

**UFFICIO PROCEDURE CENTRALIZZATE****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**

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

Visto l'art. 48 del decreto legislativo 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, così 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 recante: "Modifica al regolamento e funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) in attuazione dell'art. 17, comma 10 del decreto legge 6 luglio 2011, n. 98, convertito, con modificazioni, dalla legge 15 luglio 2011, n. 111;

Visto il decreto legislativo 30 marzo 2001, n. 165, recante "Norme generali sull'ordinamento del lavoro alle dipendenze delle amministrazioni pubbliche" e s.m.i.;

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) n. 1901/2006 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 12 dicembre 2006 sui prodotti medicinali per uso pediatrico, recante modifica del regolamento (CEE) n. 1768/92, della direttiva 2001/20/CE e del regolamento (CE) n. 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 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 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;

Visto il decreto del Ministro della Salute del 20 gennaio 2023, con il quale la Dott.ssa Anna Rosa Marra, a decorrere dal 25 gennaio 2023, è stata nominata Sostituto del Direttore Generale dell'Agenzia Italiana del Farmaco, nelle more dell'attuazione delle disposizioni di cui all'articolo 3 del decreto-legge n. 169 del 2022, convertito, con modificazioni, dalla Legge n. 196 del 2022;

Vista la determinazione del Direttore Generale del 12 agosto 2021, n. 960, con la quale è stato conferito alla Dott.ssa Adriana Ammassari l'incarico dirigenziale di livello non generale dell'Ufficio Procedure centralizzate, di durata triennale;

Visto il decreto del Ministro della Salute del 20 gennaio 2023, con il quale la Dott.ssa Anna Rosa Marra, a decorrere dal 25 gennaio 2023, è stata nominata Sostituto del Direttore Generale dell'Agenzia Italiana del Farmaco, nelle more dell'attuazione delle disposizioni di cui all'articolo 3 del decreto-legge n. 169 del 2022, convertito, con modificazioni, dalla Legge n. 196 del 2022;

Vista la determinazione del Sostituto del Direttore Generale n. 54 del 17.2.2023 di conferma alla dottoressa Adriana Ammassari della delega, (già conferita con Determinazione direttoriale n. 973 del 18 agosto 2021) ai sensi dell'art. 16, comma 1, lett. d) del decreto legislativo n. 165 del 2001 e dell'art. 10, comma 2, lettera e) del D.M. n. 245 del 20 settembre 2004, 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 per il periodo di durata dell'incarico conferitole;

Vista la Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea del 31 gennaio 2023 che riporta la sintesi delle decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio

di medicinali dal 1^a dicembre 2022 al 31 dicembre 2022 e riporta l'insieme dei nuovi farmaci e nuove confezioni registrate;

Vista la lettera dell'Ufficio Misure di Gestione del Rischio del 23 marzo 2020 (protocollo 033327/P-23/03/2020-AIFA-UMGR-P), con la quale è stato autorizzato il materiale educativo del prodotto medicinale - SPRAVATO (Esketamina);

Visto il parere sul regime di classificazione ai fini della fornitura espresso, su proposta dell'Ufficio procedure centralizzate, dalla Commissione Tecnico Scientifico (CTS) di AIFA in data 6, 8, 9 e 10 febbraio 2023;

Visti gli atti di Ufficio;

DETERMINA

La nuova confezione del seguente medicinale per uso umano di nuova autorizzazione, corredata di numero di AIC e classificazione ai fini della fornitura:

- SPRAVATO

descritta in dettaglio nell'Allegato, che fa parte integrante del presente provvedimento, è collocata 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 decreto legislativo n. 158/2012, convertito dalla legge n. 189/2012, la collocazione nella classe C(nn) di cui alla presente determina 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 decreto legislativo n. 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,23/02/2023

Il dirigente
(Dott. Adriana Ammassari)

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.

Nuove confezioni

SPRAVATO

Codice ATC - Principio Attivo: N06AX27 Esketamina

Titolare: JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL N.V.

Cod. Procedura EMEA/H/C/004535/IAIN/0015

GUUE 31/01/2023



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.

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.

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/1/19/1410/006 AIC:048398061 /E In base 32: 1G4ZRF
28 mg - Spray nasale - soluzione Uso Nasale - flaconcino (vetro) - 0.2 ml - 12 (4 x 3)
contenitori spray (confezione multipla)

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.

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 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

Regime di fornitura: Medicinale soggetto a prescrizione medica speciale - ricetta ministeriale a ricalco – psichiatra e neurologo (RMR).