



**CLASSIFICAZIONE DI MEDICINALI PER USO UMANO AI SENSI DELL'ART. 12 COMMA 5 DEL
DECRETO-LEGGE 13 SETTEMBRE 2012 N. 158 CONVERTITO NELLA LEGGE 8 NOVEMBRE
2012 N. 189**

UFFICIO PROCEDURE CENTRALIZZATE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

Visto l'art. 48 del D.L. 30 settembre 2003, n. 269, convertito nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia Italiana del Farmaco;

Vista la legge 24 dicembre 1993 n. 537 e successive modificazioni con particolare riferimento all'art. 8 comma 10 lettera c);

Visto il decreto del Ministro della Salute di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e finanze in data 20 settembre 2004, n. 245 recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia Italiana del Farmaco, a norma del comma 13 dell'art. 48 sopra citato, come modificato dal decreto n. 53 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze del 29 marzo 2012;

Visto il decreto del Ministro della Salute del 27 settembre 2018, registrato, ai sensi dell'art. 5, comma 2, del decreto legislativo 30 giugno 2011 n. 123, dall'Ufficio centrale del bilancio presso il Ministero della Salute in data 4 ottobre 2018, al n. 1011, con cui il dott. Luca Li Bassi è stato nominato Direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco e il relativo contratto individuale di lavoro con decorrenza 17 ottobre 2018, data di effettiva assunzione delle funzioni;

Visto il decreto legge 13 settembre 2012, n. 158, convertito, con modificazioni dalla legge 8 novembre 2012 n.189, recante "Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute" ed, in particolare, l'art. 12, comma 5;

Visto il regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004, che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la vigilanza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce l'Agenzia europea per i medicinali;

Visto il Regolamento (CE) No 1901/2006 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 12 Dicembre 2006 sui prodotti medicinali per uso pediatrico, recante modifica del Regolamento (CEE) No. 1768/92, della Direttiva 2001/20/CE e del Regolamento (CE) No. 726/2004;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 142 del 21 giugno 2006, concernente l'attuazione della Direttiva 2001/83/CE e successive modificazioni, relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE;

Visto il Regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 13 novembre 2007 sui medicinali per terapie avanzate, recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del Regolamento (CE) n. 726/2004;

Visto il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale e la nuova dotazione organica, definitivamente adottati dal Consiglio di amministrazione dell'AIFA, rispettivamente, con deliberazione 8 aprile 2016, n. 12, e con deliberazione 3 febbraio 2016, n. 6, approvate ai sensi dell'art. 22 del decreto 20 settembre 2004, n. 245, del Ministro della salute di concerto con il Ministro della funzione pubblica e il Ministro dell'economia e delle finanze, della cui pubblicazione sul proprio sito istituzionale è stato dato avviso sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale, n. 140 del 17 giugno 2016;

Vista la determina direttoriale n. DG/203/2018 del 7 febbraio 2018 con la quale, ai sensi dell'art. 19, comma 5 del decreto legislativo n. 165/2001, è stato conferito l'incarico di Direzione dell'Ufficio Procedure Centralizzate alla Dott.ssa Giuseppa Pistrutto;

Vista la determina direttoriale n. 2037 del 19 dicembre 2018, con cui la Dott.ssa Giuseppa Pistrutto, Dirigente dell'Ufficio Procedure Centralizzate, è stata delegata dal Direttore Generale Dott. Luca Li Bassi all'adozione dei provvedimenti di classificazione dei medicinali per uso umano, approvati con procedura centralizzata, ai sensi dell'art. 12, comma 5, del decreto legge n. 158 del 13 settembre 2012 convertito nella legge n. 189 dell'8 novembre 2012;

Vista la determina direttoriale n. DG/1849/2019 del 12 dicembre 2019 con la quale sono stati confermati tutti i provvedimenti di delega tra cui la sopracitata determinazione n. 2037 del 19 dicembre 2018, conferita alla dott.ssa Giuseppa Pistrutto, Dirigente dell'Ufficio Procedure Centralizzate;

Visto il decreto del Ministro della Salute del 15 gennaio 2020, con cui il Dott. Nicola Magrini è stato nominato Direttore Generale dell'Agenzia Italiana del Farmaco e il relativo contratto individuale di lavoro sottoscritto in data 2 marzo 2020 e con decorrenza in pari data;

Vista la determinazione direttoriale n. 257/2020 del 13 marzo 2020, recante: "Conferma dei provvedimenti di delega" per la adozione di provvedimenti di classificazione dei medicinali per uso umano, approvati con procedura centralizzata, ai sensi dell'art. 12, comma 5, della Legge 08 novembre 2012 n. 189", già conferita alla Dott.ssa Giuseppa Pistrutto con la suddetta determina direttoriale n. 2037 del 19 dicembre 2018, al fine di assicurare la continuità e l'efficacia dell'azione amministrativa dell'Agenzia;

Vista la Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea del 31 gennaio 2020 che riporta la sintesi delle Decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1° dicembre al 31 dicembre 2019 e riporta l'insieme delle nuove confezioni autorizzate;

Visto il parere sul regime di classificazione ai fini della fornitura espresso, su proposta dell'Ufficio Procedure Centralizzate, dalla Commissione Tecnico Scientifica (CTS) di AIFA in data 11-14 febbraio e del successivo parere espresso dalla Commissione Tecnico Scientifica (CTS) nella riunione del 11-13 marzo 2020;

Vista la lettera dell'Ufficio Misure di Gestione del Rischio del 23/03/2020 (protocollo MGR/0033327/P) con la quale è stato autorizzato il materiale educativo del prodotto medicinale SPRAVATO (esketamina);

DETERMINA

Le confezioni del seguente medicinale per uso umano di nuova autorizzazione, corredate di numero di AIC e classificazione ai fini della fornitura:

- SPRAVATO

descritte in dettaglio nell'Allegato, che fa parte integrante del presente provvedimento, sono collocate in apposita sezione della classe di cui all'art. 12, comma 5 della legge 8 novembre 2012 n. 189, denominata Classe C (nn), dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità.

Il titolare dell'AIC, prima dell'inizio della commercializzazione deve avere ottemperato, ove previsto, alle condizioni o limitazioni per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale e deve comunicare all'AIFA - Settore HTA ed economia del farmaco - il prezzo ex factory, il prezzo al pubblico e la data di inizio della commercializzazione del medicinale.

Per i medicinali di cui al comma 3 dell'articolo 12 del D.L n. 158/2012, convertito dalla Legge 189/2012, la collocazione nella classe C(nn) di cui alla presente determinazione viene meno automaticamente in caso di mancata presentazione della domanda di classificazione in fascia di rimborsabilità entro il termine di trenta giorni dal sollecito inviato dall'AIFA ai sensi

dell'articolo 12, comma 5-ter, del D.L. 158/2012, convertito dalla Legge 189/2012, con la conseguenza che il medicinale non potrà essere ulteriormente commercializzato.

La presente delibera entra in vigore il giorno successivo alla sua pubblicazione in Gazzetta Ufficiale.

Roma, 25/03/2020

Il Dirigente

(Dott.ssa Giuseppa Pistritto)

Inserimento, in accordo all'articolo 12, comma 5 della Legge 189/2012, in apposita sezione (denominata Classe C (nn)) dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità nelle more della presentazione da parte dell'azienda interessata di un'eventuale domanda di diversa classificazione. Le informazioni riportate costituiscono un estratto degli Allegati alle Decisioni della Commissione Europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci. Si rimanda quindi alla versione integrale di tali documenti.

Farmaco di nuova registrazione

SPRAVATO

Codice ATC - Principio Attivo: N06AX27 Esketamina

Titolare: JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL N.V.

Cod. Procedura EMEA/H/C/004535/0000

GUUE 31/01/2020



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.

Indicazioni terapeutiche

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

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 postsomministrazione 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).

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.

Confezioni autorizzate:

EU/1/19/1410/001 AIC:048398010 /E In base 32: 1G4ZPU
28 MG - SPRAY NASALE SOLUZIONE- USO NASALE - FLACONCINO (VETRO) 0,2 ML - 1
CONTENITORE SPRAY

EU/1/19/1410/002 AIC:048398022 /E In base 32: 1G4ZQ6
28 MG - SPRAY NASALE SOLUZIONE- USO NASALE - FLACONCINO (VETRO) 0,2 ML - 2
CONTENITORI SPRAY

EU/1/19/1410/003 AIC:048398034 /E In base 32: 1G4ZQL
28 MG - SPRAY NASALE SOLUZIONE- USO NASALE - FLACONCINO (VETRO) 0,2 ML - 3
CONTENITORI SPRAY

EU/1/19/1410/004 AIC:048398046 /E In base 32: 1G4ZQY

28 MG - SPRAY NASALE SOLUZIONE- USO NASALE - FLACONCINO (VETRO) 0,2 ML - 6 CONTENITORI SPRAY

Altre condizioni e requisiti dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

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

Condizioni o limitazioni per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale

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

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

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

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

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

SPRAVATO può indurre sedazione transitoria, disturbi dissociativi e della percezione e / o ipertensione arteriosa. Pertanto, i pazienti devono essere osservati da un operatore sanitario durante e dopo ciascuna sessione di trattamento, includendo una valutazione per determinare quando il paziente è considerato clinicamente stabile e pronto a lasciare le strutture sanitarie. Nei pazienti con patologie cardiovascolari o respiratorie clinicamente significative o instabili, SPRAVATO deve essere somministrato in un ambiente in cui siano disponibili attrezzature adeguate per la rianimazione e operatori sanitari con una formazione nella rianimazione cardiopolmonare.

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

o **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.

o La checklist "Preparazione del paziente a lasciare l'ambiente sanitario" destinata agli **operatori sanitari** (allegata alla guida degli operatori sanitari): l'obiettivo di questo ME è aiutare gli operatori sanitari a valutare quando, in seguito alla somministrazione di SPRAVATO, un paziente è considerato stabile e autorizzato a lasciare la clinica / struttura in cui è stato somministrato SPRAVATO in sicurezza.

Il seguente ME deve essere fornito ai pazienti:

o **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

Regime di fornitura: Medicinale soggetto a Ricetta Ministeriale a ricalco