

**ALLEGATO I**  
**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ 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.

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

Vedere paragrafo 5.1 per la descrizione delle popolazioni studiate.

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

La decisione di prescrivere 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

##### *Disturbo depressivo maggiore resistente al trattamento*

Le raccomandazioni sulla dose di Spravato per il disturbo depressivo maggiore resistente al trattamento 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 con disturbo depressivo maggiore resistente al trattamento</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 con disturbo depressivo maggiore resistente al trattamento</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.

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

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

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

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

Poiché alcuni pazienti possono manifestare nausea e vomito dopo la somministrazione 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*

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

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

Popolazioni speciali

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

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

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

*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.

### *Pazienti giapponesi e cinesi con disturbo depressivo maggiore resistente al trattamento*

L'efficacia di Spravato nei pazienti giapponesi e cinesi è stata studiata, ma non dimostrata (vedere paragrafo 5.1).

### *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.

### 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**

- Impersensibilità 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**

### Suicidio/Pensieri suicidari o peggioramento clinico

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

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

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

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

#### Deficit neuropsichiatrici e motori

È stato riportato durante le sperimentazioni cliniche che 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). Durante l'uso post-marketing, sono stati osservati rari casi di depressione respiratoria. La maggior parte di questi casi è stata segnalata con l'uso concomitante di depressori del SNC o in pazienti con comorbidità quali obesità, ansia, malattie cardiovascolari e respiratorie. Questi eventi erano di natura transitoria e si sono risolti dopo stimolazione verbale/tattile o dopo ossigeno supplementare. È 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  $\geq 35$ );
- Pazienti con bradi- o tachiaritmie non controllate che portano a instabilità emodinamica;
- Pazienti con una storia di infarto miocardico. Questi pazienti devono essere clinicamente stabili e privi di sintomi cardiaci prima della somministrazione;
- Cardiopatia valvolare emodinamicamente significativa o insufficienza cardiaca (NYHA Classe III-IV).

### Abuso, dipendenza, astinenza da farmaci

Gli individui con un'anamnesi di abuso o dipendenza da farmaci possono essere a maggior rischio di abuso e uso improprio di 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 $\geq 65$ 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 trattati con Spravato sono state capogiro (31%), dissociazione (27%), nausea (27%), cefalea (23%), sonnolenza (18%), disgeusia (18%), vertigine (16%), ipoestesia (11%), vomito (11%) e pressione arteriosa aumentata (10%).

### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse segnalate con esketamina sono elencate nella Tabella 3. Nell'ambito delle classificazioni per sistemi e organi designate, le reazioni avverse sono elencate sotto le voci relative alla frequenza in base alla seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto rara ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

**Tabella 3: Lista delle reazioni avverse**

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

<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		iperidrosi	sudore freddo	
<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, astenia, pianto, percezione di alterazione della temperatura corporea	disturbo dell'andatura	
<b>Esami diagnostici</b>	pressione arteriosa aumentata			

### Descrizione di reazioni avverse selezionate

#### *Dissociazione*

La dissociazione (27%) è stata uno degli effetti psicologici più comuni di esketamina. Altri termini correlati hanno incluso derealizzazione (2,2%), depersonalizzazione (2,2%), illusioni (1,3%) e distorsione del tempo (1,2%). Queste reazioni avverse sono state riportate come transitorie e auto-limitanti e si sono verificate il giorno della somministrazione. La dissociazione è stata riportata come d'intensità 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/depressione respiratoria*

Negli studi clinici, le reazioni avverse di sedazione (9,3%) e sonnolenza (18,2%) 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. Durante l'uso post-marketing sono stati osservati rari casi di depressione respiratoria (vedere paragrafo 4.4).

#### *Variazioni nella pressione arteriosa*

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

#### *Deficit cognitivi e della memoria*

Casi di compromissione cognitiva e della memoria sono stati segnalati con l'uso a lungo termine o l'abuso di ketamina. Questi effetti non sono aumentati nel tempo e sono risultati reversibili dopo l'interruzione di ketamina. Nelle sperimentazioni cliniche a lungo termine, 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.

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

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

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 ≥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 ≥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

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

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

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

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

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

### Percentuali di risposta e di remissione

La risposta è stata definita come una riduzione  $\geq 50\%$  del punteggio MADRS totale rispetto al basale della fase di induzione. In base alla riduzione del punteggio MADRS totale rispetto al basale, la percentuale di pazienti negli studi TRD3001, TRD3002 e TRD3005 che hanno dimostrato risposta al trattamento con 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 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

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

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

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

‡ La remissione era definita come un punteggio MADRS totale  $\leq 12$

# La prima dose è stata Spravato 56 mg + AD orale

### Studi a lungo termine sulla depressione resistente al trattamento

#### Studio di prevenzione delle ricadute

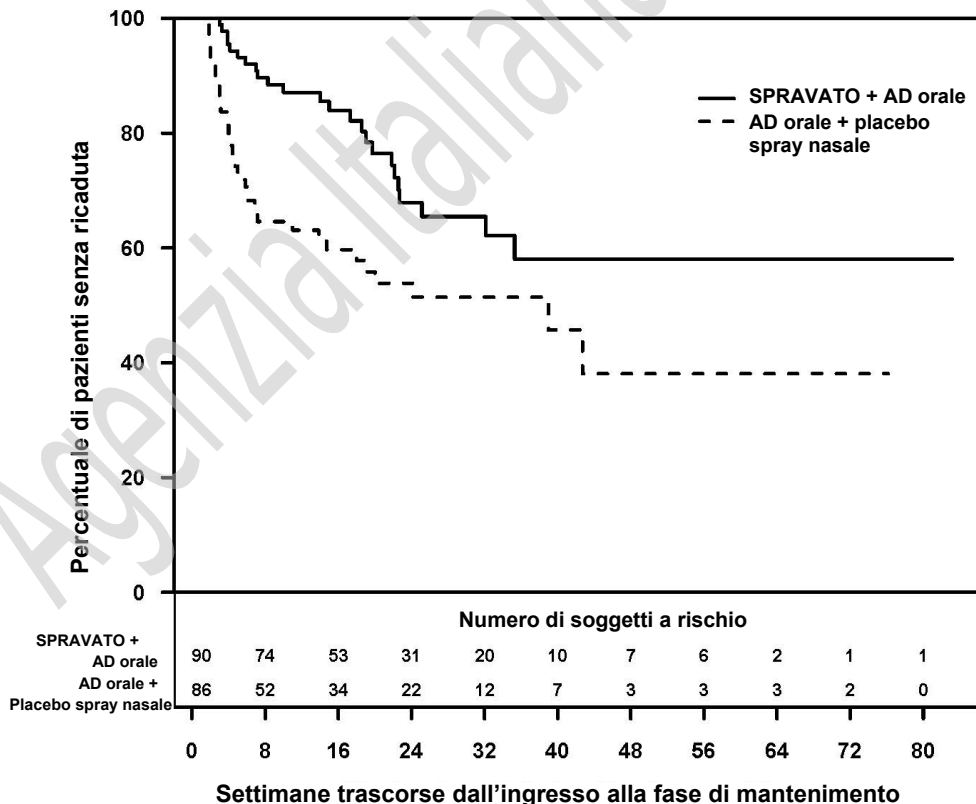
Il mantenimento dell'efficacia antidepressiva è stato dimostrato in uno studio di prevenzione delle ricadute. SUSTAIN-1 (TRD3003) era uno studio a lungo termine randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, con controllo attivo, multicentrico, di prevenzione delle ricadute. La misura di esito primaria, ovvero la prevenzione della ricaduta depressiva, è stata misurata come tempo intercorso fino alla ricaduta. Complessivamente, sono stati arruolati un totale di 705 pazienti: 437 arruolati direttamente, 150 trasferiti dallo studio TRD3001 e 118 trasferiti dallo studio TRD3002. I pazienti arruolati direttamente sono stati trattati con 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)



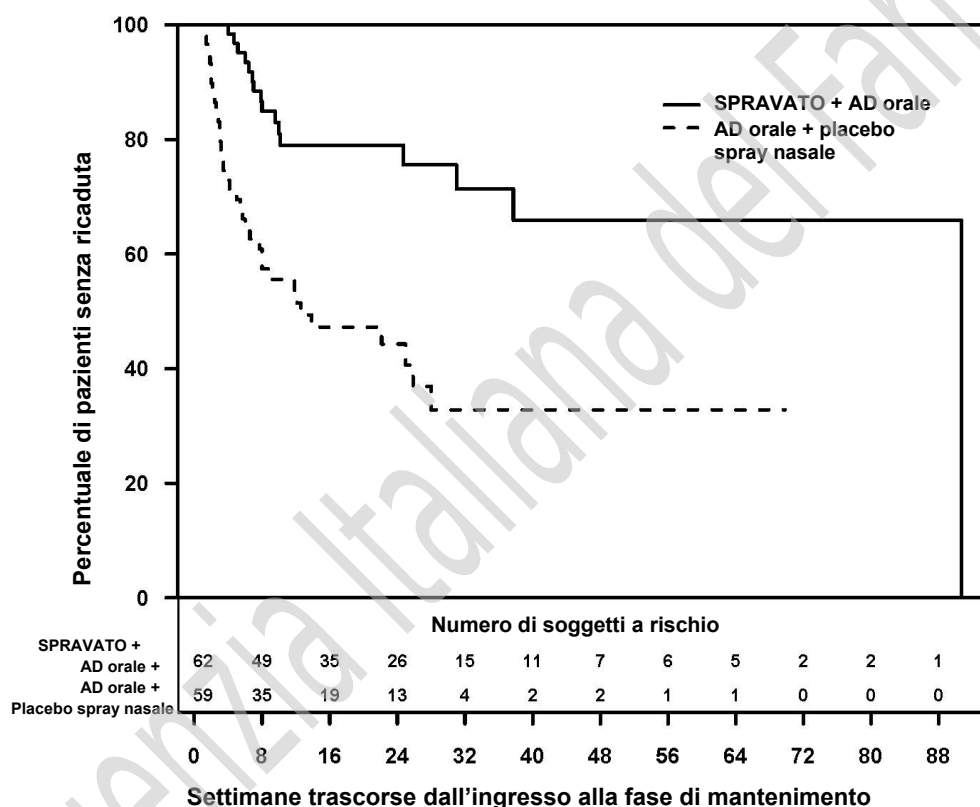


Per i pazienti in remissione stabile, la frequenza di ricadute basata sulle stime di Kaplan-Meier durante il periodo di follow-up in doppio cieco di 12 e 24 settimane era 13% e 32% per Spravato e 37% e 46% per placebo spray nasale, rispettivamente.

### 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.

	Remissione stabile		Soggetti con risposta stabile	
	Spravato + AD orale (N = 90)	AD orale + placebo spray nasale (N = 86)	Spravato + AD orale (N = 62)	AD orale + placebo spray nasale (N = 59)
<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%)

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

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

Nello studio TRD2005, non è stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa nella variazione dei punteggi MADRS totali dal basale alla fine della fase di induzione di 4 settimane per nessuno dei dosaggi di Spravato più AD orale rispetto ad AD orale più placebo spray nasale (Tabella 8).

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

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

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

<sup>#</sup> L'intervallo di confidenza è basato sulla correzione di Dunnett.

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

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

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

Nello studio TRD3006, non è stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa nella variazione dei punteggi MADRS totali dal basale alla fine della fase di induzione di 4 settimane per Spravato più AD orale rispetto ad AD orale più placebo spray nasale (Tabella 9).

**Tabella 9: Risultati di efficacia primaria in termini di variazione del punteggio MADRS totale nello studio TRD3006 di 4 settimane (MMRM)**

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

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

<sup>#</sup> Due pazienti non hanno ricevuto AD orale e non sono stati inclusi nell'analisi di efficacia.

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

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

Spravato è stato valutato in Aspire I (SUI3001) e Aspire II (SUI3002), due studi identici di fase 3 multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, a breve termine (4 settimane) in pazienti adulti con episodio da moderato a grave di MDD (punteggio MADRS totale >28) che hanno risposto affermativamente alle domande MINI B3 ("Pensa [anche momentaneamente] di farsi del male o lesionarsi o ferirsi: intenzionalmente o con la consapevolezza che potrebbe morire; o pensa al suicidio [cioè, ad uccidersi]?") e B10 ("Ha pensato di mettere in atto pensieri suicidari nelle ultime 24 ore?"). In questi studi i pazienti ricevevano un trattamento con Spravato 84 mg o placebo spray nasale due volte a settimana per 4 settimane. Tutti i pazienti ricevevano un trattamento completo secondo lo standard di cura (SOC), inclusi un iniziale ricovero ospedaliero e una terapia antidepressiva (AD) per via orale iniziata *ex novo* od ottimizzata (AD in monoterapia o AD più potenziamento), come stabilito dallo sperimentatore. Secondo l'opinione del clinico, il ricovero psichiatrico acuto era clinicamente giustificato a causa del rischio imminente di suicidio del soggetto. Dopo la prima somministrazione era consentita un'unica riduzione della dose di Spravato a 56 mg per i pazienti che non riuscivano a tollerare la dose da 84 mg.

Le caratteristiche della malattia e demografiche dei pazienti al basale in SUI3001 e SUI3002 erano simili tra i gruppi trattati con Spravato più SOC o con placebo spray nasale più SOC. L'età media dei

pazienti era 40 anni (intervallo da 18 a 64 anni), il 61% era di sesso femminile; il 73% era caucasico e il 6% nero; e il 63% dei pazienti aveva avuto almeno un precedente tentativo di suicidio. Prima di entrare nello studio, il 92% dei pazienti stava ricevendo una terapia antidepressiva. Durante lo studio, come parte del trattamento standard di cura, il 40% dei pazienti ha ricevuto AD in monoterapia, il 54% ha ricevuto un regime di AD più potenziamento e il 6% ha ricevuto sia un regime di AD in monoterapia sia AD più potenziamento.

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

In SUI3001 e SUI3002, Spravato più SOC ha dimostrato superiorità statistica sulla misura di efficacia primaria rispetto a placebo spray nasale più SOC (vedere Tabella 10).

**Tabella 10: Risultati di efficacia primaria per la variazione nel punteggio MADRS totale rispetto al basale 24 ore dopo la prima somministrazione (Studi SUI3001 e SUI3002) (ANCOVA BOCF\*)**

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

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

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

<sup>‡</sup> Esketamina o placebo somministrati per via nasale

<sup>§</sup> Differenza (Spravato + SOC meno Placebo spray nasale + SOC) nella variazione media dei minimi quadrati rispetto al basale

<sup>¶</sup> Gruppi di trattamento che a livello statistico erano significativamente superiori a placebo spray nasale + SOC

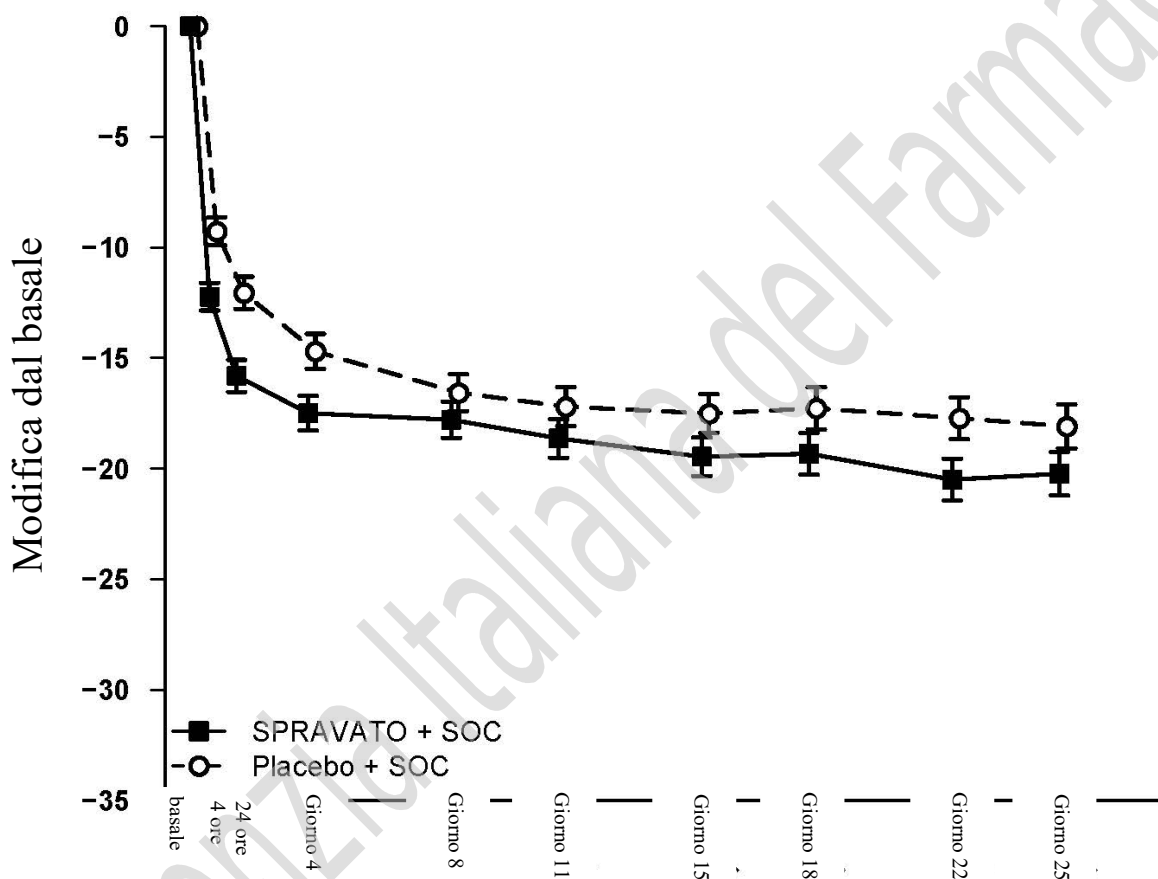
La differenza di trattamento (IC al 95%) nella modifica del punteggio MADRS totale dal basale al Giorno 2 (24 ore dopo la prima dose) tra Spravato + SOC e placebo + SOC erano -4,70 (-7,16; -2,24) per la sottopopolazione che aveva riferito un precedente tentativo di suicidio (N=284) e -2,34 (-5,59; 0,91)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

#### Andamento temporale della risposta al trattamento

Sia nello studio SUI3001 che in SUI3002 la differenza tra il trattamento con Spravato e con placebo si è osservata a partire da 4 ore dopo la somministrazione. Tra 4 ore e il Giorno 25, fine della fase di trattamento, sia il gruppo Spravato che il gruppo placebo hanno continuato a migliorare; generalmente

la differenza tra i gruppi veniva mantenuta ma non sembrava aumentare nel tempo fino al Giorno 25. La Figura 3 illustra l'andamento temporale della misura di efficacia primaria della modifica del punteggio MADRS totale utilizzando gli studi SUI3001 e SUI3002 aggregati.

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



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

#### Tassi di remissione

Negli studi di fase 3 la percentuale di pazienti che ha ottenuto la remissione (punteggio MADRS totale  $\leq 12$  in qualsiasi momento durante lo studio) è stata maggiore nel gruppo Spravato + SOC rispetto al gruppo placebo + SOC a tutti gli intervalli di osservazione durante la fase di trattamento in doppio cieco di 4 settimane (Tabella 11).

**Tabella 11: Pazienti che hanno ottenuto una remissione del MDD; fase di trattamento in doppio cieco; set di analisi di efficacia completa**

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

SOC = standard di cura

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

### *Effetti sulla suicidalità*

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

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

### Popolazione pediatrica

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

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

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

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

Dosi di 28 mg, 56 mg e 84 mg hanno determinato aumenti dose-dipendenti della concentrazione plasmatica massima ( $C_{max}$ ) e dell'area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo ( $AUC_{\infty}$ ) 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. 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. È stata condotta un'analisi farmacocinetica di popolazione che ha incluso pazienti giapponesi con disturbo depressivo resistente al trattamento, oltre a soggetti giapponesi sani. Sulla base di questa analisi, per una determinata dose, la  $C_{max}$  plasmatica di esketamina e l' $AUC_{24h}$  nei soggetti giapponesi sono risultate circa il 20% più alte rispetto ai soggetti non asiatici. L'emivita terminale media di esketamina nel plasma di soggetti asiatici variava da 7,1 a 8,9 ore ed era pari a 6,8 ore nei soggetti caucasici.

### *Sesso e peso corporeo*

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

### *Rinite allergica*

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

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

### Genotossicità

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

### Tossicità riproduttiva

In uno studio di tossicità sullo sviluppo embrione-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 embrione-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**

3 anni

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

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

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

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

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

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

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

EU/1/19/1410/001 (1 contenitore spray)

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

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

Data della prima autorizzazione: 18 dicembre 2019

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

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

Agenzia Italiana del Farmaco

## **ALLEGATO II**

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

## A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgio

## B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

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

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

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

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

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

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

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

Prima del lancio di Spravato in 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 aumento della pressione sanguigna. 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 per l'operatore sanitario” (allegata alla guida degli operatori sanitari): l'obiettivo di questo ME è aiutare gli operatori sanitari a valutare quando, in seguito alla somministrazione di Spravato, un paziente è considerato stabile e autorizzato a lasciare la clinica / struttura in cui è stato somministrato Spravato in sicurezza.

Il seguente ME deve essere fornito ai pazienti:

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

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

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

Agenzia Italiana del Farmaco