

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Spravato 28 mg spray nasale, soluzione.

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

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

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Spray nasale, soluzione.

Soluzione acquosa, trasparente e incolore.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Spravato, in combinazione con un SSRI o un SNRI, è indicato per adulti con disturbo depressivo maggiore resistente al trattamento, che non hanno risposto ad almeno due diversi trattamenti con antidepressivi nel corso dell'attuale episodio depressivo da moderato a grave (vedere paragrafo 5.1).

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

La decisione di prescrivere Spravato deve essere presa da uno psichiatra.

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

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

#### Valutazione prima del trattamento

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

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

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

### Osservazione post somministrazione

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

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

### Posologia

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

<b>Tabella 1: Dosaggio consigliato per Spravato in adulti di età &lt;65 anni</b>	
<b>Fase di induzione</b>	<b>Fase di mantenimento</b>
<b>Settimane 1-4:</b> Dose iniziale per il giorno 1: 56 mg Dosi successive: 56 mg o 84 mg due volte a settimana	<b>Settimane 5-8:</b> 56 mg o 84 mg una volta a settimana  <b>Dalla settimana 9:</b> 56 mg o 84 mg ogni 2 settimane oppure una volta a settimana
L'evidenza del beneficio terapeutico deve essere valutata alla fine della fase di induzione per determinare la necessità di continuare il trattamento.	La necessità di continuare il trattamento deve essere rivalutata periodicamente.

<b>Tabella 2: Dosaggio consigliato per Spravato in adulti di età <math>\geq 65</math> anni</b>	
<b>Fase di induzione</b>	<b>Fase di mantenimento</b>
<b>Settimane 1-4:</b> Dose iniziale per il giorno 1: 28 mg Dosi successive: 28 mg, 56 mg o 84 mg due volte a settimana; tutte le modifiche della dose devono essere eseguite con incrementi di 28 mg	<b>Settimane 5-8:</b> 28 mg, 56 mg o 84 mg una volta a settimana; tutte le modifiche della dose devono essere eseguite con incrementi di 28 mg  <b>Dalla settimana 9:</b> 28 mg, 56 mg o 84 mg ogni 2 settimane oppure una volta a settimana; tutte le modifiche della dose devono essere eseguite con incrementi di 28 mg
L'evidenza del beneficio terapeutico deve essere valutata alla fine della fase di induzione per determinare la necessità di continuare il trattamento.	La necessità di continuare il trattamento deve essere rivalutata periodicamente.

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

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

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

### Corticosteroidi per via nasale o decongestionanti nasali

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

### Sessioni di trattamento saltate

Nel caso in cui fossero saltate una o due sessioni di trattamento, la sessione successiva deve essere programmata nel giorno in cui la stessa era prevista sulla base dell'attuale frequenza di trattamento. Se vengono saltate più di 2 sessioni di trattamento, secondo il parere medico, potrebbe essere clinicamente appropriato un aggiustamento della dose o della frequenza di Spravato.

### Popolazioni speciali

#### *Anziani (età pari o superiore a 65 anni)*

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

#### *Insufficienza epatica*

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

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

#### *Insufficienza renale*

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

#### *Razza*

Per i pazienti di discendenza giapponese, la dose iniziale di Spravato è 28 mg di esketamina (giorno 1, dose iniziale, vedere Tabella 3). Le dosi successive devono essere aumentate con incrementi di 28 mg fino a 56 mg o 84 mg, in base all'efficacia ed alla tollerabilità.

<b>Tabella 3: Dosaggio raccomandato per Spravato negli adulti di origine giapponese</b>	
<b>Fase di induzione</b>	<b>Fase di mantenimento</b>
<b>Settimane 1-4:</b> Dose iniziale per il giorno 1: 28 mg Dosi successive: 28 mg, 56 mg o 84 mg due volte a settimana; tutte le modifiche della dose devono essere eseguite con incrementi di 28 mg	<b>Settimane 5 8:</b> 28 mg, 56 mg o 84 mg una volta a settimana; tutte le modifiche della dose devono essere eseguite con incrementi di 28 mg  <b>Dalla settimana 9:</b> 28 mg, 56 mg o 84 mg ogni 2 settimane oppure una volta a settimana; tutte le modifiche della dose devono essere eseguite con incrementi di 28 mg
L'evidenza del beneficio terapeutico deve essere valutata alla fine della fase di induzione per determinare la necessità di continuare il trattamento.	La necessità di continuare il trattamento deve essere rivalutata periodicamente.

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Spravato nei pazienti pediatrici di età pari o inferiore a 17 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili. Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Spravato in bambini di età inferiore a 7 anni nella depressione maggiore resistente al trattamento.

### Modo di somministrazione

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

#### *Starnuti dopo la somministrazione*

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

#### *Uso della stessa narice per 2 spruzzi consecutivi*

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

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

### **4.3 Controindicazioni**

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

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### Deficit neuropsichiatrici e motori

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

#### Depressione respiratoria

La depressione respiratoria può insorgere a dosi elevate a seguito di una rapida iniezione endovenosa di esketamina o ketamina se usate a scopo anestetico. Nelle sperimentazioni cliniche con spray nasale a base di esketamina (Spravato) non sono stati riscontrati casi di depressione respiratoria; sono stati segnalati casi rari di sedazione profonda. L'uso concomitante di Spravato con depressivi del sistema nervoso centrale (SNC) può aumentare il rischio di sedazione (vedere paragrafo 4.5). È richiesta un'osservazione attenta per l'insorgenza di sedazione e depressione respiratoria.

#### Effetto sulla pressione arteriosa

Spravato può causare aumenti transitori della pressione arteriosa sistolica e/o diastolica che raggiungono il picco circa 40 minuti dopo la somministrazione del prodotto medicinale e si protraggono per circa 1-2 ore (vedere paragrafo 4.8). Un sostanziale aumento della pressione arteriosa potrebbe verificarsi dopo qualsiasi sessione di trattamento. Spravato è controindicato nei pazienti per i quali un aumento della pressione arteriosa o della pressione intracranica rappresenta un rischio serio

(vedere paragrafo 4.3). Prima di prescrivere Spravato, i pazienti con altre condizioni cardiovascolari e cerebrovascolari devono essere attentamente valutati per determinare se i potenziali benefici di Spravato superano i rischi.

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

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

#### Pazienti con patologie cardiovascolari o respiratorie clinicamente significative o instabili

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

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

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

#### Suicidio/Pensieri suicidari o peggioramento clinico

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

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

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

#### Abuso, dipendenza, astinenza da farmaci

Gli individui con un'anamnesi di abuso o dipendenza da farmaci possono essere a maggior rischio di abuso e uso improprio di Spravato. Prima di prescrivere Spravato, deve essere valutato per ciascun paziente il rischio di abuso o uso improprio e i pazienti che ricevono esketamina devono essere

monitorati per lo sviluppo di questi comportamenti o disturbi di abuso o uso improprio, compreso il comportamento di ricerca compulsiva di sostanze, durante la terapia.

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

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

#### Altre popolazioni a rischio

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

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

#### Anziani (età ≥ 65 anni)

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

#### Insufficienza epatica grave

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

Casi di epatotossicità sono stati riportati a seguito dell'uso cronico di ketamina, pertanto non è possibile escludere il potenziale di tale effetto a causa dell'uso a lungo termine di Spravato.

#### Sintomi del tratto urinario

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

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

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

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

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Donne in età fertile

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

### Gravidanza

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

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

### Allattamento

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

### Fertilità

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

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

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

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente osservate nei pazienti con depressione maggiore resistente al trattamento trattati con Spravato sono state capogiro (30%), nausea (27%), dissociazione (26%), cefalea (24%), sonnolenza (18%), vertigine (18%), disgeusia (17%), ipoestesia (11%), e vomito (10%).

### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse segnalate con esketamina sono elencate nella tabella di seguito. Nell'ambito delle classificazioni per sistemi e organi designate, le reazioni avverse sono elencate sotto le voci relative alla frequenza in base alla seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto rara ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse da farmaci		
	Frequenza		
	Molto comuni	Comuni	Non comuni
<b>Disturbi psichiatrici</b>	dissociazione	Euforia, agitazione, ansia, illusione, irritabilità, attacco di panico, percezione del tempo alterata, allucinazione compreso allucinazione visiva, derealizzazione	
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Capogiro, cefalea, disgeusia, sonnolenza, ipoestesia	compromissione mentale, tremore, letargia, disartria, parestesia, sedazione	
<b>Patologie dell'occhio</b>		visione offuscata	
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	vertigine	iperacusia, tinnito	
<b>Patologie cardiache</b>		tachicardia	
<b>Patologie vascolari</b>		ipertensione	
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>		fastidio nasale, secchezza nasale, compreso croste nel naso, prurito nasale	
<b>Patologie gastrointestinali</b>	nausea, vomito	bocca secca, ipoestesia orale	ipersecrezione salivare
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		iperidrosi	
<b>Patologie renali e urinarie</b>		Pollachiuria, disuria, urgenza della minzione	
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		sensazione di anormalità, sensazione di ebbrezza, percezione di alterazione della temperatura corporea	
<b>Esami diagnostici</b>		aumento della pressione arteriosa	

### Descrizione di reazioni avverse selezionate

#### *Dissociazione*

La dissociazione (26%) è stata uno degli effetti psicologici più comuni di esketamina. Altri termini correlati hanno incluso derealizzazione (1,9%), depersonalizzazione (1,7%), illusioni (1,5%) e distorsione del tempo (1,2%). Queste reazioni avverse sono state riportate come transitorie e auto-limitanti e si sono verificate il giorno della somministrazione. La dissociazione è stata riportata come d'intensità grave a un'incidenza inferiore al 4% nei vari studi. I sintomi della dissociazione generalmente si sono risolti entro 1,5 ore dopo la somministrazione della dose e l'intensità tendeva a diminuire nel tempo con trattamenti ripetuti.

#### *Sedazione/Sonnolenza*

Le reazioni avverse di sedazione (9,1%) e sonnolenza (18,0%) sono state di gravità prevalentemente lieve o moderata, si sono verificate nel giorno della somministrazione e si sono risolte spontaneamente il giorno stesso. Gli effetti sedativi solitamente si sono risolti entro 1,5 ore dopo la somministrazione

della dose. La frequenza di sonnolenza era relativamente stabile nel tempo durante il trattamento a lungo termine. Nei casi di sedazione, non sono stati riscontrati sintomi di sofferenza respiratoria e i parametri emodinamici (compresi segni vitali e saturazione di ossigeno) sono rimasti entro i valori normali.

#### *Variazioni nella pressione arteriosa*

Nelle sperimentazioni cliniche, gli incrementi della pressione arteriosa sistolica e diastolica (PAS e PAD) erano pari a circa 7-9 mmHg nella PAS e 4-6 mmHg nella PAD a 40 minuti post-dose e 2-5 mmHg nella PAS e 1-3 mmHg nella PAD a 1,5 ore post-dose nei pazienti trattati con Spravato più antidepressivi per via orale (vedere paragrafo 4.4). Nei pazienti trattati con esketamina più un antidepressivo orale, la frequenza degli innalzamenti della pressione arteriosa significativamente anomali era compresa tra l'8% (<65 anni) e il 17% (≥65 anni) per la PAS (aumento ≥40 mmHg) e tra il 13% (<65 anni) e il 14% (≥65 anni) per la PAD (aumento ≥25 mmHg). L'incidenza di innalzamento della PAS (≥180 mmHg) è stato del 3% e quello della PAD (≥110 mmHg) del 4%.

#### *Deficit cognitivi e della memoria*

Casi di compromissione cognitiva e della memoria sono stati segnalati con l'uso a lungo termine o l'abuso di ketamina. Questi effetti non sono aumentati nel tempo e sono risultati reversibili dopo l'interruzione di ketamina. Nelle sperimentazioni cliniche a lungo termine, l'effetto di esketamina spray nasale sulla funzione cognitiva è stato valutato nel tempo e le prestazioni sono rimaste stabili.

#### *Sintomi a livello del tratto urinario*

Casi di cistite interstiziale sono stati segnalati con l'uso giornaliero e a lungo termine di ketamina ad alte dosi. Negli studi clinici con esketamina, non sono stati riscontrati casi di cistite interstiziale; tuttavia, nei pazienti trattati con esketamina è stata osservata una maggiore incidenza di sintomi a livello del tratto urinario inferiore (pollachiuria, disuria, urgenza urinaria, nicturia e cistite) rispetto ai pazienti trattati con placebo.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

## **4.9 Sovradosaggio**

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

#### Sintomi

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

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

## Gestione

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

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

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

#### Meccanismo d'azione

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

#### Effetti farmacodinamici

##### Potenziale di abuso

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

#### Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di Spravato spray nasale sono state valutate in cinque studi clinici di fase 3 in pazienti adulti (da 18 a 86 anni di età) con depressione maggiore resistente al trattamento (TRD) che hanno soddisfatto i criteri DSM-5 per il disturbo depressivo maggiore e che non abbiano risposto al trattamento con almeno due antidepressivi (AD) orali, con dose e durata adeguate, nel corso dell'attuale episodio depressivo maggiore. Sono stati arruolati 1.833 pazienti adulti, 1.601 dei quali sono stati esposti a Spravato.

#### Studi a breve termine nella depressione resistente al trattamento

Spravato è stato valutato in tre studi di fase 3 a breve termine (4 settimane), randomizzati, in doppio cieco, con controllo attivo, condotti in pazienti con TRD. Gli studi TRANSFORM-1 (TRD3001) e TRANSFORM-2 (TRD3002) sono stati condotti in adulti (età da 18 a <65 anni), mentre lo studio TRANSFORM-3 (TRD3005) è stato condotto in adulti di età  $\geq 65$  anni. I pazienti negli studi TRD3001 e TRD3002 hanno iniziato il trattamento con Spravato 56 mg più un AD orale giornaliero iniziato *ex novo* o un AD orale giornaliero iniziato *ex novo* più placebo spray nasale il giorno 1. Le dosi di Spravato sono state quindi mantenute a 56 mg o titolate a 84 mg o al corrispondente placebo spray nasale somministrate due volte a settimana durante una fase di induzione in doppio cieco di 4 settimane. Le dosi di Spravato da 56 mg o 84 mg erano fisse nello studio TRD3001 e flessibili nello studio TRD3002. Nello studio TRD3005, i pazienti (età  $\geq 65$  anni) hanno iniziato il trattamento con

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

Le caratteristiche demografiche e della malattia al basale dei pazienti inclusi negli studi TRD3002, TRD3001 e TRD3005 sono presentate nella Tabella 4.

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

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

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

Nello studio TRD3005, al giorno 28, il 64% dei pazienti randomizzati a Spravato era in terapia con una dose di 84 mg, il 25% con una dose di 56 mg e il 10% con una dose di 28 mg. Nello studio TRD3005, è stato osservato un effetto terapeutico clinicamente significativo ma non statisticamente significativo nella variazione dei punteggi MADRS totali rispetto al basale alla fine della fase di

induzione di 4 settimane a favore di Spravato più AD orale iniziato *ex novo* rispetto a un AD orale iniziato *ex novo* (SNRI: duloxetina, venlafaxina a rilascio prolungato; SSRI: escitalopram, sertralina) più placebo spray nasale (Tabella 5). Le analisi di sottogruppo suggeriscono un'efficacia limitata nella popolazione di età superiore a 75 anni.

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

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

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

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

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

<sup>‡</sup> Gruppo di trattamento che a livello statistico era significativamente superiore rispetto ad AD orale + placebo spray nasale

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

### Percentuali di risposta e di remissione

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

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

<b>Tabella 6: Percentuali di risposta e di remissione nelle sperimentazioni cliniche di 4 settimane in base ai dati relativi alla BOCF</b>								
<b>Studio n.</b>	<b>Gruppo di trattamento<sup>§</sup></b>	<b>Numero di pazienti (%)</b>						
		<b>Frequenza di risposta<sup>†</sup></b>						<b>Frequenza di remissione<sup>‡</sup></b>
		<b>24 ore</b>	<b>Settimana a 1</b>	<b>Settimana a 2</b>	<b>Settimana a 3</b>	<b>Settimana a 4</b>	<b>Settimana 4</b>	
TRD3001	Spravato 56 mg + AD orale	20 (17,4%)	21 (18,3%)	29 (25,2%)	52 (45,2%)	61 (53,0%)	40 (34,8%)	
	Spravato 84 mg + AD orale	17 (14,9%) <sup>#</sup>	16 (14,0%)	25 (21,9%)	33 (28,9%)	52 (45,6%)	38 (33,3%)	
	AD orale + placebo spray nasale	8 (7,1%)	5 (4,4%)	15 (13,3%)	25 (22,1%)	42 (37,2%)	33 (29,2%)	
TRD3002	Spravato 56 mg o 84 mg + AD orale	18 (15,8%)	15 (13,2%)	29 (25,4%)	54 (47,4%)	70 (61,4%)	53 (46,5%)	
	AD orale + placebo spray nasale	11 (10,1%)	13 (11,9%)	23 (21,1%)	35 (32,1%)	52 (47,7%)	31 (28,4%)	
TRD3005 (≥65 anni)	Spravato 28 mg, 56 mg o 84 mg + AD orale	ND	4 (5,6%)	4 (5,6%)	9 (12,5%)	17 (23,6%)	11 (15,3%)	
	AD orale + placebo spray nasale	ND	3 (4,6%)	8 (12,3%)	8 (12,3%)	8 (12,3%)	4 (6,2%)	

AD = antidepressivo; ND = non disponibile

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

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

<sup>‡</sup> La remissione era definita come un punteggio MADRS totale  $\leq 12$

<sup>#</sup> La prima dose è stata Spravato 56 mg + AD orale

## Studi a lungo termine sulla depressione resistente al trattamento

### Studio di prevenzione delle ricadute

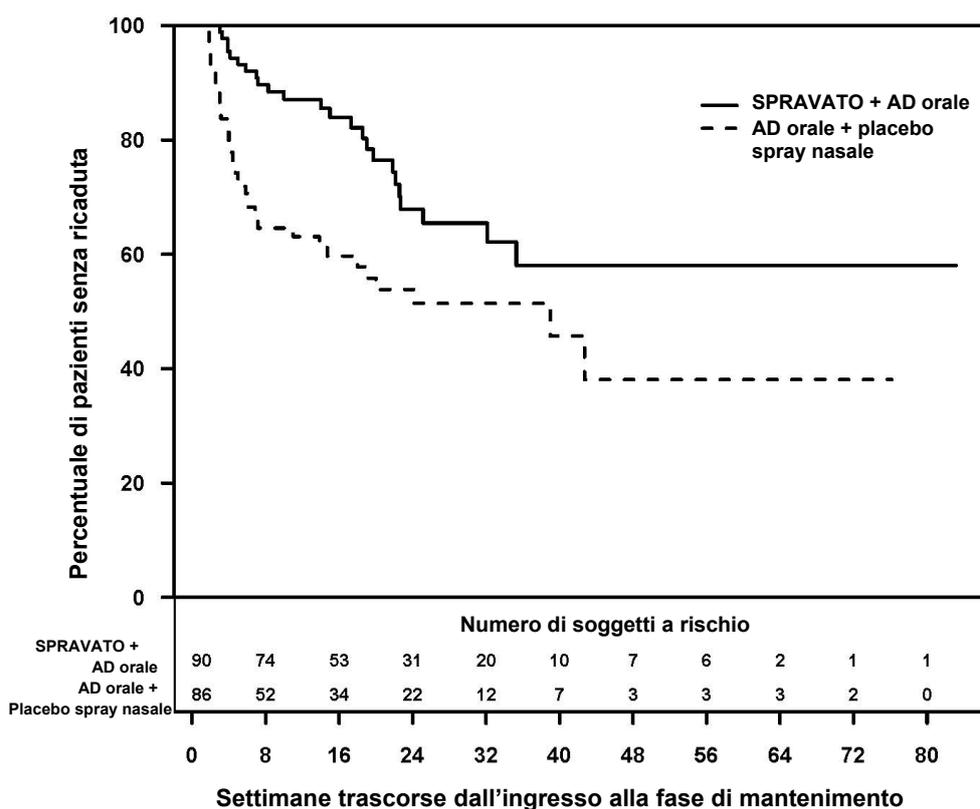
Il mantenimento dell'efficacia antidepressiva è stato dimostrato in uno studio di prevenzione delle ricadute. SUSTAIN-1 (TRD3003) era uno studio a lungo termine randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, con controllo attivo, multicentrico, di prevenzione delle ricadute. La misura di esito primaria, ovvero la prevenzione della ricaduta depressiva, è stata misurata come tempo intercorso fino alla ricaduta. Complessivamente, sono stati arruolati un totale di 705 pazienti: 437 arruolati direttamente, 150 trasferiti dallo studio TRD3001 e 118 trasferiti dallo studio TRD3002. I pazienti arruolati direttamente sono stati trattati con Spravato (56 mg o 84 mg due volte a settimana) più AD orale in una fase di induzione in aperto di 4 settimane. Alla fine della fase di induzione in aperto, il 52% dei pazienti era in remissione (punteggio MADRS totale  $\leq 12$ ) e il 66% era costituito da pazienti rispondenti (miglioramento  $\geq 50\%$  del punteggio MADRS totale). I pazienti rispondenti (455) hanno continuato a ricevere il trattamento con Spravato più AD orale in una fase di ottimizzazione della durata di 12 settimane. Dopo la fase di induzione, i pazienti hanno ricevuto Spravato una volta a settimana per 4 settimane e, a partire dalla settimana 8, è stato impiegato un algoritmo (in base al punteggio MADRS) per determinare la frequenza di somministrazione; i pazienti in remissione (ovvero, punteggio MADRS totale  $\leq 12$ ) hanno ricevuto il trattamento a settimane alterne; tuttavia, se il punteggio MADRS totale aumentava fino a  $>12$ , la frequenza veniva aumentata a una somministrazione settimanale per le successive 4 settimane con l'obiettivo di mantenere il paziente

alla frequenza di somministrazione più bassa per mantenere la risposta/remissione. Alla fine delle 16 settimane del periodo di trattamento, i pazienti in remissione stabile (n = 176) o risposta stabile (n = 121) sono stati randomizzati a continuare il trattamento con Spravato o interromperlo e passare al placebo spray nasale. La remissione stabile era definita come un punteggio MADRS totale  $\leq 12$  in almeno 3 delle 4 settimane della fase di ottimizzazione e la risposta stabile era definita come una riduzione  $\geq 50\%$  del punteggio MADRS totale rispetto al basale per le ultime 2 settimane della fase di ottimizzazione, ma in assenza di remissione stabile.

### Remissione stabile

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

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

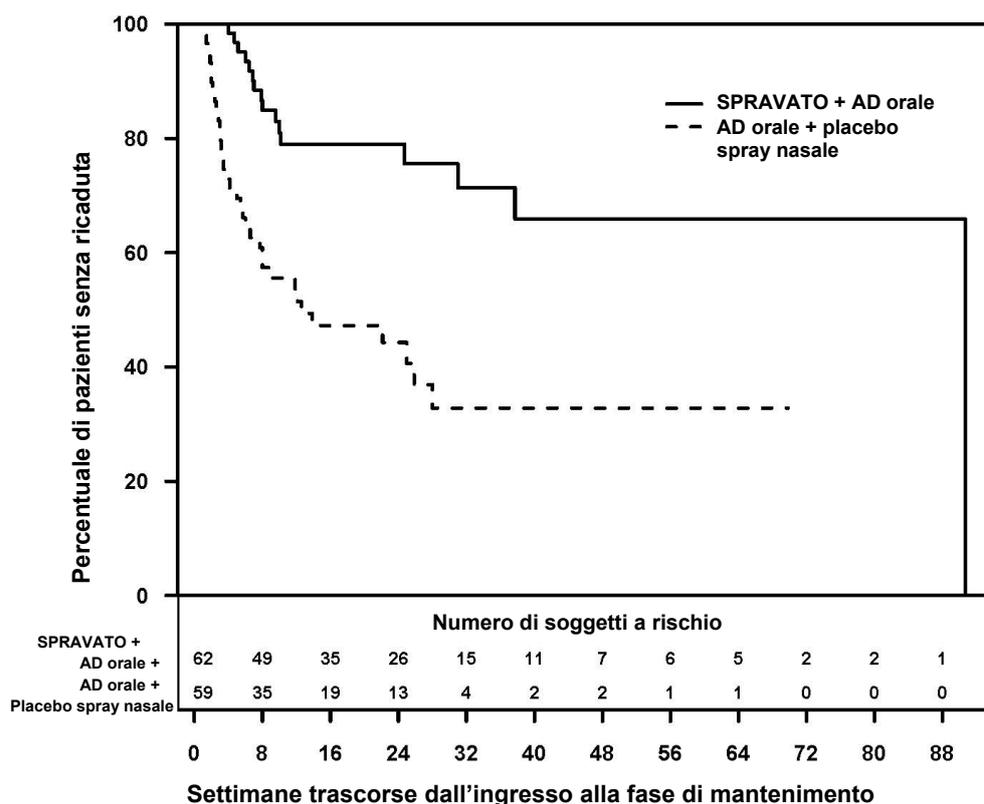


Per i pazienti in remissione stabile, la frequenza di ricadute basata sulle stime di Kaplan-Meier durante il periodo di follow-up in doppio cieco di 12 e 24 settimane era 13% e 32% per Spravato e 37% e 46% per placebo spray nasale, rispettivamente.

## Risposta stabile

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

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



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

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

### Freuenza di somministrazione

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

<b>Tabella 7: Frequenza di somministrazione utilizzata per la maggior parte del tempo durante la fase di mantenimento (studio TRD3003)</b>				
	<b>Remissione stabile</b>		<b>Soggetti con risposta stabile</b>	
	<b>Spravato + AD orale (N = 90)</b>	<b>AD orale + placebo spray nasale (N = 86)</b>	<b>Spravato + AD orale (N = 62)</b>	<b>AD orale + placebo spray nasale (N = 59)</b>
<b>Frequenza di somministrazione più usata</b>				
Una volta a settimana	21 (23,3%)	27 (31,4%)	34 (54,8%)	36 (61,0%)
Ogni due settimane	62 (68,9%)	48 (55,8%)	21 (33,9%)	19 (32,2%)
Una volta a settimana o ogni due settimane	7 (7,8%)	11 (12,8%)	7 (11,3%)	4 (6,8%)

### Popolazione pediatrica

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

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

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

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

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

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

### Distribuzione

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

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

Esketamina non è un substrato dei trasportatori glicoproteina-P (P-gp; proteina di resistenza multifarmaco 1), proteina di resistenza del carcinoma mammario (BCRP) o trasportatore di anioni

organici (OATP) 1B1 o OATP1B3. Esketamina non inibisce questi trasportatori né le proteine di estrusione multifarmaco e di tossine 1 (MATE1) e MATE2-K, o il trasportatore di cationi organici 2 (OCT2), OAT1 o OAT3.

### Biotrasformazione

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

### Eliminazione

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

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

### Linearità/Non linearità

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

### Interazioni

#### *Effetto di altri medicinali su esketamina*

##### *Inibitori degli enzimi epatici*

Il pretrattamento di soggetti sani con ticlopidina orale, un inibitore dell'attività dell'enzima epatico CYP2B6 (250 mg due volte al giorno per 9 giorni prima di e il giorno della somministrazione di esketamina) non ha avuto alcun effetto sulla  $C_{max}$  di esketamina somministrata come spray nasale. L' $AUC_{\infty}$  di esketamina è aumentata di circa il 29%. L'emivita terminale di esketamina non è stata influenzata dal pretrattamento con ticlopidina.

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

##### *Induttori degli enzimi epatici*

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

### Altri prodotti spray nasali

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

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

### Effetto di esketamina su altri medicinali

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

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

### Popolazioni speciali

#### Anziani (età pari o superiore a 65 anni)

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

#### Insufficienza renale

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

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

#### Insufficienza epatica

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

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

#### Razza

La farmacocinetica di esketamina spray nasale è stata confrontata tra soggetti asiatici e soggetti caucasici sani. I valori plasmatici medi della  $C_{max}$  e dell' $AUC_{\infty}$  di esketamina prodotti da un'unica dose di esketamina da 56 mg erano di circa il 14% e il 33% più alti, rispettivamente, nei soggetti cinesi rispetto ai caucasici. Entrambi i parametri erano di circa il 40% più alti nei soggetti giapponesi rispetto a quelli caucasici. In media, la  $C_{max}$  di esketamina era del 10% più bassa e l' $AUC_{\infty}$  del 17% più alta

nei soggetti coreani rispetto a soggetti caucasici. L'emivita terminale media di esketamina nel plasma di soggetti asiatici variava da 7,1 a 8,9 ore ed era pari a 6,8 ore nei soggetti caucasici.

#### Sesso e peso corporeo

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

#### Rinite allergica

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

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

#### Genotossicità

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

#### Tossicità riproduttiva

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

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

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

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

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

Confezioni da 1, 2, 3 o 6 dispositivi per spray nasale.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

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

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

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

EU/1/19/1410/001 (1 contenitore spray)  
EU/1/19/1410/002 (2 contenitori spray)  
EU/1/19/1410/003 (3 contenitori spray)  
EU/1/19/1410/004 (6 contenitori spray)

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione:

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

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

## **ALLEGATO II**

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

## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgio

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

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

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

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

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

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

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

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

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

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

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

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

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

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

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

Il seguente ME deve essere fornito ai pazienti:

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

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

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

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**SCATOLA (per 1 e 6 dispositivi per spray nasale)**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Spravato 28 mg spray nasale, soluzione  
esketamina

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

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

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

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

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Spray nasale, soluzione

1 dispositivo spray nasale

6 dispositivi spray nasale

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

### **8. DATA DI SCADENZA**

EXP

### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

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

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

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

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

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

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

spravato

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**SCATOLA (per 2 e 3 dispositivi per spray nasale)**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Spravato 28 mg spray nasale, soluzione  
esketamina

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

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

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

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

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Spray nasale, soluzione

2 dispositivi spray nasale

3 dispositivi spray nasale

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso nasale.

Non caricare o testare prima dell'uso.

Confezione da 56 mg = 2 dispositivi spray nasale

Confezione da 84 mg = 3 dispositivi spray nasale

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

### **8. DATA DI SCADENZA**

EXP

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

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

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

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

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

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

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

spravato

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Spravato 28 mg spray nasale, soluzione  
esketamina

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

Janssen-Cilag International NV

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

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

**ETICHETTA DISPOSITIVO/SPRAY NASALE**

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

Spravato 28 mg spray nasale, soluzione  
esketamina  
uso nasale

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

28 mg

**6. ALTRO**

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

### Spravato 28 mg spray nasale, soluzione esketamina

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

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

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

#### **Contenuto di questo foglio:**

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

#### **1. Cos'è Spravato e a cosa serve**

##### **Cos'è Spravato**

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

##### **A cosa serve Spravato**

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

#### **2. Cosa deve sapere prima di usare Spravato**

##### **Non usi Spravato**

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

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

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

## **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico prima di usare Spravato se:

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

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

## **Peggioramento della depressione**

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

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

## **Pressione sanguigna**

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

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

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

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

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

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

### **Anziani (> 65 anni)**

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

### **Bambini e adolescenti**

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

### **Altri medicinali e Spravato**

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

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

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

### **Gravidanza e allattamento**

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

### **Contracezione**

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

### **Gravidanza**

Non usi Spravato se è incinta.

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

### **Allattamento**

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

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

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

### 3. Come usare Spravato

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

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

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

#### Quanto assumerne

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

- Un dispositivo spray nasale eroga due spruzzi (uno per ciascuna narice).
- In genere, Spravato va utilizzato due volte a settimana per le prime 4 settimane
- Dopo le prime 4 settimane, Spravato viene solitamente utilizzato una volta a settimana
- In seguito, Spravato viene solitamente utilizzato una volta a settimana o una volta ogni 2 settimane.

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

#### Cibo e bevande

Alcuni pazienti che usano Spravato potrebbero manifestare nausea o vomito. Deve evitare di mangiare 2 ore prima del trattamento e non bere liquidi per 30 minuti prima di usare questo medicinale.

#### Spray nasale/i

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

#### Se usa più Spravato di quanto deve

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

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

#### Se interrompe il trattamento con Spravato

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

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

### 4. Possibili effetti indesiderati

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

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

#### Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

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

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

**Comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 10)

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

**Non comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- aumento della salivazione.

**Segnalazione degli effetti indesiderati**

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

**5. Come conservare Spravato**

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

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione di conservazione particolare.

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

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Spravato**

Il principio attivo è esketamina.

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

Gli altri componenti sono:

Acido citrico monoidrato

Edetato disodico

Idrossido di sodio (per l'aggiustamento del pH)

Acqua per preparazioni iniettabili

### **Descrizione dell'aspetto di Spravato e contenuto della confezione**

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

Spravato è disponibile in confezioni contenenti 1, 2, 3 o 6 dispositivi spray nasale.

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgio

### **Produttore**

Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgio

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

#### **België/Belgique/Belgien**

Janssen-Cilag NV

Tel/Tél: +32 14 64 94 11

janssen@jacbe.jnj.com

#### **Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"

Tel: +370 5 278 68 88

lt@its.jnj.com

#### **България**

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД

Тел.: +359 2 489 94 00

jjsafety@its.jnj.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Janssen-Cilag NV

Tél/Tel: +32 14 64 94 11

janssen@jacbe.jnj.com

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

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

**Deutschland**  
Janssen-Cilag GmbH  
Tel: +49 2137 955 955  
jancil@its.jnj.com

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

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

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

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

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

**Ireland**  
Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +353 1 800 709 122

**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](mailto:janssenita@its.jnj.com)

**Magyarország**  
Janssen-Cilag Kft.  
Tel.: +36 1 884 2858

**Malta**  
AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

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

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

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

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

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

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

**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

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom**

Janssen-Cilag Ltd.  
Tel: +44 1 494 567 444

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA} O {mese AAAA}.**

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

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

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



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

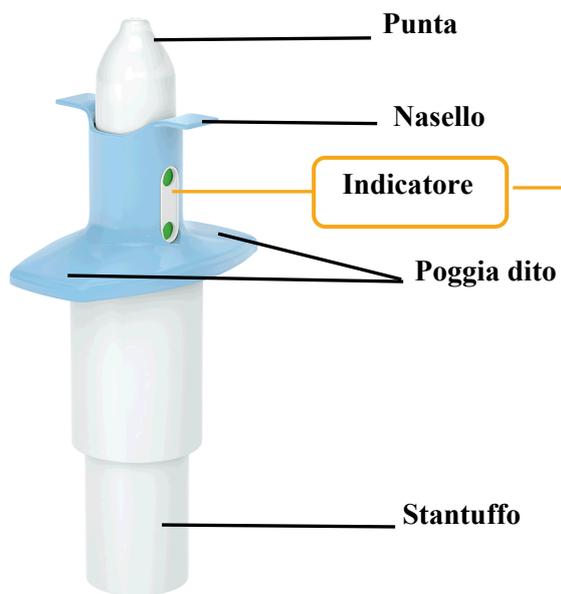
**Importante**

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

 **Ha bisogno di aiuto?**

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

## Dispositivo spray nasale

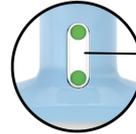


Ogni dispositivo spray nasale rilascia 28 mg di esketamina sotto forma di 2 spruzzi.

### Indicatore

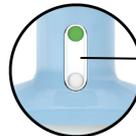
Un dispositivo contiene 2 spruzzi  
(1 spruzzo per ciascuna narice)

2 pallini verdi (0 mg erogati)



Dispositivo pieno

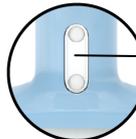
1 pallino verde



Uno spruzzo erogato

Nessun pallino verde

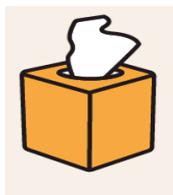
Due spruzzi (28 mg) erogati



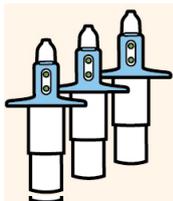
Dispositivo vuoto

## Passo 1 Preparazione

Solo prima del primo dispositivo:



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



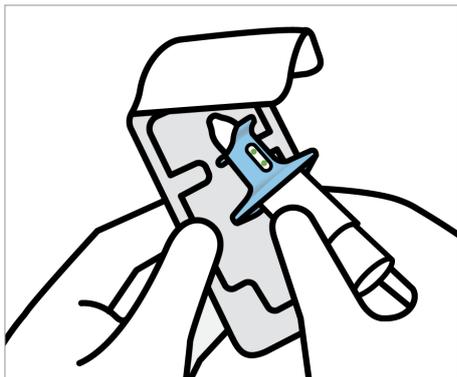
Confermare il numero di dispositivi necessari.

**28 mg = 1 dispositivo**

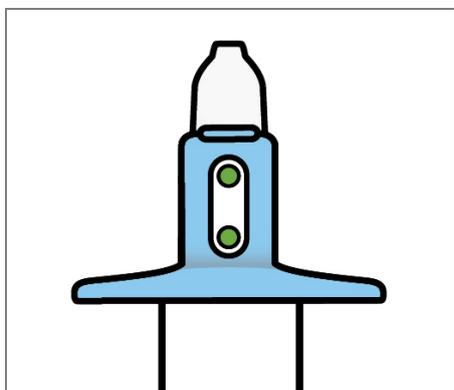
**56 mg = 2 dispositivi**

**84 mg = 3 dispositivi**

## Passo 2 ▶ Preparare il dispositivo

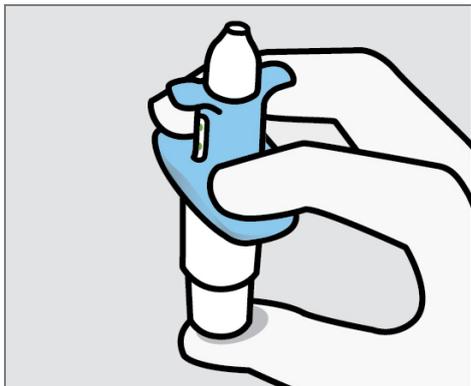


- Controllare la data di scadenza (“Scad.”). Se scaduto, procurarsi un nuovo dispositivo.
- Staccare il blister e rimuovere il dispositivo.



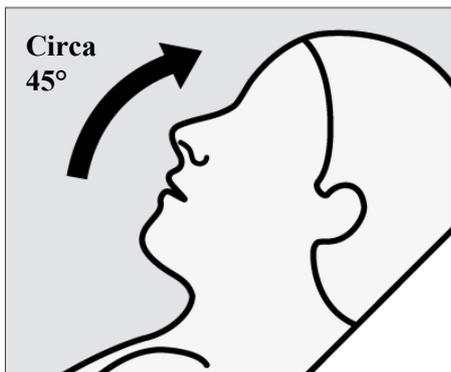
- **Non caricare il dispositivo.** Questo comporterà la perdita di medicinale.
- Controllare che l'indicatore mostri 2 **pallini verdi**. In caso contrario, smaltire il dispositivo e procurarsene uno nuovo.
- Consegnare il dispositivo al paziente.

### Passo 3 ▶ Preparare il paziente



**Chiedere al paziente di:**

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

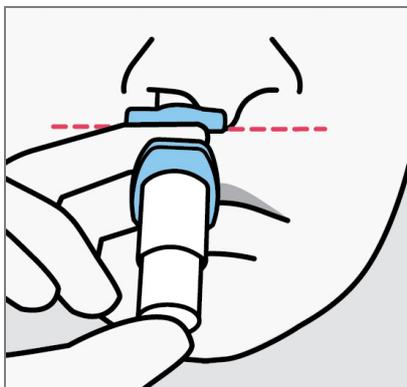


**Chiedere al paziente di:**

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

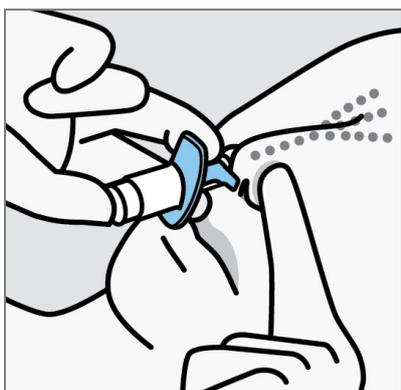
## Passo 4

**Il paziente eroga un unico spruzzo in ciascuna narice**



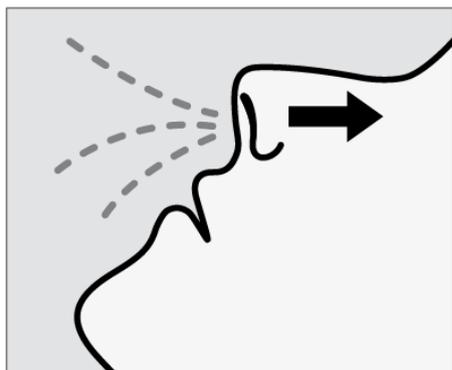
**Chiedere al paziente di:**

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



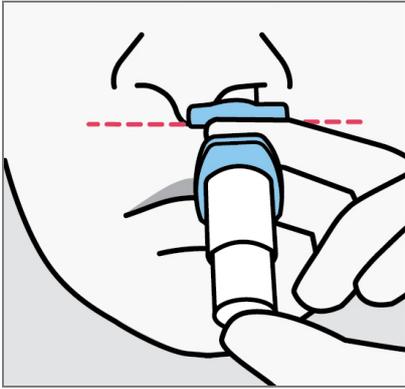
**Chiedere al paziente di:**

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



**Chiedere al paziente di:**

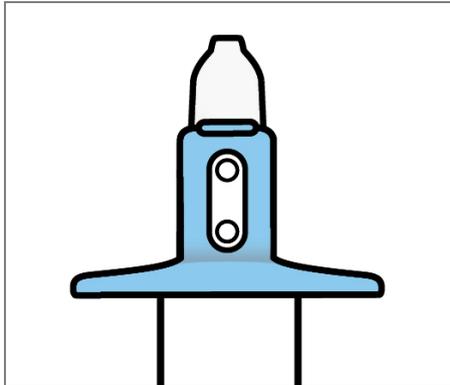
- **Tirare leggermente su con il naso** dopo aver spruzzato il medicinale per mantenerlo all'interno del naso.



**Chiedere al paziente di:**

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

## Passo 5 Confermare l'erogazione e riposare



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



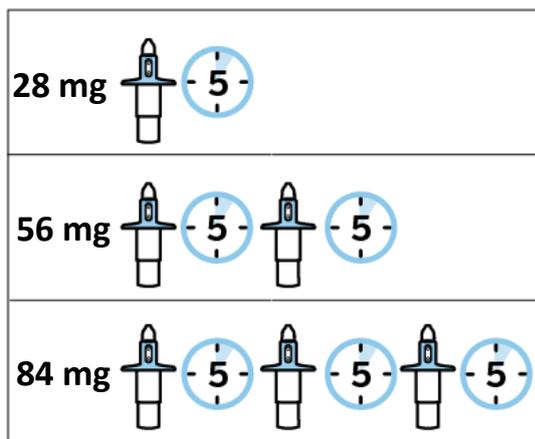
### Chiedere al paziente di:

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



**Non** soffiarsi il naso.

## Dispositivo successivo (se richiesto)



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

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

### Smaltimento

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

Data di revisione: {mese AAAA}