu utilizare orală zilnică plus placebo sub formă de spray nazal (ziua 1). Dozele de esketamină au fost crescute treptat până la 56 mg sau 84 mg sau s-a utilizat corespunzător placebo sub formă de spray nazal, cu administrare de două ori pe săptămână în timpul unei etape de inducție în regim dublu-orb cu durata de 4 săptămâni. În studiile cu doze variabile, TRD3002 și TRD3005, creșterea treptată a dozei de esketamină s-a bazat pe raționamentul clinic, iar scăderea treptată pe tolerabilitate. În ziua 1 a fiecărui studiu a fost inițiat tratamentul cu un AD cu utilizare orală în regim deschis [inhibitori ai recaptării serotoninei-noradrenalinei (IRSN): duloxetine, venlafaxină cu eliberare prelungită; inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS): escitalopram, sertralină]. AD cu utilizare orală nou inițiat a fost ales de investigator, pe baza antecedentelor terapeutice ale pacientului. În toate studiile clinice de scurtă durată, criteriul final principal de evaluare a fost modificarea scorului total MADRS (Scala de evaluare a depresiei Montgomery-Åsberg) de la momentul inițial până în ziua 28.

Caracteristicile demografice și ale bolii la momentul inițial pentru pacienții din studiile TRD3002, TRD3001 și TRD3005 sunt prezentate în Tabelul 4.

Tabelul 4: Caracteristicile demografice la momentul inițial în studiile TRD3002, TRD3001 și TRD3005 (seturi complete de analiză)

	Studiul TRD3002 (N=223)	Studiul TRD3001 (N=342)	Studiul TRD3005 (N=137)
Vârsta, ani			
Mediana (interval)	47,0 (19; 64)	47,0 (18; 64)	69,0 (65; 86)
Sex, n (%)			
Bărbați	85 (38,1%)	101 (29,5%)	52 (38,0%)
Femei	138 (61,9%)	241 (70,5%)	85 (62,0%)
Rasa, n (%)			
Caucazieni	208 (93,3%)	262 (76,6%)	130 (94,9%)
Aparținând rasei negre sau afro-americani	11 (4,9%)	19 (5,6%)	--
Tratament anterior cu antidepresive cu utilizare orală fără răspuns (adică eșec la antidepresive)			
Număr de antidepresive specifice, n (%)			
2	136 (61,0%)	167 (48,8%)	68 (49,6%)
3 sau mai multe	82 (36,8%)	167 (48,8%)	58 (42,3%)
Terapie antidepresivă cu utilizare orală nou inițiată la randomizare, n (%)			
IRSN	152 (68,2%)	196 (57,3%)	61 (44,5%)
ISRS	71 (31,8%)	146 (42,7%)	76 (55,5%)
Retrași din studiu (indiferent de motiv), n/N (%)	30/227 (13,2%)	31/346 (9,0%)	16/138 (11,6%)

În studiul TRD3002 cu doză variabilă, în ziua 28, 67% dintre pacienții randomizați să utilizeze esketamină au utilizat doza de 84 mg. În studiul TRD3002, esketamina plus un AD cu utilizare orală nou inițiat a demonstrat superioritate statistică și clinic relevantă, comparativ cu un AD cu utilizare orală nou inițiat (IRSN: duloxetină, venlafaxină cu eliberare prelungită; ISRS: escitalopram, sertralină) plus placebo sub formă de spray nazal (Tabelul 5), iar reducerea simptomelor a fost observată la nu mai mult de 24 de ore de la administrarea dozei.

În studiul TRD3001, a fost observat un efect clinic relevant al tratamentului asupra modificării scorurilor totale MADRS de la momentul inițial până la sfârșitul etapei de inducție cu durată de 4 săptămâni în favoarea esketaminei plus un AD cu utilizare orală nou inițiat, comparativ cu un AD cu utilizare orală nou inițiat (IRSN: duloxetină, venlafaxină cu eliberare prelungită; ISRS: escitalopram, sertralină) plus placebo sub formă de spray nazal (Tabelul 5). În studiul TRD3001, efectul tratamentului pentru grupul tratat cu esketamină 84 mg plus AD cu utilizare orală, comparativ cu cel tratat cu AD cu utilizare orală plus placebo nu a fost semnificativ statistic.

În studiul TRD3005, în ziua 28, la 64% dintre pacienții randomizați pentru a utiliza esketamină s-a administrat doza de 84 mg, la 25% doza de 56 mg, iar la 10% doza de 28 mg. În studiul TRD3005, a fost observat un efect clinic relevant, dar nu semnificativ statistic al tratamentului asupra modificării scorurilor totale MADRS de la momentul inițial până la sfârșitul etapei de inducție cu durată de 4 săptămâni în favoarea esketaminei plus un AD cu utilizare orală nou inițiat, comparativ cu un AD cu utilizare orală nou inițiat (IRSN: duloxetină, venlafaxină cu eliberare prelungită; ISRS: escitalopram, sertralină) plus placebo sub formă de spray nazal (Tabelul 5). Analizele pe subgrupuri sugerează o eficiență limitată în rândul populației cu vârsta peste 75 de ani.

Tabelul 5: Rezultatele primare legate de eficacitate pentru modificarea scorului total MADRS pentru studiile clinice cu durata de 4 săptămâni (ANCOVA BOCF^b)

Numărul studiului	Grupul de tratament [§]	Număr de pacienți	Scorul mediu la momentul inițial (SD)	Modificarea mediei celor mai mici pătrate de la momentul inițial până la sfârșitul săptămânii 4 (SE)	Diferența de medie a celor mai mici pătrate (ÎI 95%) [†]
TRD3001	Spravato 56 mg + AD cu utilizare orală	115	37,4 (4,8)	-18,9 (1,3)	-4,3 (-7,8, -0,8) [#]
	Spravato 84 mg + AD cu utilizare orală	114	37,8 (5,6)	-16,2 (1,3)	-1,2 (-4,7, 2,3) [#]
	AD oral + spray nazal placebo	113	37,5 (6,2)	-14,7 (1,3)	
TRD3002	Spravato (56 mg sau 84 mg) + AD cu utilizare orală	114	37,0 (5,7)	-17,7 (1,3)	-3,5 (-6,7, -0,3) [‡]
	AD oral + spray nazal placebo	109	37,3 (5,7)	-14,3 (1,3)	
TRD3005 (≥65 ani)	Spravato (28 mg, 56 mg sau 84 mg) + AD cu utilizare orală	72	35,5 (5,9)	-10,1 (1,7)	-2,9 (-6,5, 0,6) [#]
	AD cu utilizare orală + placebo sub formă de spray nazal	65	34,8 (6,4)	-6,8 (1,7)	

SD = deviere standard; SE = eroare standard; media LS = media celor mai mici pătrate; ÎI = interval de încredere;

AD = antidepressiv

* Analiza ANCOVA care utilizează Observația inițială continuată, ceea ce înseamnă că pentru un pacient care întrerupe tratamentul, se presupune că nivelul depresiei revine la cel de la momentul inițial (adică nivelul depresiei este același cu cel anterior începerii tratamentului)

§ Esketamină administrată nazal sau placebo; AD cu utilizare orală = un antidepressiv nou inițiat (IRS: duloxetină, venlafaxină cu eliberare prelungită; ISRS: escitalopram, sertralină).

† Diferența (Spravato + AD cu utilizare orală minus AD cu utilizare orală + placebo sub formă de spray nazal) din punct de vedere al modificării mediei celor mai mici pătrate față de momentul inițial

‡ Grupul de tratament care a fost semnificativ superior statistic față de AD cu utilizare orală + placebo sub formă de spray nazal

Estimarea imparțială medie (adică combinația ponderată a mediilor LS a diferenței dintre AD cu utilizare orală + placebo sub formă de spray nazal) și intervalul de încredere flexibil 95%

Ratele de răspuns și de remisiune

Răspunsul a fost definit ca o scădere $\geq 50\%$ a scorului total MADRS de la momentul inițial al etapei de inducție. Pe baza scăderii scorului total MADRS față de momentul inițial, procentul de pacienți din studiile TRD3001, TRD3002 și TRD3005 care au demonstrat răspuns la esketamină plus tratament cu AD cu utilizare orală a fost mai mare decât pentru AD cu utilizare orală plus placebo sub formă de spray nazal pe toată durata etapei de inducție în regim dublu-orb de 4 săptămâni (Tabelul 6).

Remisiunea a fost definită ca scor total MADRS ≤ 12 . În toate cele trei studii, o proporție mai mare de pacienți tratați cu esketamină plus AD cu utilizare orală au fost în remisiune la sfârșitul etapei de inducție în regim dublu-orb de 4 săptămâni, comparativ cu AD cu utilizare orală plus placebo sub formă de spray nazal (Tabelul 6).

Tabelul 6: Ratele de răspuns și remisiune în studiile clinice cu durată de 4 săptămâni pe baza datelor BOCF*

Numărul studiului	Grupul de tratament [§]	Număr de pacienți (%)					
		Rata răspunsului [†]					Rata de remisiune [‡]
		24 de ore	Săptămâna 1	Săptămâna 2	Săptămâna 3	Săptămâna 4	Săptămâna 4
TRD3001	Spravato 56 mg + AD cu utilizare orală	20 (17,4%)	21 (18,3%)	29 (25,2%)	52 (45,2%)	61 (53,0%)	40 (34,8%)
	Spravato 84 mg + AD cu utilizare orală	17 (14,9%) [#]	16 (14,0%)	25 (21,9%)	33 (28,9%)	52 (45,6%)	38 (33,3%)
	AD cu utilizare orală + placebo sub formă de spray nazal	8 (7,1%)	5 (4,4%)	15 (13,3%)	25 (22,1%)	42 (37,2%)	33 (29,2%)
TRD3002	Spravato 56 mg sau 84 mg + AD cu utilizare orală	18 (15,8%)	15 (13,2%)	29 (25,4%)	54 (47,4%)	70 (61,4%)	53 (46,5%)
	AD cu utilizare orală + placebo sub formă de spray nazal	11 (10,1%)	13 (11,9%)	23 (21,1%)	35 (32,1%)	52 (47,7%)	31 (28,4%)
TRD3005 (≥65 ani)	Spravato 28 mg, 56 mg sau 84 mg + AD cu utilizare orală	Nu e cazul	4 (5,6%)	4 (5,6%)	9 (12,5%)	17 (23,6%)	11 (15,3%)
	AD cu utilizare orală + placebo sub formă de spray nazal	Nu e cazul	3 (4,6%)	8 (12,3%)	8 (12,3%)	8 (12,3%)	4 (6,2%)

AD = antidepressiv; NA = nu este disponibil

* Observația inițială continuată, ceea ce înseamnă că pentru un pacient care întrerupe tratamentul, se presupune că nivelul depresiei revine la cel de la momentul inițial (adică nivelul depresiei este același cu cel anterior începerii tratamentului).

§ Spravato administrat nazal sau placebo; AD oral = un antidepressiv nou inițiat (IRSN: duloxetină, venlafaxină cu eliberare prelungită; ISRS: escitalopram, sertralină).

† Răspunsul a fost definit ca o scădere $\geq 50\%$ a scorului total MADRS față de momentul inițial

‡ Remisiunea a fost definită ca scor total MADRS ≤ 12

Prima doză a fost Spravato 56 mg + AD oral

Depresie rezistentă la tratament - studii de lungă durată

Studiu privind prevenția recăderilor

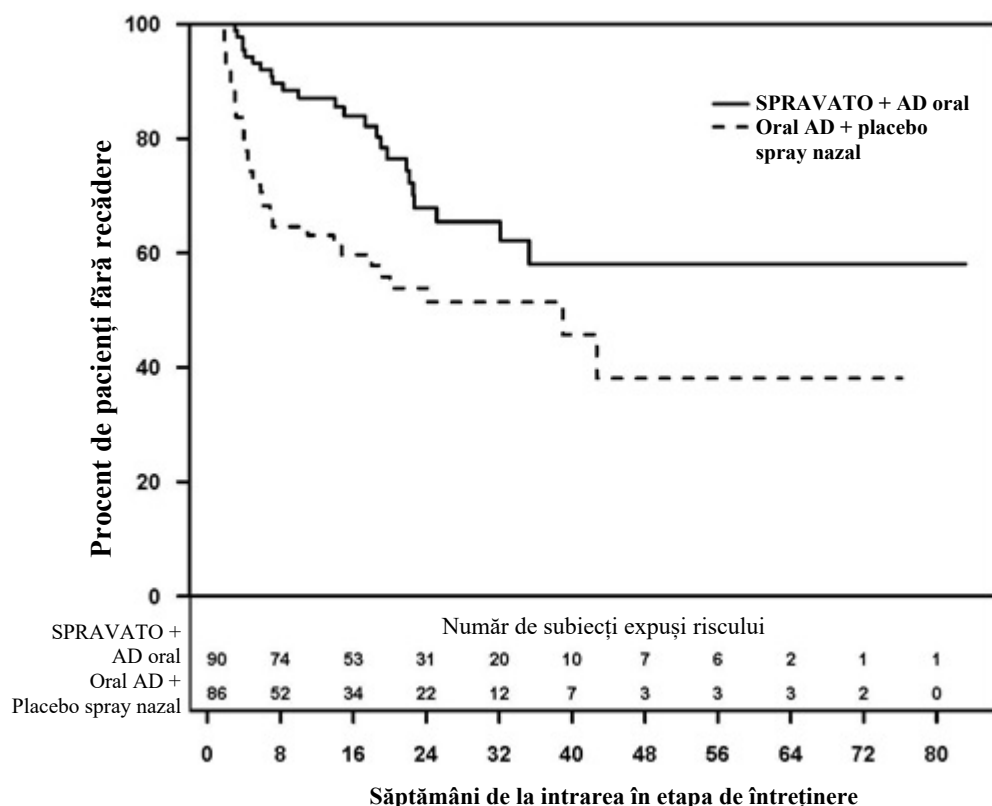
Menținerea eficacității antidepressivelor a fost demonstrată în cadrul unui studiu privind prevenția recăderii. Studiul SUSTAIN-1 (TRD3003) a fost un studiu randomizat, multicentric, dublu-orb, cu grupuri paralele, controlat activ, de lungă durată, privind prevenirea recăderii. Rezultatul primar folosit pentru evaluarea prevenirii recăderii depresiei a fost reprezentat de timpul până la recădere. În total au fost înrolați 705 pacienți; 437 au fost înrolați direct, 150 au fost transferați din TRD3001 și 118 din TRD3002. Pacienților înrolați direct li s-a administrat esketamină (56 mg sau 84 mg de două ori pe săptămână) plus AD cu utilizare orală în cadrul etapei de inducție în regim deschis cu durată de 4 săptămâni. La sfârșitul etapei de inducție în regim deschis, 52% dintre pacienți erau în remisiune (scor total MADRS ≤ 12) și 66% răspunseseră la tratament (îmbunătățire $\geq 50\%$ a scorului total MADRS). Pacienții care au răspuns la tratament (455) au fost tratați în continuare cu esketamină plus AD cu utilizare orală într-o etapă de optimizare cu durată de 12 săptămâni. După etapa de inducție, pacienții

au utilizat esketamină săptămânal, timp de 4 săptămâni, iar începând cu săptămâna 8 a fost utilizat un algoritm (bazat pe MADRS) pentru a determina frecvența de administrare a dozelor; pacienții aflați în remisiune (adică, scorul total MADRS a fost ≤ 12) au utilizat dozele la interval de două săptămâni; cu toate acestea, dacă scorul total MADRS a crescut la >12 , frecvența a fost crescută la utilizarea de doze săptămânale în următoarele 4 săptămâni, cu scopul de a menține cea mai mică frecvență de administrare a dozelor pentru pacient pentru menținerea răspunsului/remisiunii. La sfârșitul celor 16 săptămâni ale perioadei de tratament, pacienții în remisiune stabilă ($n=176$) sau cu răspuns stabil ($n=121$) au fost randomizați să continue sau să oprească tratamentul cu esketamină și să treacă la administrarea de placebo sub formă de spray nazal. Remisiunea stabilă a fost definită ca scor total MADRS ≤ 12 în cel puțin 3 din ultimele 4 săptămâni ale etapei de optimizare, iar răspunsul stabil a fost definit ca o scădere $\geq 50\%$ a scorului total MADRS față de momentul inițial în ultimele 2 săptămâni ale etapei de optimizare, dar nu în remisiunea stabilă.

Remisiune stabilă

Pacienții aflați în remisiune stabilă care au continuat tratamentul cu esketamină plus AD cu utilizare orală au avut un timp semnificativ mai lung până la reapariția simptomelor depresive, decât pacienții tratați cu un AD cu utilizare orală nou inițiat (IRSN: duloxetină, venlafaxină cu eliberare prelungită; ISRS: escitalopram, sertralină) plus placebo sub formă de spray nazal (Figura 1). Recăderea a fost definită ca scor total MADRS ≥ 22 timp de 2 săptămâni consecutive sau spitalizare pentru agravarea depresiei sau orice alt eveniment relevant clinic care indică recădere. Timpul mediu până la recădere pentru grupul de tratament cu un AD cu utilizare orală nou inițiat (IRSN: duloxetină, venlafaxină cu eliberare prelungită; ISRS: escitalopram, sertralină) plus placebo sub formă de spray nazal a fost de 273 de zile, în timp ce mediana nu a putut fi estimată pentru esketamină plus AD cu utilizare orală, deoarece acest grup nu a atins niciodată o rată de recădere de 50%.

Figura 1: Timpul până la recădere la pacienții aflați în remisiune stabilă în studiul TRD3003 (set complet de analiză)

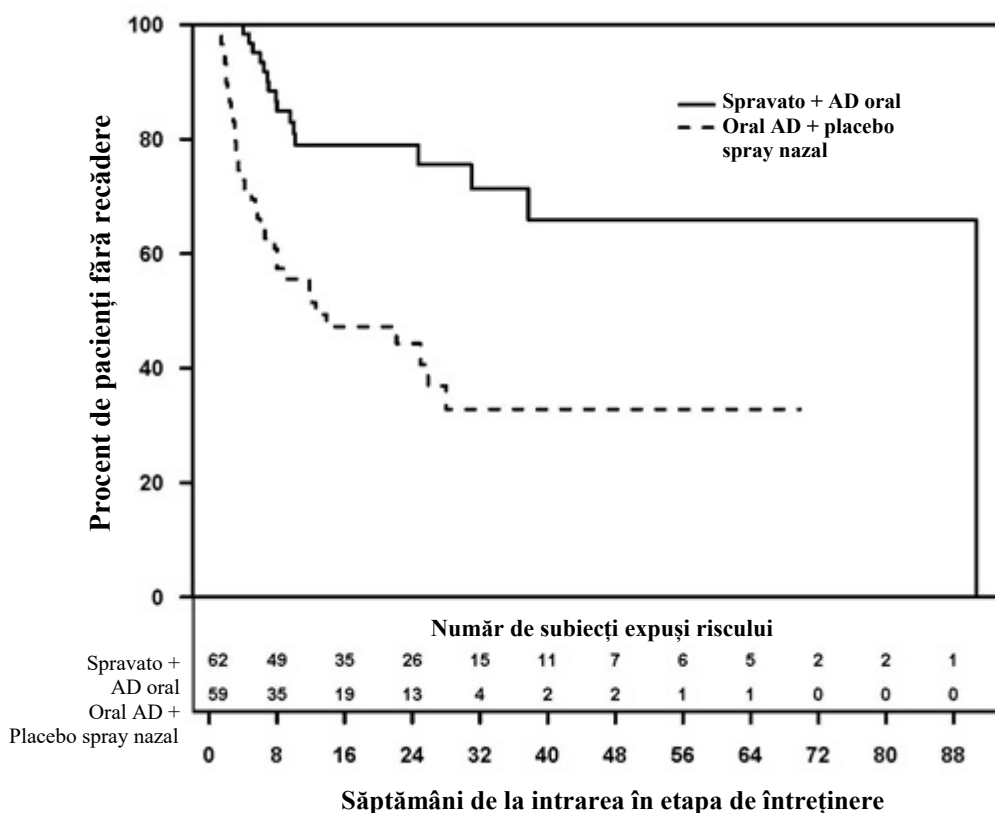


Pentru pacienții în remisiune stabilă, rata recăderii pe baza estimărilor Kaplan-Meier în etapa de monitorizare în regim dublu-orb de 12 și 24 de săptămâni a fost de 13% și 32% pentru esketamină și de 37% și, respectiv, 46% pentru placebo sub formă de spray nazal.

Răspuns stabil

Rezultatele privind eficacitatea au fost, de asemenea, consecvente pentru pacienții care au avut un răspuns stabil și care au continuat tratamentul cu esketamină plus AD cu utilizare orală; pacienții au avut un timp semnificativ mai lung până la reapariția simptomelor depresive, decât pacienții tratați cu un AD cu utilizare orală nou inițiat (IRSN: duloxetină, venlafaxină cu eliberare prelungită; ISRS: escitalopram, sertralină) plus placebo sub formă de spray nazal (Figura 2). Mediana timpului până la recădere pentru grupul de tratament cu un AD cu utilizare orală nou inițiat (IRSN: duloxetină, venlafaxină cu eliberare prelungită; ISRS: escitalopram, sertralină) plus placebo sub formă de spray nazal (88 de zile) a fost mai scurtă, comparativ cu grupul de tratament cu esketamină plus AD cu utilizare orală (635 zile).

Figura 2: Timpul până la recădere la pacienții cu răspuns stabil în studiul TRD3003 (set complet de analiză)



Pentru pacienții în remisiune stabilă, rata recăderii pe baza estimărilor Kaplan-Meier în etapa de monitorizare în regim dublu-orb de 12 și 24 de săptămâni a fost de 21% și, respectiv, 21% pentru esketamină și de 47% și, respectiv, 56% pentru spray nazal placebo.

Procesul de înrolare în TRD3003 a fost eșalonat pe o perioadă de aproximativ 2 ani. Etapa de întreținere a avut o durată variabilă și a continuat până când pacientul a prezentat o reapariție a simptomelor depresive sau a întrerupt tratamentul din orice alt motiv sau studiul s-a încheiat deoarece s-a produs numărul necesar de recăderi. Cifrele aferente expunerii au fost influențate de faptul că studiul s-a oprit la un număr prestabilit de recăderi pe baza analizei provizorii. După o perioadă inițială de 16 săptămâni de tratament cu esketamină plus AD cu utilizare orală, mediana duratei de expunere la esketamină în faza de întreținere a fost de 4,2 luni (interval: 1 zi până la 21,2 luni) la pacienții tratați cu Spravato (remisiune stabilă și răspuns stabil). În acest studiu, 31,6% dintre pacienți au utilizat esketamină mai mult de 6 luni și 7,9% dintre pacienți au utilizat esketamină mai mult de 1 an în etapa de întreținere.

Frecvența de administrare a dozelor

Frecvența de administrare a dozelor utilizată în cea mai mare parte a timpului în etapa de întreținere este prezentată în Tabelul 7. Dintre pacienții randomizați pentru tratamentul cu Spravato, 60% au utilizat doza de 84 mg, iar 40% au utilizat doza de 56 mg.

Tabelul 7: Frecvența de administrare a dozelor utilizată în cea mai mare parte a timpului; etapa de întreținere (Studiul TRD3003)

	Remisiune stabilă		Pacienți cu răspuns stabil	
	Spravato + AD cu utilizare orală (N=90)	AD cu utilizare orală + placebo sub formă de spray nazal (N=86)	Spravato + AD cu utilizare orală (N=62)	AD cu utilizare orală + placebo sub formă de spray nazal (N=59)
Frecvența majoritară de administrare a dozelor				
Săptămânal	21 (23,3%)	27 (31,4%)	34 (54,8%)	36 (61,0%)
La interval de 2 săptămâni	62 (68,9%)	48 (55,8%)	21 (33,9%)	19 (32,2%)
Săptămânal sau la interval de 2 săptămâni	7 (7,8%)	11 (12,8%)	7 (11,3%)	4 (6,8%)

Studiul clinic TRD3013 (ESCAPE-TRD)

Eficacitatea Spravato a fost evaluată în cadrul unui studiu clinic pe termen lung, randomizat, în regim deschis, cu evaluator orb, controlat activ (TRD3013), în care esketamina a fost comparată cu quetiapina cu eliberare prelungită (EP) la 676 de pacienți adulți (vârsta între 18 și 74 de ani) cu DRT, care au continuat și tratamentul actual cu AD cu utilizare orală (un ISRS sau IRSN). Pacienții au utilizat tratament cu esketamină în doze variabile (28, 56 sau 84 mg) sau quetiapină EP, în conformitate cu recomandările de administrare din RCP-urile în vigoare la momentul începerii studiului.

Criteriul final primar de evaluare a eficacității a fost remisiunea (scor total MADRS ≤ 10) în săptămâna 8 și criteriul final secundar esențial a fost menținerea fără recădere până în săptămâna 32 după remisiunea din săptămâna 8. Recăderea a fost definită ca scor total MADRS ≥ 22 timp de 2 săptămâni consecutive sau spitalizare pentru agravarea depresiei sau orice alt eveniment relevant din punct de vedere clinic care indică o recădere.

Caracteristicile demografice și ale afecțiunii de la momentul inițial ale pacienților au fost similare în cadrul grupurilor esketamină plus AD cu administrare orală și quetiapină EP plus AD cu administrare orală. Valoarea medie (SD) inițială a scorurilor totale MADRS a fost de 31,4 (6,06) pentru grupul de tratament cu esketamină plus AD cu administrare orală și de 31,0 (5,83) pentru grupul cu quetiapină EP plus AD cu administrare orală.

Esketamina plus AD cu administrare orală a demonstrat superioritate semnificativă din punct de vedere clinic și statistic față de quetiapină EP plus AD cu administrare orală, atât în ceea ce privește criteriul principal de eficacitate (Tabelul 8), cât și în ceea ce privește criteriul secundar de eficacitate (Tabelul 9).

Tabelul 8: Rezultatele primare privind eficacitatea din studiul clinic TRD3013^a

Grupul de tratament	Spravato + AD cu utilizare orală	Quetiapină EP + AD cu utilizare orală
Număr de pacienți aflați în remisiune în săptămâna 8	91/336 (27,1%)	60/340 (17,6%)

Diferența de risc ajustată exprimată procentual (95% ÎI) ^b	9,5 (3,3, 15,8)	—
Valoare <i>P</i> ^c	<i>P</i> = 0,003	—

ÎI = interval de încredere; AD = antidepresiv; EP = cu eliberare prelungită.

^a Un pacient care a întrerupt tratamentul de studiu înainte de săptămâna 8 a fost considerat ca fiind un rezultat negativ (adică, non-remisiune). Pentru pacienții în cazul cărora nu a fost disponibil niciun rezultat MADRS la vizita din săptămâna 8, dar care nu au întrerupt tratamentul de studiu sau nu s-au retras din studiu înainte de săptămâna 8, s-a aplicat LOCF a MADRS.

^b Se utilizează estimarea Mantel-Haenszel a diferenței de risc, stratificată în funcție de grupa de vârstă (18-64; ≥65) și de numărul total de eșecuri terapeutice. Această diferență estimată indică un avantaj pentru esketamină.

^c Testul Cochran-Mantel-Haenszel (CMH), cu ajustare în funcție de grupa de vârstă (18-64; ≥65) și de numărul total de eșecuri terapeutice.

Tabelul 9: Criterii secundare de evaluare privind eficacitatea din studiul clinic TRD3013a

Grupul de tratament	Spravato + AD cu utilizare orală	Quetiapină EP + AD cu utilizare orală
Numărul de pacienți aflați atât în remisiune în săptămâna 8, precum și cei fără recădere în săptămâna 32	73/336 (21,7%)	48/340 (14,1%)
Diferența de risc ajustată exprimată procentual (95% ÎI) ^b	7,7 (2,0, 13,5)	—
Valoare <i>P</i> ^c	<i>P</i> = 0,008	—

ÎI = interval de încredere; AD = antidepresiv; EP = cu eliberare prelungită.

^a Un pacient care a întrerupt tratamentul de studiu înainte de săptămâna 8 a fost considerat ca fiind un rezultat negativ (adică, non-remisiune). Pentru pacienții în cazul cărora nu a fost disponibil niciun rezultat MADRS la vizita din săptămâna 8, dar care nu au întrerupt tratamentul de studiu sau nu s-au retras din studiu înainte de săptămâna 8, s-a aplicat LOCF a MADRS.

^b Se utilizează estimarea Mantel-Haenszel a diferenței de risc, stratificată în funcție de grupa de vârstă (18-64; ≥65) și de numărul total de eșecuri terapeutice. Această diferență estimată indică un avantaj pentru esketamină.

^c Testul Cochran-Mantel-Haenszel (CMH), cu ajustare în funcție de grupa de vârstă (18-64; ≥65) și de numărul total de eșecuri terapeutice.

Ratele de întrerupere a tratamentului pe parcursul perioadei de tratament de 32 de săptămâni din cauza reacțiilor adverse, a lipsei de eficacitate și generale au fost de 4,2%, 8,3% și, respectiv, 23,2% în cazul pacienților din grupul de tratament cu esketamină plus AD cu administrare orală și de 11,5%, 15,0% și, respectiv, 40,3% în cazul pacienților din grupul de tratament cu quetiapină EP plus AD cu administrare orală.

Depresie rezistentă la tratament – Studiu pe termen scurt la pacienți japonezi

Eficacitatea Spravato a fost evaluată, de asemenea, într-un studiu pe termen scurt (4 săptămâni), randomizat, în regim dublu-orb, controlat activ (TRD2005) efectuat la 202 pacienți japonezi adulți cu DRT. Pacienții au utilizat un tratament de inducție de 4 săptămâni cu doză fixă de esketamină de 28 mg, 56 mg, 84 mg sau li s-a administrat placebo sub formă de spray nazal, suplimentar față de continuarea tratamentului actual cu AD cu administrare orală. Criteriul principal privind eficacitatea a fost modificarea scorului total MADRS de la momentul inițial până în ziua 28. Caracteristicile demografice și ale afecțiunii de la momentul inițial ale pacienților au fost similare în cadrul grupurilor de tratament cu esketamină plus AD și placebo sub formă de spray nazal plus AD.

În cadrul studiului TRD2005 nu s-a observat nicio diferență semnificativă statistic referitor la modificarea scorurilor totale MADRS de la momentul inițial până la finalul etapei de inducție de 4 săptămâni pentru oricare dintre dozele de esketamină plus AD cu administrare orală, comparativ cu AD cu administrare orală plus placebo sub formă de spray nazal (Tabelul 10).

Tabelul 10: Rezultatele primare legate de eficacitate pentru modificarea scorului total MADRS în Studiul de 4 săptămâni TRD2005 la pacienți japonezi (MMRM)

Grupul de tratament	Număr de pacienți	Scor mediu la momentul inițial (DS)	Modificarea mediei celor mai mici pătrate de la momentul inițial până la sfârșitul săptămânii 4 (SE)	Diferența mediei celor mai mici pătrate (Î 90%) ^{†, #}
Spravato 28 mg + AD cu administrare orală	41	38,4 (6,1)	-15,6 (1,8)	-1,0 -5,77; 3,70
Spravato 56 mg + AD cu administrare orală	40	37,9 (5,4)	-14,0 (1,9)	0,6 -4,32; 5,47
Spravato 84 mg + AD cu administrare orală	41	35,9 (5,3)	-15,5 (1,8)	-0,9 -5,66; 3,83
AD cu administrare orală + placebo sub formă de spray nazal	80	37,7 (5,7)	-14,6 (1,3)	

DS = deviație standard; SE = eroare standard; Media LS = media celor mai mici pătrate; Î = interval de încredere;

AD = antidepresiv.

[†] Diferența (Spravato + AD cu administrare orală minus AD cu administrare orală + placebo sub formă de spray nazal) a modificării mediei celor mai mici pătrate față de momentul inițial.

[#] Intervalul de încredere are la bază ajustarea Dunnett.

Depresie rezistentă la tratament – Studiu pe termen scurt la pacienți chinezi

Eficacitatea Spravato a fost, de asemenea, evaluată într-un studiu randomizat, dublu orb, controlat activ (TRD3006), pe termen scurt (4 săptămâni) la 252 de pacienți adulți (224 de pacienți chinezi, 28 de pacienți non-chinezi) cu DRT.

Pacienților li s-a administrat un tratament inducție de 4 săptămâni cu esketamină în doze variabile (56 mg sau 84 mg) sau placebo sub formă de spray nazal, suplimentar față de un AD cu administrare orală nou inițiat. Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost modificarea scorului total MADRS de la momentul inițial până în ziua 28. Caracteristicile demografice și ale afecțiunii de la momentul inițial ale pacienților au fost similare în cadrul grupurilor de tratament cu esketamină plus AD și cu administrare de placebo sub formă de spray nazal plus AD.

În cadrul studiului TRD3006 nu s-a observat nicio diferență semnificativă statistic referitor la modificarea scorurilor totale MADRS de la momentul inițial până la finalul etapei de inducție de 4 săptămâni pentru esketamină plus AD cu utilizare orală, comparativ cu AD cu administrare orală plus placebo sub formă de spray nazal (Tabelul 11).

Tabelul 11: Rezultatele primare legate de eficacitate pentru modificarea scorului total MADRS în Studiul de 4 săptămâni TRD3006 (MMRM)

Grupul de tratament	Număr de pacienți [#]	Scor mediu la momentul inițial (DS)	Modificarea mediei celor mai mici pătrate de la momentul inițial până la sfârșitul săptămânii 4 (SE)	Diferența mediei celor mai mici pătrate (Î 90%) [†]
Total pacienți				
Spravato (56 mg sau 84 mg) + AD cu administrare orală	124	36,5 (5,21)	-11,7 (1,09)	-2,0 -4,64; 0,55
AD cu administrare orală + placebo sub formă de spray nazal	126	35,9 (4,50)	-9,7 (1,09)	

Populație chineză				
Spravato (56 mg sau 84 mg) + AD cu administrare orală	110	36,2 (5,02)	-8,8 (0,95)	-0,7 -3,35; 1,94
AD cu administrare orală + placebo sub formă de spray nazal	112	35,9 (4,49)	-8,1 (0,95)	

DS = deviație standard; SE = eroare standard; Media LS = media celor mai mici pătrate; ÎI = interval de încredere; AD = antidepresiv.

Doi pacienți nu au utilizat AD cu administrare orală și nu au fost incluși în analiza de eficacitate.

† Diferența (Spravato + AD cu administrare orală minus AD cu administrare orală + placebo sub formă de spray nazal) a modificării mediei celor mai mici pătrate față de momentul inițial.

Tratamentul acut pe termen scurt al urgenței psihiatrice din cauza Tulburării Depresive Majore

Spravato a fost investigat în două studii clinic identice, de fază 3, pe termen scurt (4 săptămâni), randomizate, în regim dublu-orb, multicentrice, controlate placebo, Aspire I (SUI3001) și Aspire II (SUI3002) la pacienții adulți cu tulburare depresivă majoră moderată până la severă (scor total MADRS >28), care au avut răspunsuri afirmative la întrebările MINI B3 („Gândiți-vă [chiar și pentru un moment] cu privire la vătămare sau la posibilitatea de a vă vătăma sau a vă răni: cu cel puțin o intenție sau conștientizare a faptului că s-ar putea să muriți ca rezultat; sau vă gândiți la suicid [de exemplu să vă sinucideți]?”) și B10 („Intenția de a acționa conform gândurilor de a te sinucide în ultimele 24 de ore?”). În cadrul acestor studii, pacienții au fost tratați cu esketamină 84 mg sub formă de spray nazal sau li s-a administrat placebo sub formă de spray nazal, de două ori pe săptămână, timp de 4 săptămâni. Toți pacienții au utilizat un tratament standard cuprinzător, inclusiv spitalizare inițială și terapie (monoterapie cu AD sau AD plus terapie suplimentară) nou inițiată sau optimizată cu antidepresive (AD) cu utilizare orală, în funcție de decizia investigatorului. În opinia medicului, spitalizarea de cauză psihiatrică acută a fost justificată clinic din cauza riscului imediat de sinucidere al subiectului. După prima doză, a fost permisă o singură reducere a dozei până la 56 mg esketamină la pacienții care nu au tolerat doza de 84 mg.

Caracteristicile inițiale demografice și cele aferente afecțiunii pacienților din SUI3001 și din SUI3002 au fost similare între grupul de tratament cu esketamină plus terapie standard și grupul cu administrare de placebo sub formă de spray nazal plus tratament standard. Vârsta medie a pacienților a fost de 40 de ani (într-un interval cuprins între 18 și 64 de ani), 61% au fost femei; 73% caucazieni și 6% negri, iar 63% dintre pacienți au avut cel puțin o tentativă anterioară de suicid. Anterior includerii în studiu, 92% dintre pacienți utilizau terapie cu antidepresive. Pe durata studiului, ca parte a tratamentului standard, 40% dintre pacienți au utilizat monoterapie cu AD, 54% dintre pacienți au utilizat AD plus tratament de augmentare, iar 6% au utilizat atât monoterapie cu AD/cât și AD plus tratament de augmentare.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost reducerea simptomelor Tulburării Depresive Majore, conform evaluării modificării scorului total MADRS față de nivelul inițial la 24 de ore după prima doză (ziua 2).

În SUI3001 și SUI3002, Spravato plus tratament standard a demonstrat superioritatea statistică din punct de vedere al criteriului principal de evaluare a eficacității, comparativ cu placebo sub formă de spray nazal plus tratament standard (vezi Tabelul 12).

Tabelul 12: Rezultate primare privind eficacitatea pentru modificarea scorului total MADRS la 24 de ore după prima doză (studiile SUI3001 și SUI3002) (ANCOVA BOCF*)

Nr. studiu	Grup de tratament*	Număr de pacienți	Scor mediu la momentul inițial (DS)	Modificare medie de la momentul inițial până la 24 de ore după prima doză (ES)	Diferența mediei LS (ÎI 95%) [§]
Studiu 1 (SUI3001)	Spravato 84 mg + tratament standard	112	41,2 (5,87)	-15,7 (1,05)	-3,7 (-6,41; -0,92) [#] P=0,006

	placebo sub formă de spray nazal + tratament standard	112	41,0 (6,29)	-12,1 (1,03)	–
Studiu 2 (SUI3002)	Spravato 84 mg + tratament standard	114	39,5 (5,19)	-15,9 (1,02)	-3,9 (-6,65; -1,12) [#] P=0,006
	placebo sub formă de spray nazal + tratament standard	113	39,9 (5,76)	-12,0 (1,06)	–
Studii combinate 1 și 2	Spravato 84 mg + tratament standard	226	40,3 (5,60)	-15,8 (0,73)	-3,8 (-5,69; -1,82)
	placebo sub formă de spray nazal + tratament standard	225	40,4 (6,04)	-12,1 (0,73)	–

DS=deviație standard; ES=eroare standard; Media LS=media celor mai mici pătrate; Î=interval de încredere; SOC=tratament standard

* Analiza ANCOVA utilizând Observația inițială continuată: În SUI3001, pentru 2 subiecți (câte 1 din fiecare grup) nu a existat scorul total MADRS din ziua 2 (la 24 de ore după prima doză), iar în SUI3002, pentru 6 subiecți (4 subiecți pe esketamină și 2 subiecți pe placebo) nu a existat scor total MADRS în ziua 2 (la 24 de ore după prima doză). Pentru acești subiecți, s-a presupus că nivelul depresiei a revenit la nivelul inițial (adică nivelul depresiei este același cu cel de la începutul tratamentului), iar scorurile totale MADRS de la momentul inițial au fost continuate în vederea analizei

‡ Esketamină sau placebo cu administrare nazală

§ Diferența (Spravato + tratament standard minus placebo sub formă de spray nazal + tratament standard) mediei celor mai mici pătrate față de momentul inițial

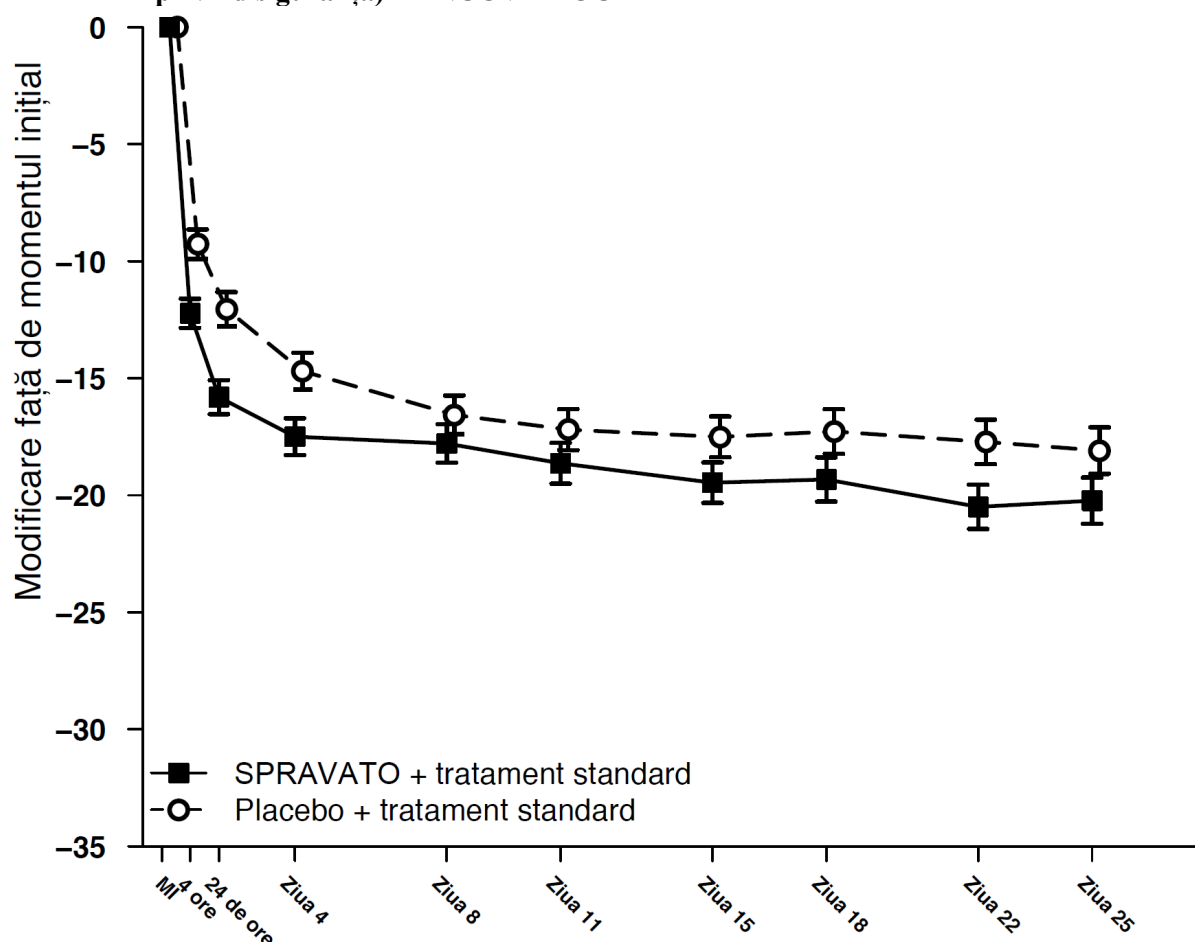
Grupuri care au prezentat o superioritate semnificativă din punct de vedere statistic față de placebo sub formă de spray nazal + tratament standard

Diferențele de tratament (Î 95%) referitoare la modificarea scorului total MADRS față de momentul inițial în ziua 2 (la 24 de ore după prima doză) între esketamină + tratament standard și placebo + tratament standard au fost de -4,70 (-7,16; -2,24) pentru subgrupul de pacienți care au raportat o tentativă anterioară de suicid (N=284) și -2,34 (-5,59; 0,91) pentru subgrupul de pacienți care nu au raportat o tentativă anterioară de suicid (N=166).

Evoluția în timp a răspunsului la tratament

Atât în SUI3001, cât și în SUI3002, diferența între tratamentul cu esketamină și administrarea de placebo a fost observată începând la 4 ore după administrare. Între 4 ore și ziua 25, finalul etapei de tratament, atât în grupul de tratament cu esketamină, cât și în cel cu administrare de placebo au continuat îmbunătățirile; diferența între grupuri s-a menținut, în general, dar nu a părut să crească în timp până în ziua 25. Figura 3 indică evoluția în timp din punct de vedere al criteriului principal de eficacitate referitor la modificarea scorului total MADRS utilizând studiile combinate SUI3001 și SUI3002.

Figura 3: Modificarea mediei celor mai mici pătrate față de momentul inițial a Scorului total MADRS în timp în studiile SUI3001 și SUI3002* (Date combinate, Set de analize privind siguranța) – ANCOVA BOCF



* Notă: În cadrul acestor studii, după prima doză, a fost permisă reducerea o singură dată a dozei până la Spravato 56 mg pentru pacienții care nu au tolerat doza de 84 mg. Aproximativ 16% dintre pacienți au avut o doză de Spravato redusă de la 84 mg la 56 mg de două ori pe săptămână.

Ratele de remisiune

În cadrul studiilor de fază 3, procentajul de pacienți care au ajuns la remisiune (scor total MADRS ≤ 12 în orice moment dat în timpul studiului) a fost mai mare în grupul esketamină + tratament standard decât în grupul placebo + tratament standard, în toate momentele, în timpul fazei de tratament în regim dublu-orb de 4 săptămâni (Tabelul 13).

Tabelul 13: Pacienții cu remisiune a tulburării depresive majore; Etapa de tratament în regim dublu-orb; Set complet de analize privind eficacitatea

	SUI3001		SUI3002		Studii combinate (SUI3001 și SUI3002)	
	Placebo + tratament standard 112	Spravato + tratament standard 112	Placebo + tratament standard 113	Spravato + tratament standard 114	Placebo + tratament standard 225	Spravato + tratament standard 226
Ziua 1, la 4 ore după administrarea primei doze Pacienți cu remisiune a Tulburării Depresive Majore	9 (8,0%)	12 (10,7%)	4 (3,5%)	12 (10,5%)	13 (5,8%)	24 (10,6%)
Ziua 2, la 24 ore după administrarea primei doze Pacienți cu remisiune a Tulburării Depresive Majore	10 (8,9%)	21 (18,8%)	12 (10,6%)	25 (21,9%)	22 (9,8%)	46 (20,4%)
Ziua 25 (anterior administrării dozei) Pacienți cu remisiune a Tulburării Depresive Majore	38 (33,9%)	46 (41,1%)	31 (27,4%)	49 (43,0%)	69 (30,7%)	95 (42,0%)
Ziua 25 (la 4 ore după administrarea dozei) Pacienți cu remisiune a Tulburării Depresive Majore	42 (37,5%)	60 (53,6%)	42 (37,2%)	54 (47,4%)	84 (37,3%)	114 (50,4%)

SOC = tratament standard

Notă: Remisiunea reprezintă un scor total MADRS ≤ 12 . Se consideră că subiecții care nu au îndeplinit acest criteriu sau care au întrerupt tratamentul anterior momentului de evaluare din orice motiv nu sunt în remisiune.

Efectele asupra sinuciderii

Toți pacienții din ambele grupuri de tratament au prezentat o îmbunătățire a severității riscului de sinucidere evaluat cu ajutorul scalei Impresiei Clinice Globale – Severitatea Sinuciderii - revizuită (*Clinical Global Impression – Severity of Suicidality - revised* – CGI-SS-r) evaluată la criteriul de 24 de ore, deși nu a existat o diferență semnificativă din punct de vedere clinic între grupurile de tratament.

Nu a fost stabilită eficacitatea pe termen lung a esketaminei în ceea ce privește prevenirea sinuciderii.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Spravato la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tulburarea depresivă majoră (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Biodisponibilitatea medie absolută a esketaminei 84 mg administrată sub formă de spray nazal este de aproximativ 48%.

Esketamina este absorbită rapid la nivelul mucoasei nazale după administrarea nazală și poate fi măsurată în plasmă în decurs de 7 minute după o doză de 28 mg. Timpul pentru atingerea concentrației

plasmatică maximă (t_{max}) este, în mod normal, de 20 până la 40 de minute după ultima utilizare a spray-ului nazal dintr-o sesiune de tratament (vezi pct. 4.2).

Creșterile dependente de doză ale concentrației plasmatică maxime (C_{max}) și ale ariei de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp (ASC_{∞}) pentru esketamină sub formă de spray nazal au fost determinate pentru dozele de 28 mg, 56 mg și 84 mg.

Profilul farmacocinetic al esketaminei este similar după utilizarea unei doze unice și administrarea repetată a dozelor, fără acumularea în plasmă în cazul în care esketamina este administrată de două ori pe săptămână.

Distribuție

Volumul mediu la starea de echilibru a distribuției pentru esketamina administrată pe cale intravenoasă este de 709 l.

Procentul concentrației totale a esketaminei care se leagă de proteine în plasma umană este în medie situat între 43 și 45%. Gradul în care esketamina se leagă de proteinele din plasmă nu depinde de funcția hepatică sau renală.

Esketamina nu este un substrat al transportatorilor glicoproteinei P (P-gp; proteina 1 rezistentă la medicamente multiple), al proteinei rezistente la cancerul mamar (BCRP) sau al transportorului de anion organic (OATP) 1B1 sau al OATP1B3. Esketamina nu inhibă acești transportori sau proteina de extruziune a medicamentelor multiple sau a toxinelor 1 (MATE1) și MATE2-K sau transportorul de cation organic 2 (OCT2), OAT1 sau OAT3.

Metabolizare

Esketamina este metabolizată extensiv la nivelul ficatului. Calea principală de metabolizare a esketaminei în microzomii din ficatul uman este N-demetilarea pentru formarea noresketaminei. Enzimele din citocromul principal P450 (CYP) responsabil pentru N-demetilarea esketaminei sunt CYP2B6 și CYP3A4. Alte enzime CYP, inclusiv CYP2C19 și CYP2C9, contribuie într-o mult mai mică măsură. Noresketamina este apoi metabolizată pe căile dependente de CYP către alți metaboliți, dintre care unii trec prin procesul de glucuronoconjugare.

Eliminare

Clearance-ul mediu al esketaminei administrate pe cale intravenoasă a fost de aproximativ 89 l/oră. După atingerea C_{max} în urma administrării nazale, scăderea concentrațiilor plasmatică ale esketaminei a fost rapidă în primele câteva ore și apoi graduală. Timpul mediu terminal de înjumătățire după administrarea sub formă de spray nazal a variat în general între 7 și 12 ore.

După administrarea intravenoasă a esketaminei marcate radioactiv, aproximativ 78% și 2% din radioactivitatea administrată a fost recuperată în urină și, respectiv, materii fecale. După administrarea orală a esketaminei marcate radioactiv, aproximativ 86% și 2% din radioactivitatea administrată a fost recuperată în urină și, respectiv, materii fecale. Radioactivitatea recuperată a fost reprezentată în primul rând de metaboliții esketaminei. În cazul administrării pe cale intravenoasă și orală, <1% din doză s-a excretat în urină ca substanță nemodificată.

Liniaritate/non-liniaritate

Expunerea la esketamină a crescut odată cu doza de la 28 mg la 84 mg. Creșterea valorilor pentru C_{max} și ASC a fost mai mică decât cea proporțională cu doza pentru dozele de 28 mg și 56 mg sau 84 mg, dar a fost aproape proporțională cu doza pentru dozele de 56 mg și 84 mg.

Interacțiuni

Efectele altor medicamente asupra esketaminei

Inhibitori ai enzimei hepatice

La subiecții sănătoși, administrarea orală anterioară de ticlopidină, un inhibitor al activității enzimei hepatice CYP2B6 (250 mg de două ori pe zi, timp de 9 zile înainte de și în ziua în care este administrată esketamina) nu a avut niciun efect asupra $C_{\max}$ a esketaminei administrate sub formă de spray nazal. Valoarea ASC_{∞} a esketaminei a fost crescută cu aproximativ 29%. Timpul de înjumătățire terminal al esketaminei nu a fost afectat de tratamentul anterior cu ticlopidină.

Administrarea orală anterioară de claritromicină, un inhibitor al activității enzimei hepatice CYP3A4 (500 mg de două ori pe zi timp de 3 zile înainte de și în ziua în care este administrată esketamina), a crescut valorile medii ale $C_{\max}$ și ASC_{∞} pentru esketamina administrată nazal cu aproximativ 11% și, respectiv 4%. Timpul de înjumătățire terminal al esketaminei nu a fost afectat de tratamentul anterior cu claritromicină.

Inductori ai enzimei hepatice

Tratamentul anterior cu rifampicină, un inductor potent al activității mai multor enzime CYP hepatice precum CYP3A4 și CYP2B6, (600 mg pe zi timp de 5 zile înainte de administrarea esketaminei) a scăzut valorile medii ale $C_{\max}$ și ASC_{∞} ale esketaminei administrate sub formă de spray nazal cu aproximativ 17% și, respectiv, 28%.

Alte medicamente sub formă de spray nazal

La subiecții cu antecedente de rinită alergică și expuși anterior la polenul de iarbă, tratamentul anterior cu oximetazolină administrată sub formă de spray nazal (2 pulverizări cu soluție 0,05% administrate cu o oră înainte de administrarea nazală a esketaminei) a avut efecte minore asupra farmacocineticii esketaminei.

La subiecții sănătoși, tratamentul anterior cu furoat de mometazonă administrat nazal (200 μ g pe zi timp de 2 săptămâni, cu ultima doză de furoat de mometazonă administrată cu o oră înainte de administrarea nazală de esketamină) a avut efecte minore asupra farmacocineticii esketaminei.

Efectele esketaminei asupra altor medicamente

Administrarea nazală a esketaminei 84 mg de două ori pe săptămână timp de 2 săptămâni a redus ASC_{∞} plasmatică medie pentru midazolam utilizat oral (doză unică de 6 mg), un substrat al CYP3A4 hepatic, cu aproximativ 16%.

Administrarea nazală a esketaminei 84 mg de două ori pe săptămână, timp de 2 săptămâni nu a afectat ASC medie pentru bupropion utilizat oral (doză unică de 150 mg), un substrat al CYP2B6 hepatic.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici (cu vârsta de 65 de ani și peste)

Farmacocinetica esketaminei administrată sub formă de spray nazal a fost comparată între subiecții vârstnici dar sănătoși și adulții sănătoși mai tineri. Valorile medii $C_{\max}$ și ASC_{∞} ale esketaminei în cazul utilizării unei doze de 28 mg au fost cu 21%, respectiv cu 18% mai mari la subiecții vârstnici (intervalul de vârstă 65-81 ani), comparativ cu subiecții adulți mai tineri (interval de vârstă 22-50 ani). Valorile medii $C_{\max}$ și ASC_{∞} ale esketaminei în cazul utilizării unei doze de 84 mg au fost cu 67%, respectiv cu 38% mai mari la subiecții vârstnici (intervalul de vârstă 75-88 ani), comparativ cu subiecții adulți mai tineri (interval de vârstă 24-54 ani). Timpul mediu terminal de înjumătățire al esketaminei a fost similar în rândul subiecților vârstnici și adulților mai tineri (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

În ceea ce privește subiecții cu funcție renală normală [clearance-ul creatininei (Cl_{Cr}), 88 până la 140 ml/minut), $C_{\max}$ a esketaminei a fost în medie cu 20 până la 26% mai mare la subiecții cu

insuficiență renală ușoară (Cl_{Cr} , 58-77 ml/minut), moderată (Cl_{Cr} , 30-47 ml/minut) sau severă (Cl_{Cr} , 5-28 ml/minut, care nu efectuează dializă) după administrarea unei doze de esketamină 28 mg sub formă de spray nazal. ASC_{∞} a fost cu 13 până la 36% mai mare la subiecții insuficiență renală ușoară până la severă.

Nu există date clinice despre esketamina administrată sub formă de spray nazal la pacienții care fac dializă.

Insuficiență hepatică

Valorile C_{max} și ASC_{∞} ale esketaminei în cazul utilizării unei doze de 28 mg au fost similare între subiecții cu insuficiență hepatică Child-Pugh Clasa A (ușoară) și cei sănătoși. Valorile C_{max} și ASC_{∞} ale esketaminei au fost cu 8% și, respectiv, 103% mai mari la subiecții cu insuficiență hepatică Child-Pugh Clasa B (moderată), comparativ cu subiecții sănătoși.

Nu există date clinice despre esketamina administrată sub formă de spray nazal la pacienții cu insuficiență hepatică Child-Pugh Clasa C (severă) (vezi pct. 4.2 și pct. 4.4).

Rasă

Farmacocinetica esketaminei sub formă de spray nazal a fost comparată între subiecții asiatici și cei caucazieni. Valorile medii C_{max} și ASC_{∞} ale esketaminei plasmatice în cazul utilizării unei doze unice de esketamină de 56 mg au fost cu aproximativ 14% și, respectiv, 33% mai mari la subiecții chinezi comparativ cu cei caucazieni. În medie, valoarea C_{max} pentru esketamină a fost cu 10% mai mică iar ASC_{∞} cu 17% mai mare la subiecții coreeni, comparativ cu subiecții caucazieni. A fost realizată o analiză farmacocinetică asupra categoriilor de pacienți, care a inclus pacienți japonezi cu depresie rezistentă la tratament comparativ cu subiecți japonezi sănătoși. Pe baza acestei analize, pentru o anumită doză, valorile C_{max} și $ASC_{24 \text{ ore}}$ ale esketaminei plasmatice au fost cu aproximativ 20% mai mari în cazul subiecților japonezi, comparativ cu subiecții non-asiatici. Timpul mediu terminal de înjumătățire al esketaminei în plasmă la subiecții asiatici a variat între 7,1 și 8,9 ore și a fost de 6,8 ore la subiecții caucazieni.

Sex și greutate corporală

Nu au fost observate diferențe semnificative în ceea ce privește farmacocinetica esketaminei sub formă de spray nazal în funcție de sex și greutatea corporală totală (>39 până la 170 kg) pe baza analizei FC populaționale.

Rinită alergică

Farmacocinetica unei doze unice de esketamină 56 mg administrată sub formă de spray nazal a fost similară la subiecții cu rinită alergică care au fost expuși la polenul de iarbă, comparativ cu subiecții sănătoși.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu relevă un risc special pentru om, pe baza studiilor convenționale de evaluare a toxicității după doze repetate, genotoxicității, neurotoxicității, toxicității asupra funcției de reproducere și potențialului carcinogen. Studiile cu ketamină efectuate la animale au evidențiat neurotoxicitate în cursul dezvoltării. Nu poate fi exclus potențialul esketaminei de a produce efecte neurotoxice asupra fătului în curs de dezvoltare (vezi pct. 4.6).

Genotoxicitate

Esketamina nu a fost mutagenă, cu sau fără activare metabolică, în testul Ames. Efectele genotoxice asociate cu esketamina au fost observate într-un test de screening *in vitro* micronucleic, în prezența activării metabolice. Cu toate acestea, esketamina administrată intravenos a fost lipsită de proprietăți genotoxice într-un test *in vivo* micronucleic la șobolan și un test Comet *in vivo* pe celule hepatice de șobolan.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Într-un studiu privind toxicitatea pentru dezvoltarea embriofetală efectuat cu ketamină administrată nazal la șobolan, puiul nu au fost afectat negativ în prezența toxicității materne la doze care au generat o expunere de până la 6 ori mai mare decât expunerea la om, pe baza valorilor ASC. Într-un studiu privind toxicitatea pentru dezvoltarea embriofetală efectuat cu ketamină administrată nazal la iepure, au fost observate malformații scheletice și scădere a greutateii corporale a fătului la doze care generează toxicitate maternă. La iepure, expunerea a fost similară expunerii la om, pe baza valorilor ASC.

Studiile publicate efectuate la animale (inclusiv primare) la doze care determină anestezie ușoară până la moderată demonstrează că utilizarea agenților anestezici în perioada de creștere rapidă a creierului sau de sinaptogeneză conduce la pierdere de celule la nivelul creierului aflat în curs de dezvoltare, fapt ce poate fi asociat cu deficiențe cognitive prelungite. Semnificația clinică a acestor descoperiri non-clinice nu este cunoscută.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid citric monohidrat
Edetat disodic
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă tip I cu opritor din cauciuc clorobutelic. Flaconul din sticlă umplut și blocat cu opritorul este asamblat sub forma unui dispozitiv de spray nazal cu activare manuală. Dispozitivul eliberează două pufuri.

În fiecare cutie, fiecare dispozitiv este ambalat individual într-un blister sigilat.

Ambalaje a câte 1, 2, 3 sau 6 dispozitive de spray nazal și ambalaje multiple care conțin 12 (4 ambalaje de câte 3) sau 24 (8 ambalaje de câte 3) dispozitive de spray nazal.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1410/001 (1 recipient spray)
EU/1/19/1410/002 (2 recipiente spray)
EU/1/19/1410/003 (3 recipiente spray)
EU/1/19/1410/004 (6 recipiente spray)
EU/1/19/1410/005 (24 recipiente spray)
EU/1/19/1410/006 (12 recipiente spray)

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 18 Decembrie 2019
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 22 August 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală specială și restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

• Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului

Înainte de lansarea Spravato în fiecare stat membru (SM), deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să cadă de acord cu Autoritatea națională competentă (ANC) în ceea ce privește conținutul și formatul **materialelor educaționale (ME) și ale programului de acces controlat (PAC)**, inclusiv în legătură cu mijloacele de comunicare, modalitățile de distribuție și orice alte aspecte ale programului.

DAPP se va asigura că în fiecare SM unde este pus pe piață Spravato, este implementat un PAC cu scopul de a preveni/reduce la minimum riscul important identificat constând în abuzul de medicamente.

Spravato este destinat auto-administrării de către pacient sub directă supraveghere a unui profesionist din domeniul sănătății (PDS) și trebuie să fie eliberat către unitățile medicale unde va avea loc administrarea, conform celor stabilite de comun acord la nivelul SM, pe baza cerințelor legale locale

și/sau a sistemelor sanitare locale. Atunci când medicamentul trebuie administrat pacienților în ambulatoriu, acest lucru trebuie efectuat numai într-un mediu în care pacientul este monitorizat în mod corespunzător.

Spravato poate induce sedare tranzitorie, tulburări disociative și de percepție și/sau creștere a tensiunii arteriale. Prin urmare, pacienții trebuie să fie monitorizați de un PDS pe parcursul și după fiecare sesiune de tratament, inclusiv trebuie să fie evaluați pentru a stabili dacă sunt stabili clinic și pregătiți să părăsească unitatea medicală. La pacienții cu afecțiuni cardiovasculare sau respiratorii semnificative clinic sau instabile, Spravato trebuie administrat într-un cadru unde există echipamentul adecvat de resuscitare și profesioniști din domeniul sănătății instruiți în domeniul resuscitării cardiopulmonare.

Următoarele ME trebuie puse la dispoziția PDS (cu înregistrarea confirmării de primire):

- **Ghidul PDS**, care prezintă modul de abordare a riscurilor de stări disociative tranzitorii și tulburări de percepție, abuz de medicamente, perturbări ale stării de conștiență și hipertensiune arterială, trebuie să includă mențiuni adecvate referitoare la siguranța pacientului și să sublinieze următoarele aspecte:
 - Toți pacienții trebuie monitorizați corespunzător după administrarea Spravato până când sunt considerați stabili din punct de vedere clinic și pregătiți să părăsească unitatea medicală;
 - La pacienții cu afecțiuni cardiovasculare sau respiratorii semnificative clinic sau instabile, Spravato trebuie administrat într-un cadru unde există echipamentul adecvat de resuscitare și profesioniști din domeniul sănătății instruiți în domeniul resuscitării cardiopulmonare;
 - Dat fiind riscul potențial de evenimente adverse cardiace, tensiunea arterială a pacientului trebuie monitorizată atent înainte de orice administrare a Spravato.
- „Lista profesionistului din domeniul sănătății” pentru PDS (anexată la Ghidul PDS): obiectivul acestui ME este acela de a ajuta PDS să evalueze dacă pacientul este, după administrarea Spravato, considerat stabil și i se poate permite să părăsească în condiții de siguranță clinica/unitatea unde i-a fost administrat Spravato.

De asemenea, următoarele ME trebuie puse la dispoziția pacienților:

- **Ghidul pacientului** care prezintă modul de abordare a riscurilor de stări disociative tranzitorii și tulburări de percepție, abuz de medicamente, perturbări ale stării de conștiență și hipertensiune arterială. Obiectivul ME este acela de a detalia:
 - Ce reacții adverse sunt așteptate după administrarea Spravato și modul în care acestea pot fi reduse la minimum;
 - Factorii/grupele de risc/semnele de abuz și dependență care trebuie evaluate și monitorizate periodic;
 - Procedura de administrare intranasală a Spravato, inclusiv pregătirea (repaus alimentar timp de 2 ore, neconsumarea de lichide timp de 30 de minute) și monitorizarea pacientului;

Ghidul pacientului are rolul de a crește gradul de conștientizare cu privire la:

- Pașii de urmat pentru administrarea Spravato sub directă supervizare a PDS;

- Monitorizarea tensiunii arteriale înainte și după administrarea dozelor de Spravato;
-
- Cerințele conform cărora PDS trebuie să supravegheze și să țină pacientul sub observație după administrarea dozei până când decide că acesta este stabil și poate părăsi clinica/unitatea unde a fost administrat Spravato;
-
- Influența Spravato asupra capacității pacientului de a conduce vehicule sau a opera utilaje

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE (pentru 1 și 6 dispozitive de spray nazal)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Spravato 28 mg spray nazal soluție
esketamină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI (SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare dispozitiv de spray nazal conține clorhidrat de esketamină, care corespunde la esketamină 28 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: Acid citric monohidrat, edetat disodic, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Spray nazal, soluție

1 dispozitiv de spray nazal
6 dispozitive de spray nazal

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare nazală
A nu se amorsa sau testa înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1410/001 (1 recipient spray)
EU/1/19/1410/004 (6 recipiente spray)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

spravato

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE (pentru 2 și 3 dispozitive de spray nazal)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Spravato 28 mg spray nazal soluție
esketamină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI (SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare dispozitiv de spray nazal conține clorhidrat de esketamină, care corespunde la esketamină 28 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: Acid citric monohidrat, edetat disodic, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Spray nazal, soluție.

2 dispozitive de spray nazal
3 dispozitive de spray nazal

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare nazală
A nu se amorsa sau testa înainte de utilizare.

Ambalaj de 56 mg = 2 dispozitive de spray nazal
Ambalaj de 84 mg = 3 dispozitive de spray nazal

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

spravato

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Spravato 28 mg spray nazal soluție
esketamină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Janssen-Cilag International NV

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA SPRAYULUI NAZAL/DISPOZITIVULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Spravato 28 mg spray nazal soluție
esketamină
administrare nazală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

28 mg

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE (pentru 3 dispozitive de spray nazal) CA AMBALAJ INTERMEDIAR /
COMPONENTĂ A UNUI AMBALAJ MULTIPLU (FĂRĂ BLUE BOX)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Spravato 28 mg spray nazal, soluție
esketamină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI (SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare dispozitiv de spray nazal conține clorhidrat de esketamină, care corespunde la esketamină
28 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: Acid citric monohidrat, edetat disodic, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Spray nazal, soluție

3 dispozitive de spray nazal
Component al unui ambalaj multiplu, nu poate fi comercializat separat

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare nazală
A nu se amorsa sau testa înainte de utilizare.

Ambalaj 84 mg = 3 dispozitive de spray nazal

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

spravato

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE PENTRU AMBALAJE MULTIPLE CONȚINÂND 12 DISPOZITIVE DE SPRAY NAZAL (4 ambalaje a câte 3 dispozitive de spray nazal) sau 24 DE DISPOZITIVE DE SPRAY NAZAL (8 ambalaje a câte 3 dispozitive de spray nazal) INCLUSIV BLUE BOX

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Spravato 28 mg spray nazal, soluție
esketamină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI (SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare dispozitiv de spray nazal conține clorhidrat de esketamină, care corespunde la esketamină 28 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: Acid citric monohidrat, edetat disodic, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Spray nazal, soluție

Ambalaj multiplu: 24 (8 ambalaje a câte 3) dispozitive de spray nazal

Ambalaj multiplu: 12 (4 ambalaje a câte 3) dispozitive de spray nazal

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare nazală

A nu se amorsa sau testa înainte de utilizare.

Ambalaj de 84 mg = 3 dispozitive spray nazal

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1410/005 (8 ambalaje, fiecare conținând 3 recipiente spray)
EU/1/19/1410/006 (4 ambalaje, fiecare conținând 3 recipiente spray)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Spravato 28 mg spray nazal, soluție esketamină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Spravato și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Spravato
3. Cum să utilizați Spravato
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Spravato
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Spravato și pentru ce se utilizează

Ce este Spravato

Spravato conține substanța activă numită esketamină. Acesta aparține unui grup de medicamente numite antidepresive și vă este administrat pentru a trata depresia de care suferiți.

Pentru ce este utilizat Spravato

Spravato este utilizat la adulți pentru a reduce simptomele depresiei, cum ar fi senzație de tristețe, anxietate sau de inutilitate, dificultăți de somn, modificări ale apetitului, pierdere a interesului pentru activitățile preferate, senzație de lentoare. Acesta este administrat împreună cu un alt antidepresiv în cazul în care ați încercat cel puțin alte 2 medicamente antidepresive care nu au ajutat.

Spravato este, de asemenea, utilizat pentru reducerea rapidă a simptomelor de depresie într-o situație în care este nevoie de tratament imediat (cunoscută sub denumirea de urgență psihiatrică).

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Spravato

Nu utilizați Spravato

- dacă sunteți alergic la esketamină, un medicament similar numit ketamină utilizat pentru anestezie sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă ați avut vreodată anumite afecțiuni precum:
 - un anevrism (un loc slăbit pe peretele unui vas de sânge, care se mărește sau se lărgeste)
 - sângerare la nivelul creierului
- dacă ați avut recent un infarct miocardic (atac de cord) (în ultimele 6 săptămâni)
Acest lucru este necesar deoarece Spravato poate provoca o creștere temporară a tensiunii arteriale, care poate conduce la complicații grave ale acestor afecțiuni.

Nu utilizați Spravato dacă oricare dintre cele de mai sus este valabilă pentru dumneavoastră. Discutați cu medicul înainte de a utiliza Spravato, dacă nu sunteți sigur - acesta va decide dacă puteți să utilizați sau nu acest medicament.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Spravato, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă:

- aveți o problemă a inimii, care nu este bine controlată, cum ar fi: flux sanguin scăzut în vasele de sânge ale inimii, însoțit frecvent de dureri la nivelul pieptului (cum ar fi angină), hipertensiune arterială, boală a valvei inimii sau insuficiență cardiacă
- ați avut vreodată probleme cu alimentarea cu sânge a creierului (de exemplu, accident vascular cerebral)
- ați avut vreodată probleme cu abuzul de substanțe - medicamente prescrise sau substanțe ilegale
- ați avut vreodată o boală care se numește psihoză - în care pacientul crede lucruri care nu sunt adevărate (delir) sau vede, simte sau aude lucruri care nu sunt reale (halucinații)
- ați avut vreodată o boală care se numește tulburare bipolară sau simptome de manie (în care pacientul devine hiperactiv sau supraexcitat).
- ați avut vreodată tiroidă hiperactivă, care nu a fost tratată corespunzător (hipertiroidism)
- ați avut vreodată probleme cu plămânii, care v-au cauzat dificultăți la respirație (insuficiență pulmonară), inclusiv boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC)
- apnee în somn și dacă aveți greutatea mai mare decât greutatea ideală
- ați avut vreodată bătăi lente sau rapide ale inimii, care v-au cauzat dificultăți la respirație, palpitații sau disconfort la nivelul pieptului, senzație de amețală sau leșin
- ați avut o rană gravă la cap sau probleme grave care afectează creierul, în special dacă există o presiune crescută în creier
- aveți probleme severe de ficat.

Dacă oricare dintre cele de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră (sau nu sunteți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a utiliza Spravato. Medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să utilizați acest medicament.

Agravarea depresiei

Spuneți-i medicului dumneavoastră sau mergeți imediat la cel mai apropiat spital dacă vă gândiți să vă răniți sau să vă sinucideți, în orice moment.

Dacă sunteți deprimat, poate fi de ajutor să discutați cu o rudă sau un prieten apropiat și să-l întrebați dacă i se pare că depresia dumneavoastră se agravează sau dacă este îngrijorat de comportamentul dumneavoastră. Îl puteți ruga să citească acest prospect.

Tensiunea arterială

Spravato poate crește tensiunea arterială în jur de 1-2 ore după utilizare, așa că tensiunea arterială vă va fi măsurată înainte de a începe să utilizați Spravato și după utilizare.

Dacă tensiunea arterială este crescută înainte de a utiliza acest medicament, medicul dumneavoastră va decide dacă să începeți tratamentul sau să așteptați până când tensiunea arterială scade. Dacă tensiunea arterială crește după utilizarea acestui medicament și rămâne crescută mai mult de câteva ore, este posibil să fie nevoie să faceți mai multe teste.

Acest medicament poate cauza o creștere temporară a tensiunii arteriale după utilizarea unei doze. Tensiunea arterială vă va fi măsurată înainte și după ce utilizați acest medicament. Spuneți imediat personalului medical dacă aveți dureri în piept, dificultăți la respirație, dureri de cap severe, modificări de vedere sau convulsii (crize) după ce utilizați acest medicament.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă, în timp ce utilizați Spravato, observați următoarele:

- dificultăți de atenție, judecată și gândire (vezi și "Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor" și „Reacții adverse posibile”). În timpul și după fiecare utilizare a acestui medicament, medicul dumneavoastră vă va consulta și va decide cât timp vă va monitoriza.
- somnolență (sedare), leșin, amețeli, senzația că vă învârtiți, anxietate sau senzația de detașare de propria persoană, propriile gânduri, sentimente, spațiu și timp (disociere). Spuneți imediat personalului medical dacă simțiți că nu puteți sta treaz sau că veți leșina.

- durere la urinare sau sânge în urină - acestea pot fi simptome de probleme cu vezica urinară. Acestea pot apărea atunci când doze mari dintr-un medicament similar (numit ketamină) sunt utilizate pe o perioadă lungă de timp.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă, în timp ce utilizați Spravato, observați oricare din cele mai sus menționate.

Vârstnici (>65 ani)

Dacă sunteți un pacient vârstnic (>65 ani), veți fi monitorizat cu atenție, deoarece puteți fi expus unui risc crescut de a cădea atunci când începeți să vă deplasați după tratament.

Copii și adolescenți

Nu dați acest medicament copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani. Aceasta deoarece Spravato nu a fost studiat pentru indicația depresie rezistentă la tratament la această grupă de vârstă.

Spravato împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Spravato utilizat împreună cu anumite medicamente poate cauza reacții adverse. Spuneți medicului dumneavoastră în special dacă luați:

- Medicamente utilizate pentru tratarea tulburărilor nervoase sau a durerii severe (de exemplu, benzodiazepine, opioide).
- Stimulente cum sunt cele utilizate pentru afecțiuni precum narcolepsie sau medicamente pentru ADHD (de exemplu, amfetamine, metilfenide, modafinil, armodafinil).
- Medicamente care pot crește tensiunea arterială precum hormoni tiroidieni, medicamente pentru astm bronșic precum derivate de xantină, medicamente pentru sângerări produse în timpul nașterii (ergometrină) și medicamente pentru inimă precum vasopresină.
- Medicamente pentru depresie sau boala Parkinson, cunoscute sub denumirea de inhibitori de monoamină oxidază (IMAO) (de exemplu, tranilcipromină, selegilină, fenelzină).

Spravato împreună cu alimente, băuturi și alcool

Unii pacienți care utilizează Spravato pot prezenta greață sau vărsături. Trebuie să evitați să mâncați timp de 2 ore înainte de tratament și trebuie să nu beți lichide cu 30 de minute înainte de a utiliza acest medicament. Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați medicamente sau băuturi care conțin alcool.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a utiliza acest medicament.

Contracepția

Dacă puteți rămâne gravidă trebuie să utilizați metode contraceptive pe durata tratamentului. Discutați cu medicul dumneavoastră care sunt metodele contraceptive potrivite.

Sarcina

Nu utilizați Spravato dacă sunteți gravidă.

Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Spravato, discutați imediat cu medicul dumneavoastră, pentru a decide dacă opriți tratamentul sau pentru a afla alte opțiuni de tratament.

Alăptarea

Nu utilizați Spravato dacă alăptați. Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă alăptați înainte să utilizați Spravato. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră să opriți alăptarea sau tratamentul cu acest medicament. Medicul dumneavoastră va lua în considerare beneficiile alăptării pentru dumneavoastră și copilul dumneavoastră și beneficiul tratamentului pentru dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Spravato vă poate face să vă simțiți somnolent, amețit și să aveți alte reacții adverse care vă pot afecta temporar abilitatea de a conduce vehicule sau de a utiliza utilaje și de a desfășura activități care necesită atenție deplină. După ce sunteți tratat(ă) cu acest medicament, nu participați la astfel de activități până a doua zi, după un somn odihnitor.

3. Cum să utilizați Spravato

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Veți utiliza sprayul nazal Spravato singur - sub supravegherea medicului dumneavoastră sau a altui profesionist în domeniul sănătății, într-o unitate medicală, precum cabinetul medicului sau o clinică.

Medicul dumneavoastră sau alt profesionist în domeniul sănătății vă va arăta cum să utilizați dispozitivul de spray nazal (vezi și Instrucțiuni de utilizare).

Cât să utilizați

Medicul dumneavoastră va decide dacă aveți nevoie de 1, 2 sau 3 dispozitive de spray nazal și cât de des trebuie să vă prezentați la cabinetul medicului sau la clinică pentru medicament.

- Un dispozitiv de spray nazal permite eliberarea a două pufuri (unul pentru fiecare nară)
- Spravato este utilizat de două ori pe săptămână în primele 4 săptămâni

Dacă tratamentul dumneavoastră este menținut:

- Spravato este utilizat de obicei o dată pe săptămână, pentru următoarele 4 săptămâni
- După aceasta, Spravato este utilizat de obicei fie o dată pe săptămână, fie o dată la 2 săptămâni

În timpul și după fiecare utilizare a acestui medicament, medicul dumneavoastră vă va consulta și va decide cât timp vă va monitoriza.

Sprayuri nazale

Dacă aveți nevoie de medicamente cu steroizi sau decongestionante sub formă de spray nazal, evitați utilizarea lor cu o oră înainte de tratamentul cu Spravato.

Dacă utilizați mai mult Spravato decât trebuie

Veți utiliza acest medicament sub supravegherea medicului dumneavoastră la cabinet sau clinică. Prin urmare, este puțin probabil să utilizați prea mult.

Dacă folosiți prea mult Spravato, probabilitatea de a avea reacții adverse este mai mare (vezi „Reacții adverse posibile”).

Dacă încetați să utilizați Spravato

Pentru ca medicamentul să fie eficient pentru dumneavoastră, este important să vă asigurați că vă prezentați la consultațiile programate.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- senzația de detașare de propria persoană, propriile gânduri, sentimente și de lucrurile din jur

- senzație de amețală
- durere de cap
- senzație de somnolență
- modificare a simțului gustativ
- reducere a senzațiilor sau sensibilității, inclusiv în jurul gurii
- senzație că vă învârtiți („vertij”)
- vărsături
- greață
- creștere a tensiunii arteriale

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)

- stare de anxietate
- senzație de fericire extremă („euforie”)
- stare de confuzie
- senzație de detașare de realitate
- stare de iritabilitate
- vedeți, simțiți, auziți sau mirosiți lucruri care nu sunt reale (halucinații)
- stare de agitație
- senzația că ochii, urechile sau simțul tactil vă înșală într-un fel (ceva nu este ceea ce pare a fi)
- atacuri de panică
- modificări ale percepției asupra timpului
- senzație neobișnuită în gură (cum ar fi pișcături sau furnicături)
- tremurături la nivelul mușchilor
- probleme de gândire
- senzația că vă este foarte somn și nu aveți energie
- dificultăți de vorbire
- dificultăți de concentrare
- vedere încețoșată
- țuit persistent în urechi (tinitus)
- sensibilitate crescută la zgomote sau sunete
- bătăi rapide ale inimii
- tensiune arterială mare
- disconfort nazal
- senzație de gât iritat
- durere de gât
- uscăciune nazală, inclusiv formarea de cruste uscate în nas
- mâncărimi la nivelul nasului
- reducere a percepțiilor sau sensibilității în interiorul gurii
- gură uscată
- transpirație excesivă
- nevoia de a urina frecvent
- dureri la urinare
- nevoia de a urina urgent
- stare anormală
- stare similară celei de beție
- senzație de slăbiciune
- plâns
- senzația de schimbare a temperaturii corpului

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- încetinire a gândirii, vorbirii și mișcărilor fizice
- tulburare emoțională
- senzație de disconfort sau tensiune
- mișcări rapide ale ochilor, pe care nu le puteți controla

- hiperactivitate
- salivă crescută
- transpirații reci
- probleme de mers
- tensiune arterială mică
- ritm lent al bătăilor inimii

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- dificultăți la respirație (deprimare respiratorie)
- convulsii

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Spravato

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și etichetă. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Spravato

Substanța activă este esketamină.

Fiecare dispozitiv de spray nazal conține clorhidrat de esketamină, care corespunde la esketamină 28 mg.

Celelalte componente sunt:

Acid citric monohidrat

Edetat disodic

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

Apă pentru preparate injectabile

Cum arată Spravato și conținutul ambalajului

Spravato este o soluție pentru pulverizare nazală. Acest medicament este o soluție limpede, incoloră, furnizată într-un dispozitiv de spray nazal.

Spravato este disponibil în ambalaje care conțin 1, 2, 3 sau 6 dispozitive de spray nazal și sub formă de ambalaje multiple care conțin 12 (4 pachete a câte 3) sau 24 (8 pachete a câte 3) dispozitive de spray nazal.

Fiecare dispozitiv de spray nazal este ambalat individual într-un blister sigilat.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

Belgia

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
Tel: +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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>

Următoarele informații sunt destinate exclusiv profesioniștilor din domeniul sănătății:

**Instrucțiuni de utilizare
SPRAVATO
(esketamină)
Dispozitiv de spray nazal**



28 mg per dispozitiv

Fiecare dispozitiv de spray nazal permite eliberarea a două pufuri care conțin esketamină 28 mg

Important

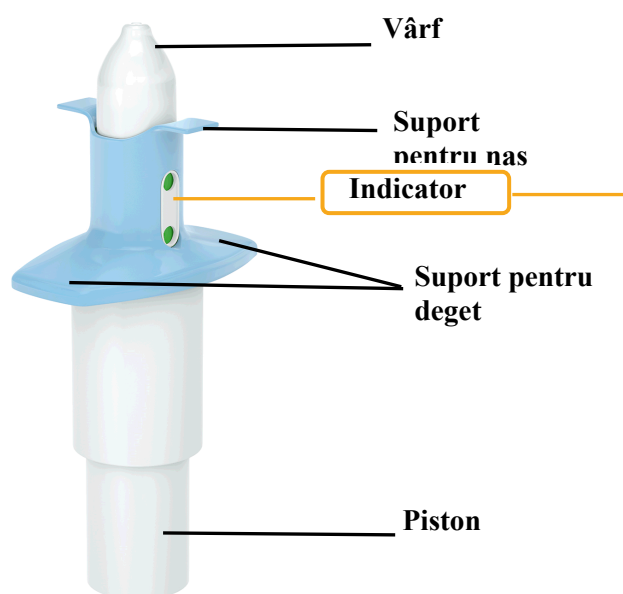
Acest dispozitiv este destinat administrării de către pacient, **sub supravegherea unui profesionist în domeniul sănătății**. Înainte de a instrui și a superviza pacientul, citiți integral aceste instrucțiuni de utilizare.



Aveți nevoie de ajutor?

Pentru alte informații sau dacă doriți să vă comunicați părerea, consultați Prospectul pentru datele de contact ale reprezentanței locale a Deținătorului autorizației de punere pe piață.

Dispozitiv de spray nazal

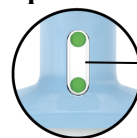


Fiecare dispozitiv de spray nazal permite eliberarea unei cantități de 28 mg de esketamină sub forma a două pufuri.

Indicator

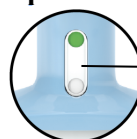
Un dispozitiv conține două pufuri (1 puf pentru fiecare nară)

2 puncte verzi (0 mg eliberate)



Dispozitiv plin

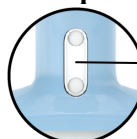
1 punct verde



Un puf eliberat

Niciun punct verde

Două pufuri (28 mg) eliberate



Dispozitiv gol

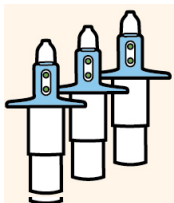
Pasul 1

Pregătirea

Exclusiv înainte de utilizarea primului dispozitiv:



Instruiți pacientul să sufle nasul **numai înainte de utilizarea primului dispozitiv**.



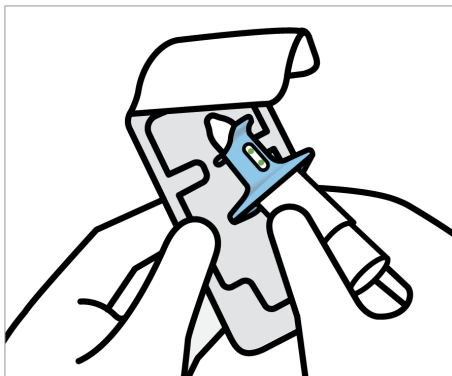
Confirmați numărul de dispozitive necesar.

28 mg = 1 dispozitiv

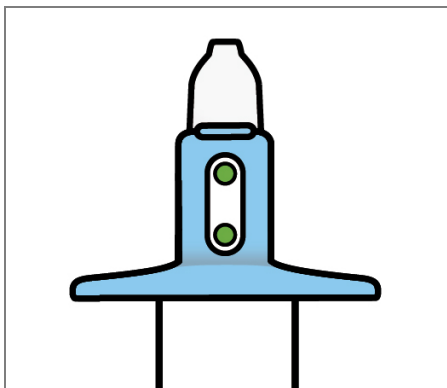
56 mg = 2 dispozitive

84 mg = 3 dispozitive

Pasul 2 Pregătirea dispozitivului

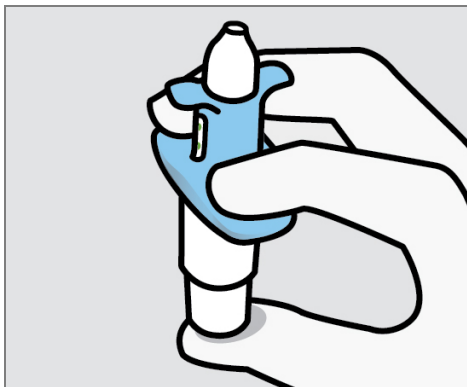


- Verificați data expirării („EXP”). Dacă a expirat, procurați un dispozitiv nou.
- Desfaceți blisterul și scoateți dispozitivul.



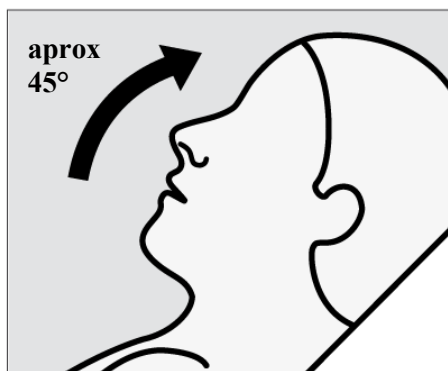
- **Nu amorsați dispozitivul.** Acest lucru ar putea cauza pierderi din medicament.
- Verificați ca indicatorul să arate **2 puncte verzi**. Dacă cele două puncte verzi nu sunt vizibile, aruncați dispozitivul și procurați unul nou.
- Dați dispozitivul pacientului.

Pasul 3 Pregătiți pacientul



Instruiți pacientul:

- Să țină dispozitivul așa cum este ilustrat, susținând ușor pistonul cu degetul mare.
- Să nu apese pistonul.

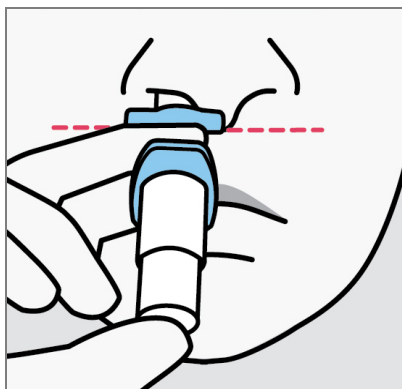


Instruiți pacientul:

- Să încline capul aproximativ la **45 de grade** în timpul administrării, astfel încât medicamentul să ajungă în interiorul nasului.

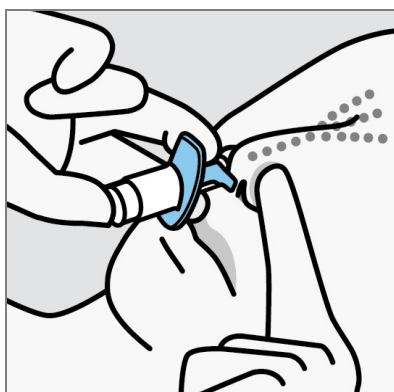
Pasul 4

Pacientul pulverizează o dată în fiecare nară



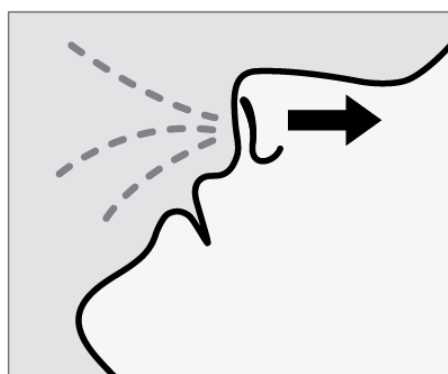
Instruiți pacientul:

- Să introducă vârful drept în **prima nară**.
- Suportul pentru nas **trebuie să atingă pielea dintre nări**.



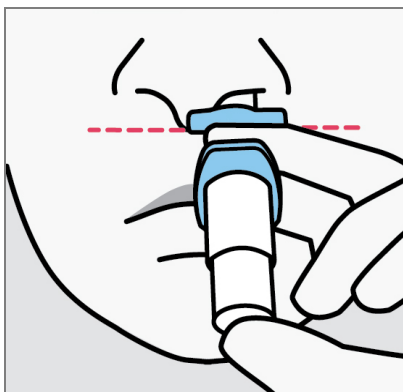
Instruiți pacientul:

- Să închidă cealaltă nară.
- Să **înspire în timp** ce împinge pistonul în sus până când se oprește.



Instruiți pacientul:

- După pulverizare să **inhaleze ușor** pentru a menține medicamentul în nas.

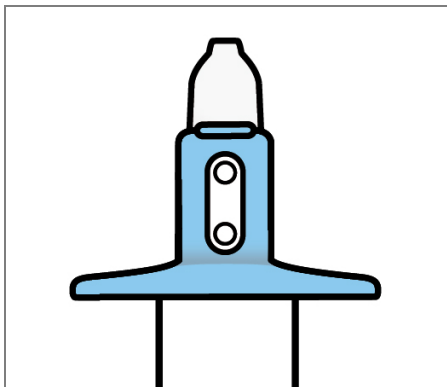


Instruiți pacientul:

- Să schimbe mâna pentru a introduce **vârful în cealaltă nară**.
- Să repete pasul 4 pentru a pulveriza al doilea puf.

Pasul 5

Confirmați administrarea și așteptați



- Luați dispozitivul din mâna pacientului.
- Verificați ca indicatorul să nu arate **niciun punct verde**. Dacă se vede un punct verde, pacientul trebuie să pulverizeze din nou în cealaltă nară.
- Verificați din nou indicatorul pentru a confirma că dispozitivul este gol.



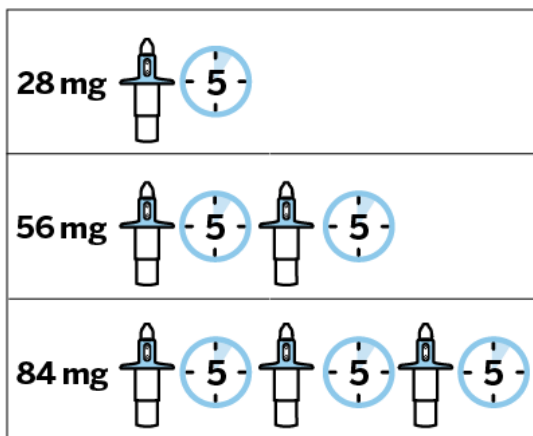
Instruiți pacientul:

- Să aștepte într-o poziție confortabilă (de preferat ușor înclinat) timp de **5 minute după utilizarea fiecărui dispozitiv**
- Dacă se scurge lichid, să tamponeze nasul cu un șervețel.



Să nu își sufle nasul.

Următorul dispozitiv (dacă este necesar)



- Dacă este necesară utilizarea mai multor dispozitive, se **repetă pașii 2-5**.

IMPORTANT: Asigurați-vă că pacientul **așteaptă 5 minute după utilizarea fiecărui dispozitiv**, pentru a lăsa medicamentul să se absoarbă.

Eliminare

Eliminați dispozitivul(le) utilizat(e) în conformitate cu reglementările locale.

Revizuit: {luna AAAA}

ANEXA IV

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru esketamină, concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele:

Luând în considerare datele disponibile privind bradicardia și convulsiile din studii clinice, raportări spontane, inclusiv cazurile cu o relație temporală strânsă, o remisie a reacției adverse la întreruperea tratamentului și reapariția reacției adverse la reluarea tratamentului, și având în vedere un mecanism de acțiune plauzibil, PRAC consideră că o relație cauzală între esketamină (administrare nazală) și bradicardie și convulsii este cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile despre medicament pentru medicamentele care conțin esketamină (administrare nazală) trebuie modificate în consecință.

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru esketamină, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul care conține/medicamentele care conțin esketamină este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață.