

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Spravato 28 mg solução para pulverização nasal

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

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

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

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

Ver secção 5.1 para uma descrição da população estudada.

4.2 Posologia e modo de administração

A decisão de prescrever Spravato deve ser determinada por um psiquiatra.

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

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

Avaliação antes do tratamento

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

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

Doentes com perturbações cardiovasculares ou respiratórias clinicamente significativas ou instáveis necessitam de precauções adicionais. Nestes doentes, Spravato deve ser administrado num ambiente que tenha disponível equipamento de reanimação adequado e profissionais de saúde com formação em reanimação cardiorrespiratória.

Observação após administração

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

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

Posologia

Perturbação Depressiva Major resistente ao tratamento

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

Tabela 1: Posologia recomendada para Spravato em adultos <65 anos com Perturbação Depressiva Major resistente ao tratamento	
Fase de indução	Fase de manutenção
<p><u>Semanas 1-4:</u> Primeiro dia, uma dose: 56 mg</p> <p>Doses subsequentes: 56 mg ou 84 mg duas vezes por semana</p>	<p><u>Semanas 5-8:</u> 56 mg ou 84 mg uma vez por semana</p> <p><u>A partir da Semana 9:</u> 56 mg ou 84 mg a cada duas semanas ou uma vez por semana</p>
A evidência de benefício terapêutico deve ser avaliada no final da fase de indução para determinar a necessidade da continuação do tratamento.	A necessidade de tratamento continuado deve ser reexaminada periodicamente.

Tabela 2: Posologia recomendada para Spravato em adultos ≥ 65 anos com Perturbação Depressiva Major resistente ao tratamento	
Fase de indução	Fase de manutenção
<p><u>Semanas 1-4:</u> Primeiro dia, uma dose: 28 mg Doses subsequentes: 28 mg, 56 mg ou 84 mg duas vezes por semana, todas as alterações de dose devem ser feitas em incrementos de 28 mg</p>	<p><u>Semanas 5-8:</u> 28 mg, 56 mg ou 84 mg uma vez por semana, todas as alterações de dose devem ser feitas em incrementos de 28 mg</p> <p><u>A partir da Semana 9:</u> 28 mg, 56 mg ou 84 mg a cada duas semanas ou uma vez por semana, todas as alterações de dose devem ser feitas em incrementos de 28 mg</p>
A evidência de benefício terapêutico deve ser avaliada no final da fase de indução para determinar a necessidade da continuação do tratamento.	A necessidade de tratamento continuado deve ser reexaminada periodicamente.

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

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

A dose recomendada de Spravato em doentes adultos (<65 anos) é de 84 mg 2 vezes por semana, durante 4 semanas. A redução da dose para 56 mg deve ser feita com base na tolerabilidade. Após 4 semanas de tratamento com Spravato, o tratamento antidepressivo (AD) oral deve ser continuado, de acordo com o parecer clínico.

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

Recomendações de ingestão de alimentos e líquidos antes da administração

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

Corticosteroides nasais ou descongestionantes nasais

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

Sessão(ões) de tratamento perdida(s)

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

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

Populações especiais

Idosos (idade igual ou superior a 65 anos)

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

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

Compromisso Hepático

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

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

Compromisso renal

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

Doentes Japoneses e Chineses com Perturbação Depressiva Major resistente ao tratamento

A eficácia de Spravato em doentes Japoneses e Chineses foi estudada, mas não foi estabelecida (ver secção 5.1).

População pediátrica

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

crianças com menos de 7 anos de idade.

Modo de administração

Spravato é apenas para administração por via nasal. O dispositivo para pulverização nasal é um dispositivo de uso único que permite um total de 28 mg de escetamina em duas pulverizações (uma pulverização por narina). Para evitar a perda de medicamento, o dispositivo não deve ser pressionado antes da utilização. Destina-se à administração pelo doente sob supervisão de um profissional de saúde, utilizando 1 dispositivo (para uma dose de 28 mg), 2 dispositivos (para uma dose de 56 mg) ou 3 dispositivos (para uma dose de 84 mg), com um descanso de 5 minutos entre a utilização de cada dispositivo.

Espirrar após administração

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

Utilização da mesma narina para duas pulverizações consecutivas

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

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

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Suicídio/pensamentos suicidas ou agravamento clínico

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

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

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

Compromissos motor e neuropsiquiátrico

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

Depressão respiratória

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

Efeito na pressão arterial

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

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

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

Doentes com perturbações cardiovasculares ou respiratórias clinicamente significativas ou instáveis

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

- Insuficiência pulmonar significativa, incluindo DPOC;
- Apneia do sono com obesidade mórbida (IMC ≥35);
- Doentes com bradi- ou taquiarritmias não controladas que levam a instabilidade hemodinâmica

- Doentes com história de EM. Estes doentes devem estar clinicamente estáveis e sem sintomas cardíacos antes da administração.
- Valvulopatia hemodinamicamente significativa ou insuficiência cardíaca (Classe III-IV NYHA).

Abuso, dependência, privação de drogas

Indivíduos com história de abuso ou dependência de drogas podem apresentar um risco maior de abuso e má utilização de Spravato. Antes da prescrição de Spravato, o risco de abuso ou má utilização em cada doente deve ser avaliado e os doentes a receber escetamina devem ser monitorizados para o desenvolvimento de comportamentos ou patologias de abuso ou má utilização, incluindo procura compulsiva de drogas durante o tratamento.

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

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

Outras populações em risco

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

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

Idosos (com idade igual ou superior a 65 anos)

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

Compromisso hepático grave

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

Foi notificada hepatotoxicidade com o uso crónico de cetamina, portanto o potencial para tal efeito devido ao uso prolongado de Spravato, não pode ser excluído.

Sintomas do trato urinário

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

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

Gravidez

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

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

Amamentação

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

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

Lista tabelada das reações adversas

As reações adversas notificadas com escetamina encontram-se listadas na tabela 3. As reações adversas são apresentadas na lista por classes de sistemas de órgãos, conforme as categorias de frequência, utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 3: Lista de reações adversas

Classes de Sistemas de Órgãos	Reação adversa ao medicamento			
	Frequência			
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
Perturbações do foro psiquiátrico	dissociação	ansiedade, humor eufórico, estado confusional, desrealização, irritabilidade, alucinações incluindo alucinações visuais, agitação, ilusão, ataque de pânico, percepção do tempo alterada,	atraso psicomotor, sofrimento emocional, disforia	
Doenças do sistema nervoso	tonturas, cefaleia, sonolência, disgeusia, hipoestesia	parestesia, sedação, tremor, alteração da função mental, letargia, disartria, perturbação da atenção	nistagmo, hiperatividade psicomotora	
Afeções oculares		visão turva		
Afeções do ouvido e do labirinto	vertigens	acufenos, hiperacusia		
Cardiopatias		taquicardia		
Vasculopatias		hipertensão		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		desconforto nasal, irritação da garganta, dor orofaríngea, secreta nasal incluindo crostas nasais, prurido nasal		depressão respiratória
Doenças gastrointestinais	náuseas, vômitos	hipoestesia oral, boca seca	hipersecreção salivar	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		hiperidrose	suores frios	
Doenças renais e urinárias		polaquiúria, disúria, urgência miccional		

Perturbações gerais e alterações no local de administração		sentir-se estranho, sensação de embriaguez, astenia, choro, sentir alterações na temperatura corporal	perturbação da marcha	
Exames complementares de diagnóstico	pressão arterial aumentada			

Descrição de reações adversas selecionadas

Dissociação

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

Sedação/sonolência/depressão respiratória

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

Alterações na pressão arterial

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

Compromisso cognitivo e de memória

Foi notificado compromisso cognitivo e de memória com uso prolongado de cetamina ou abuso de drogas. Estes efeitos não aumentaram ao longo do tempo e foram reversíveis após a descontinuação da cetamina. Nos ensaios clínicos a longo prazo, o efeito da pulverização nasal de escetamina na função cognitiva foi avaliado ao longo do tempo e o desempenho permaneceu estável.

Sintomas trato urinário

Foram notificados casos de cistite intersticial com o uso diário e a longo prazo de cetamina em doses elevadas. Em estudos clínicos com escetamina, não existiram casos de cistite intersticial, no entanto observou-se uma taxa mais elevada de sintomas do trato urinário inferior (polaquiúria, disúria, urgência urinária, noctúria e cistite) em doentes tratados com escetamina do que em doentes tratados com placebo.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

e-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

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

Sintomas

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

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

Tratamento

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Psicofármacos, Antidepressores, código ATC: N06AX27

Mecanismo de ação

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

regulação do humor e comportamento emocional. A recuperação da neurotransmissão dopaminérgica nas regiões cerebrais envolvidas na recompensa e motivação, e a diminuição da estimulação de regiões cerebrais envolvidas na anedonia pode contribuir para a resposta rápida.

Efeitos farmacodinâmicos

Potencial de abuso

Num estudo de potencial de abuso realizado em utilizadores recreativos de múltiplas drogas (n=41), doses únicas de pulverização nasal de escetamina (84 mg e 112 mg) e o medicamento controlo positivo cetamina intravenosa (perfusão de 0,5 mg/kg durante 40 minutos) originaram pontuações significativamente superiores comparativamente a placebo em avaliações subjetivas do “gosto pela droga” e outras medidas dos efeitos subjetivos dos medicamentos.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e segurança de Spravato pulverização nasal foram investigadas em cinco estudos clínicos de Fase 3 em doentes adultos (18 a 86 anos) com depressão resistente ao tratamento (DRT) que cumpriam os critérios DSM-5 para perturbação depressiva major e que não responderam a pelo menos dois tratamentos com antidepressivos (ADs) orais, em dosagem e duração adequadas, no episódio depressivo major atual. Foram admitidos 1.833 doentes adultos, dos quais 1.601 doentes foram expostos a Spravato.

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

Depressão resistente ao tratamento – Estudos de curta duração

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Taxas de resposta e remissão

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

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

Tabela 6: Taxas de resposta e remissão em ensaios clínicos de 4 semanas com base nos dados da BOCF*							
N.º do Estudo	Grupo de tratamento [§]	Número de doentes (%)					
		Taxa de resposta [†]					Taxa de remissão [‡]
		24 horas	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 4
TRD3001	Spravato 56 mg + AD oral	20 (17,4%)	21 (18,3%)	29 (25,2%)	52 (45,2%)	61 (53,0%)	40 (34,8%)
	Spravato 84 mg + AD oral	17 (14,9%) [#]	16 (14,0%)	25 (21,9%)	33 (28,9%)	52 (45,6%)	38 (33,3%)
	AD oral + pulverização nasal de placebo	8 (7,1%)	5 (4,4%)	15 (13,3%)	25 (22,1%)	42 (37,2%)	33 (29,2%)
TRD3002	Spravato 56 mg ou 84 mg + AD oral	18 (15,8%)	15 (13,2%)	29 (25,4%)	54 (47,4%)	70 (61,4%)	53 (46,5%)
	AD oral + pulverização nasal de placebo	11 (10,1%)	13 (11,9%)	23 (21,1%)	35 (32,1%)	52 (47,7%)	31 (28,4%)
TRD3005 (≥ 65 anos)	Spravato 28 mg, 56 mg ou 84 mg + AD oral	ND	4 (5,6%)	4 (5,6%)	9 (12,5%)	17 (23,6%)	11 (15,3%)
	AD oral + pulverização nasal de placebo	ND	3 (4,6%)	8 (12,3%)	8 (12,3%)	8 (12,3%)	4 (6,2%)

AD = antidepressivo; ND = não disponível

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

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

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

‡ A Remissão foi definida como pontuação total MADRS ≤ 12

Primeira dose foi Spravato 56 mg + AD oral

Depressão resistente ao tratamento – Estudos de longa duração

Estudo de prevenção da recaída

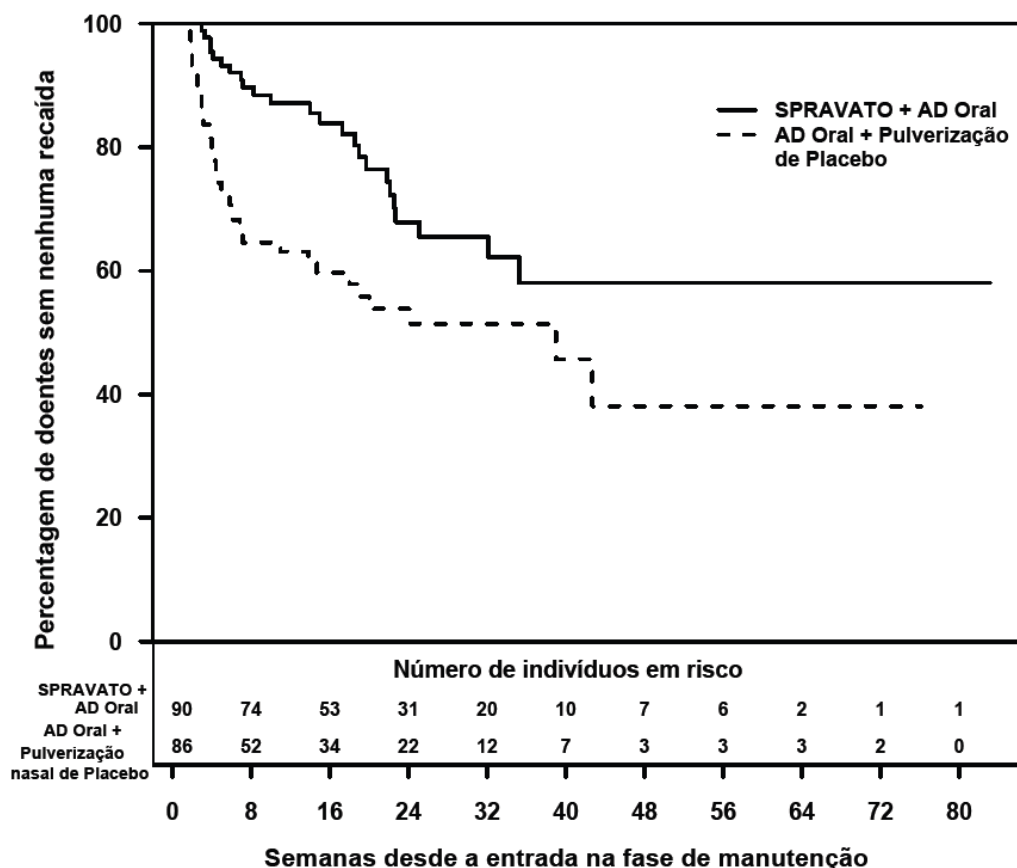
A manutenção da eficácia antidepressiva foi demonstrada num ensaio de prevenção de recaída. O Estudo SUSTAIN-1 (TRD3003) foi um estudo de prevenção de recaída de longa duração, aleatorizado, em dupla ocultação, de grupos paralelos, controlado por comparador ativo e multicêntrico. A medida de resultado primária para avaliar a prevenção da recaída da depressão foi medida como tempo até recaída. Globalmente, foi admitido um total de 705 doentes; 437 admitidos diretamente; 150 transferidos do TRD3001, e 118 transferidos do TRD3002. Aos doentes diretamente admitidos foi administrado Spravato (56 mg ou 84 mg duas vezes por semana) mais AD oral numa fase de indução sem ocultação de 4 semanas. No final da fase de indução sem ocultação, 52% dos doentes estavam em remissão (pontuação total MADRS ≤ 12) e 66% dos doentes responderam ao tratamento (≥ 50% de melhoria na pontuação total MADRS). Os doentes que responderam ao tratamento (455) continuaram a receber tratamento com Spravato mais AD oral numa fase de

otimização de 12 semanas. Após a fase de indução, os doentes receberam Spravato semanalmente durante 4 semanas e, a partir da semana 8, foi utilizado um algoritmo (baseado na MADRS) para determinar a frequência de administração; os doentes em remissão (i.e., pontuação total MADRS era ≤ 12) receberam tratamento a cada duas semanas, no entanto, se a pontuação total MADRS aumentasse para > 12 , então a frequência era aumentada para uma vez por semana nas 4 semanas seguintes; com o objetivo de manter os doentes na frequência de administração mais baixa de forma a manter a resposta/remissão. No final das 16 semanas do período de tratamento, os doentes em remissão estável ($n=176$) ou resposta estável ($n=121$) foram aleatorizados para continuar com Spravato ou interromper Spravato e mudar para pulverização nasal de placebo. A remissão estável foi definida como uma pontuação total MADRS ≤ 12 em pelo menos 3 das últimas 4 semanas da fase de otimização e resposta estável foi definida como uma redução de $\geq 50\%$ na pontuação total MADRS desde o início do estudo nas últimas duas semanas da fase de otimização, mas sem remissão estável.

Remissão estável

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

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

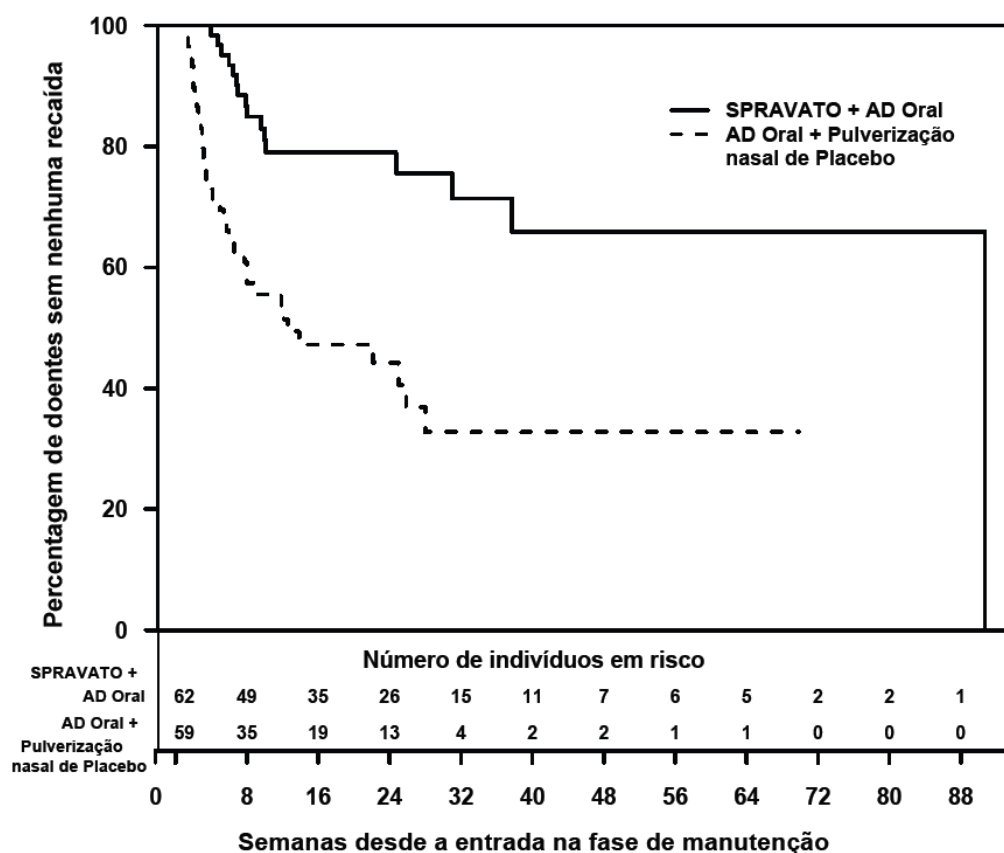


Para doentes em remissão estável, a taxa de recaída com base em estimativas Kaplan-Meier durante o período de acompanhamento em dupla ocultação de 12 e 24 semanas foi de 13% e 32% para Spravato e de 37% e 46% para pulverização nasal de placebo, respetivamente.

Resposta estável

Os resultados de eficácia também foram consistentes para os doentes em situação de resposta estável que continuaram o tratamento com Spravato mais AD oral; os doentes registaram um maior tempo até recaída dos sintomas depressivos estatisticamente significativo comparativamente com os doentes com um AD oral recém-iniciado (IRSN: duloxetina, venlafaxina de libertação prolongada; ISRS: escitalopram, sertralina) mais pulverização nasal de placebo (Figura 2). A mediana do tempo para recaída para o grupo com um AD recém-iniciado (IRSN: duloxetina, venlafaxina de libertação prolongada; ISRS: escitalopram, sertralina) mais pulverização nasal de placebo (88 dias) foi menor comparativamente ao grupo com Spravato mais AD oral (635 dias).

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



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

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

estável). Neste estudo, 31,6% dos doentes receberam Spravato durante mais de 6 meses e 7,9% dos doentes receberam Spravato durante mais de um ano na fase de manutenção.

Frequência de administração

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

Tabela 7: Frequência de administração utilizada na maioria do tempo; fase de manutenção (Estudo TRD3003)				
	Remissão Estável		Respondedores Estáveis	
	Spravato + AD Oral (N=90)	AD Oral + Pulverização Nasal de Placebo (N=86)	Spravato + AD Oral (N=62)	AD Oral + Pulverização Nasal de Placebo (N=59)
Frequência de Administração Maioritária				
Semanalmente	21 (23,3%)	27 (31,4%)	34 (54,8%)	36 (61,0%)
A cada duas semanas	62 (68,9%)	48 (55,8%)	21 (33,9%)	19 (32,2%)
Semanalmente ou a cada duas semanas	7 (7,8%)	11 (12,8%)	7 (11,3%)	4 (6,8%)

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

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

No estudo TRD2005, não foi observada nenhuma diferença estatisticamente significativa na alteração das pontuações totais MADRS do início do estudo até ao final da fase de indução de 4 semanas para quaisquer das dosagens de Spravato mais AD oral comparativamente com AD oral mais pulverização nasal de placebo (Tabela 8)

Tabela 8: Resultados de eficácia primários para alteração na pontuação total MADRS no estudo TRD2005 (MMRM) de 4 semanas em doentes Japoneses				
Grupo de tratamento	Número de doentes	Pontuação média inicial (DP)	Alteração Média dos MQ desde o início do estudo até ao final das 4 semanas (EP)	Diferença Média dos MQ (90% IC) †, #
Spravato 28 mg + AD oral	41	38.4 (6.1)	-15.6 (1.8)	-1.0 -5.77; 3.70
Spravato 56 mg + AD oral	40	37.9 (5.4)	-14.0 (1.9)	0.6 -4.32; 5.47
Spravato 84 mg + AD oral	41	35.9 (5.3)	-15.5 (1.8)	-0.9 -5.66; 3.83
AD oral + pulverização nasal de placebo	80	37.7 (5.7)	-14.6 (1.3)	

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

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

O intervalo de confiança é baseado no ajuste de Dunnett.

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

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

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

No estudo TRD3006, não foi observada nenhuma diferença estatisticamente significativa na alteração das pontuações totais MADRS do início do estudo até ao final da fase de indução de 4 semanas para Spravato mais AD oral comparativamente com AD oral mais pulverização nasal de placebo (Tabela 9)

Tabela 9: Resultados de eficácia primários para alteração na pontuação total MADRS no estudo TRD3006 (MMRM) de 4 semanas				
Grupo de tratamento	Número de doentes[#]	Pontuação média inicial (DP)	Alteração Média dos MQ desde o início do estudo até ao final das 4 semanas (EP)	Diferença Média dos MQ (95% IC)[†]
Todos os doentes				
Spravato (56 mg ou 84 mg) + AD oral	124	36.5 (5.21)	-11.7 (1.09)	-2.0 -4.64; 0.55
AD oral + pulverização nasal de placebo	126	35.9 (4.50)	-9.7 (1.09)	
População Chinesa				
Spravato (56 mg ou 84 mg) + AD oral	110	36.2 (5.02)	-8.8 (0.95)	-0.7 -3.35; 1.94
AD oral + pulverização nasal de placebo	112	35.9 (4.49)	-8.1 (0.95)	

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

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

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

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

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

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

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

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

Em SUI3001 e SUI3002, Spravato mais tratamento padrão demonstrou superioridade estatística na medida de eficácia primária comparativamente à pulverização nasal de placebo mais tratamento padrão (ver tabela 10).

Tabela 10: Resultados de Eficácia Primária para Alteração na Pontuação Total MADRS Inicial até 24 horas Após a Primeira Dose (Estudos SUI3001 e SUI3002) (ANCOVA BOCF*)					
N.º do Estudo	Grupo de Tratamento[‡]	Número de Doentes	Pontuação Média Inicial (DP)	Alteração Média dos MQ desde o início do estudo até 24 horas após a primeira dose (EP)	Diferença Média dos MQ (95% IC)[†]
Estudo 1 (SUI3001)	Spravato 84 mg + tratamento padrão	112	41.2 (5.87)	-15.7 (1.05)	-3.7 (-6.41; -0.92) [¶] P=0.006
	Placebo pulverização nasal + tratamento padrão	112	41.0 (6.29)	-12.1 (1.03)	–
Estudo 2 (SUI3002)	Spravato 84 mg + tratamento padrão	114	39.5 (5.19)	-15.9 (1.02)	-3.9 (-6.65; -1.12) [¶] P=0.006
	Placebo pulverização nasal + tratamento padrão	113	39.9 (5.76)	-12.0 (1.06)	–
Estudo 1 e 2 agrupados	Spravato 84 mg + tratamento padrão	226	40.3 (5.60)	-15.8 (0.73)	-3.8 (-5.69; -1.82)
	Placebo nasal spray + tratamento padrão	225	40.4 (6.04)	-12.1 (0.73)	–

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

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

o nível de depressão é o mesmo que antes do tratamento) e a pontuação total MADRS inicial prossegue na análise.

‡ Administração por via nasal de escetamina ou de placebo

§ Diferença (Spravato + tratamento padrão menos pulverização nasal de placebo + tratamento padrão) na alteração da média dos mínimos quadrados inicial

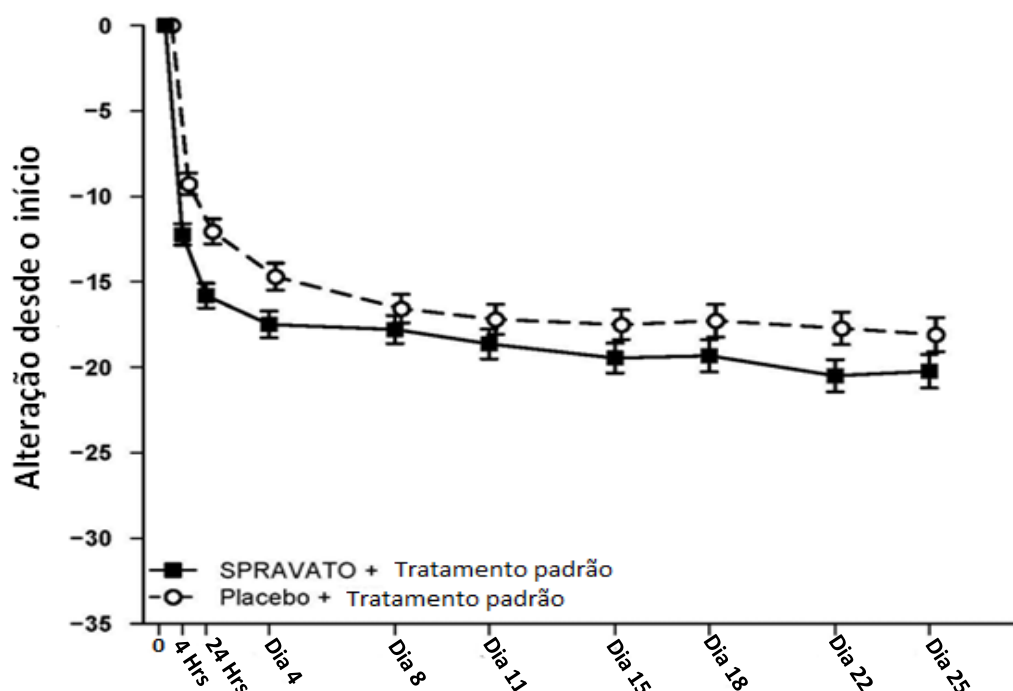
¶ Grupos de tratamento que demonstraram superioridade estatisticamente significativa comparativamente à pulverização nasal de placebo + tratamento padrão

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

Decurso temporal da resposta ao tratamento

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

Figura 3: Alteração Média dos Mínimos Quadrados na pontuação total MADRS inicial ao longo do tempo em SUI3001 e SUI3002* (Dados Agrupados, Grupo de Análise de Segurança) – ANCOVA BOCF



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

Taxas de remissão

Nos estudos de Fase 3, a percentagem de doentes que atingiu a remissão (pontuação total MADRS ≤ 12 a qualquer altura durante o decorrer do estudo) foi superior no grupo que utilizou Spravato +

tratamento padrão comparativamente ao grupo placebo + tratamento padrão em todos os pontos temporais durante a fase de tratamento em dupla ocultação de 4 semanas (Tabela 11).

Tabela 11: Doentes que Atingiram Remissão da PDM; Fase de Tratamento em Dupla Ocultação; Grupo de Análise da Eficácia Completa						
	SUI3001		SUI3002		Estudos agrupados (SUI3001 e SUI3002)	
	Placebo + tratamento padrão 112	Spravato + tratamento padrão 112	Placebo + tratamento padrão 113	Spravato + tratamento padrão 114	Placebo + tratamento padrão 225	Spravato + tratamento padrão 226
Dia 1, 4 horas após a primeira dose Doentes com remissão de PDM	9 (8.0%)	12 (10.7%)	4 (3.5%)	12 (10.5%)	13 (5.8%)	24 (10.6%)
Dia 2, 24 horas após a primeira dose Doentes com remissão de PDM	10 (8.9%)	21 (18.8%)	12 (10.6%)	25 (21.9%)	22 (9.8%)	46 (20.4%)
Dia 25 (pré-dose) Doentes com remissão de PDM	38 (33.9%)	46 (41.1%)	31 (27.4%)	49 (43.0%)	69 (30.7%)	95 (42.0%)
Dia 25 (4 horas após a dose) Doentes com remissão de PDM	42 (37.5%)	60 (53.6%)	42 (37.2%)	54 (47.4%)	84 (37.3%)	114 (50.4%)

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

Efeitos sobre Suicidalidade

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

A eficácia a longo-prazo do Spravato para prevenir o suicídio ainda não foi estabelecida.

População Pediátrica

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

5.2. Propriedades farmacocinéticas

Absorção

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

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

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

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

Distribuição

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

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

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

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

Biotransformação

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

Eliminação

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

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

Linearidade/não linearidade

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

Interações

Efeito de outros medicamentos na escetamina

Inibidores das enzimas hepáticas

O pré-tratamento de indivíduos saudáveis com ticlopidina oral, um inibidor da atividade hepática do CYP2B6, (250 mg duas vezes ao dia durante 9 dias antes e no dia da administração de escetamina) não teve efeito na $C_{máx}$ de escetamina administrada por pulverização nasal. A AUC_{∞} da escetamina aumentou em aproximadamente 29%. O tempo de semivida terminal da escetamina não foi afetado pelo pré-tratamento com ticlopidina.

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

Indutores das enzimas hepáticas

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

Outros produtos de pulverização nasal

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

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

Efeitos da escetamina noutros medicamentos

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

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

Populações especiais

Idosos (idade igual ou superior a 65 anos)

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

Compromisso renal

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

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

Compromisso hepático

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

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

Raça

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

Género e peso corporal

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

Rinite alérgica

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

Genotoxicidade

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

Toxicidade Reprodutiva

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

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

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

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

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

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

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

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

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

Data da primeira autorização: 18 de Dezembro 2019

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

12/2022

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