

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Spravato 28 mg solución para pulverización nasal

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada pulverizador nasal contiene clorhidrato de esketamina correspondiente a 28 mg de esketamina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para pulverización nasal.

Solución acuosa, transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Spravato, en combinación con un ISRS o IRSN, está indicado en adultos con trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento, que no han respondido al menos a dos tratamientos diferentes con antidepresivos en el episodio depresivo moderado o grave actual.

Spravato, administrado de forma conjunta con terapia antidepresiva oral, está indicado en adultos con un episodio de trastorno depresivo mayor de moderado a grave, como tratamiento agudo a corto plazo, para la rápida reducción de los síntomas depresivos, los cuales de acuerdo al criterio clínico constituyen una emergencia psiquiátrica.

Ver sección 5.1 para una descripción de las poblaciones estudiadas.

4.2 Posología y forma de administración

La decisión de prescribir este medicamento debe ser tomada por un psiquiatra.

Está diseñado para su administración por el propio paciente bajo la supervisión directa de un profesional sanitario.

Una sesión de tratamiento consiste en la administración nasal y un período de observación tras la administración. Tanto la administración como la observación posterior a la administración se deben realizar en un entorno clínico adecuado.

Valoración antes del tratamiento

Antes de la administración de Spravato se debe determinar la presión arterial.

Si la presión arterial basal es elevada, deben sopesarse los riesgos de aumentos a corto plazo de la presión arterial y el beneficio del tratamiento (ver sección 4.4). No se debe administrar el medicamento si un aumento de la presión arterial o de la presión intracranal supone un riesgo grave (ver sección 4.3).

Los pacientes con enfermedades cardiovasculares o respiratorias clínicamente significativas o inestables precisan precauciones adicionales. En estos pacientes, el medicamento se debe administrar en un entorno en el que se disponga de un equipo de reanimación adecuado y de profesionales sanitarios con formación en reanimación cardiopulmonar (ver sección 4.4).

Observación después de la administración

Tras la administración de Spravato, se debe volver a medir la presión arterial al cabo de unos 40 minutos, y posteriormente cuando esté clínicamente justificado (ver sección 4.4).

Debido a la posibilidad de sedación, disociación y elevación de la presión arterial, los pacientes deben ser vigilados por un profesional sanitario hasta que se considere que están clínicamente estables y listos para abandonar el centro sanitario (ver sección 4.4).

Posología

Trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento

La dosis recomendada para el trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento se muestra en la Tabla 1 y Tabla 2 (adultos ≥ 65 años). Se recomienda mantener en la fase de mantenimiento la dosis que reciba el paciente al final de la fase de inducción. Se deben hacer ajustes de la dosis basados en la eficacia y la tolerabilidad de la dosis previa. Durante la fase de mantenimiento, la dosis se debe individualizar a la frecuencia más baja para mantener la remisión/respuesta.

Tabla 1: Posología recomendada de Spravato en adultos < 65 años con trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento

Fase de inducción	Fase de mantenimiento
<p>Semanas 1-4:</p> <p>Dosis inicial del día 1: 56 mg Dosis posteriores: 56 mg u 84 mg dos veces por semana</p>	<p>Semanas 5-8: 56 mg u 84 mg una vez por semana</p> <p>Desde la Semana 9: 56 mg u 84 mg cada 2 semanas o una vez por semana</p>
Se debe evaluar los signos de efectos beneficiosos del tratamiento al final de la fase de inducción para determinar la necesidad de continuar el tratamiento.	La necesidad de continuar el tratamiento se debe reexaminar periódicamente.

Tabla 2: Posología recomendada de Spravato en adultos ≥ 65 años con trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento

Fase de inducción	Fase de mantenimiento
<p>Semanas 1-4:</p> <p>Dosis inicial del día 1: 28 mg Dosis posteriores: 28 mg, 56 mg u 84 mg dos veces por semana, todos los cambios de dosis se deben hacer en incrementos de 28 mg</p>	<p>Semanas 5-8: 28 mg, 56 mg u 84 mg una vez por semana, todos los cambios de dosis se deben hacer en incrementos de 28 mg</p> <p>Desde la Semana 9: 28 mg, 56 mg u 84 mg cada 2 semanas o una vez por semana, todos los cambios de dosis se deben hacer en incrementos de 28 mg</p>
Se debe evaluar los signos de efectos beneficiosos del tratamiento al final de la fase de inducción para determinar la necesidad de continuar el tratamiento.	La necesidad de continuar el tratamiento se debe reexaminar periódicamente.

Una vez que mejoren los síntomas depresivos, se recomienda tratamiento durante al menos 6 meses.

Tratamiento agudo a corto plazo de una emergencia psiquiátrica debida a trastorno depresivo mayor
La dosis recomendada en pacientes adultos (<65 años) es de 84 mg dos veces a la semana durante 4 semanas. La reducción de la dosis a 56 mg se debe hacer en función de la tolerabilidad. Después de

4 semanas de tratamiento con Spravato, la terapia antidepresiva (AD) oral se debe continuar, según el criterio clínico.

En estos pacientes, el tratamiento con Spravato debe formar parte del plan integral de atención clínica.

Recomendaciones sobre la ingesta de alimentos y líquidos antes de la administración

Dado que algunos pacientes pueden sufrir náuseas y vómitos tras la administración de este medicamento, se debe aconsejar a los pacientes que no coman durante al menos 2 horas antes de la administración y que no beban líquidos durante al menos 30 minutos antes de la administración (ver sección 4.8).

Corticosteroide nasal o descongestivo nasal

A los pacientes que necesiten un corticosteroide nasal o descongestivo nasal en un día de administración se debe aconsejar que no se apliquen estos medicamentos en la hora previa a la administración.

Omisión de sesión(es) de tratamiento

Los pacientes que han omitido sesión(es) de tratamiento durante las primeras 4 semanas de tratamiento, deben continuar con su pauta posológica actual.

En los pacientes con trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento que omitan sesión(es) de tratamiento durante la fase de mantenimiento y presenten un empeoramiento de sus síntomas de depresión, según criterio clínico, se considerará volver a la pauta posológica anterior (ver tablas 1 y 2).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (de 65 o más años de edad)

En los pacientes de edad avanzada, la dosis inicial de Spravato para el trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento es de 28 mg de esketamina (día 1, dosis inicial; véase la tabla 2 anterior). Las dosis posteriores se deben aumentar en incrementos de 28 mg hasta 56 mg u 84 mg en función de la eficacia y la tolerabilidad.

Spravato no ha sido estudiado en pacientes de edad avanzada como tratamiento agudo a corto plazo de una emergencia psiquiátrica debida a trastorno depresivo mayor.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). Sin embargo, la dosis máxima de 84 mg se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

Spravato no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). No se recomienda su uso en esta población (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal de leve a grave. No se estudiaron pacientes en diálisis.

Población pediátrica

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Spravato en pacientes pediátricos de 17 o menos años de edad. No hay un uso relevante de Spravato en niños menores de 7 años.

Forma de administración

Este medicamento es para vía nasal únicamente. El pulverizador nasal es un dispositivo de un solo uso que administra un total de 28 mg de esketamina en dos pulverizaciones (una por fosa nasal). Para evitar la pérdida de medicamento, no se debe preparar (cebar) el dispositivo antes de su uso. Está destinado para la administración por el propio paciente bajo la supervisión de un profesional sanitario,

utilizando un dispositivo (para una dosis de 28 mg), dos dispositivos (para una dosis de 56 mg) o tres dispositivos (para una dosis de 84 mg), con un intervalo de 5 minutos de descanso entre el uso de cada dispositivo.

Estornudos después de la administración

Si se producen estornudos inmediatamente después de la administración, no se debe utilizar un dispositivo de sustitución.

Uso de la misma fosa nasal durante 2 pulverizaciones consecutivas

En caso de administración en el mismo orificio nasal, no se debe utilizar un dispositivo de sustitución.

La suspensión del tratamiento no exige una reducción gradual; según los datos de los ensayos clínicos, el riesgo de síntomas de abstinencia es bajo.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, ketamina, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Pacientes en quienes el aumento de la presión arterial o de la presión intracraneal suponga un riesgo grave (ver sección 4.8):
 - Pacientes con vasculopatía aneurismática (incluida la de vasos intracraneales, torácicos o de la aorta abdominal o de arterias periféricas).
 - Pacientes con antecedentes de hemorragia intracerebral.
 - Episodio cardiovascular reciente (en las 6 semanas previas), incluido el infarto de miocardio (IM).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico

La eficacia de esketamina en la prevención del suicidio o en reducir la ideación o el comportamiento suicida no ha sido demostrada (ver sección 5.1). El uso de esketamina no impide la necesidad de hospitalización si está clínicamente justificado, incluso si los pacientes experimentan una mejoría después de una dosis inicial de esketamina.

El tratamiento debe ir acompañado de una estrecha supervisión de los pacientes y en particular en aquellos con alto riesgo, especialmente al principio del tratamiento y después de un cambio de dosis. Se debe advertir a los pacientes (y a sus cuidadores) de la necesidad de vigilar cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o pensamientos suicidas y cambios inusuales en el comportamiento, y de buscar asesoramiento médico de inmediato si estos síntomas se presentan.

La depresión está asociada con un riesgo aumentado de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (episodios relacionados con suicidio). Este riesgo persiste hasta que se produce una remisión significativa, por lo que se debe vigilar estrechamente a los pacientes. La experiencia clínica general indica que el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras fases de la recuperación.

Se sabe que los pacientes con antecedentes de episodios relacionados con suicidio o los que muestran un grado significativo de ideación suicida antes del inicio del tratamiento tienen un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio y se deben someter a especial vigilancia durante el tratamiento.

Deterioros neuropsiquiátricos y motores

Durante los ensayos clínicos se ha comunicado que esketamina ha causado somnolencia, sedación, síntomas disociativos, alteraciones de la percepción, mareos, vértigo y ansiedad (ver sección 4.8). Estos efectos pueden alterar la atención, el juicio, el pensamiento, la velocidad de reacción y las habilidades motrices. En cada sesión de tratamiento, se debe vigilar a los pacientes bajo la supervisión

de un profesional sanitario para valorar cuándo se considera que el paciente está estable según el criterio clínico (ver sección 4.7).

Depresión respiratoria

Puede producirse depresión respiratoria con dosis altas tras la inyección intravenosa rápida de esketamina o ketamina cuando se utiliza para anestesia. Se han notificado casos raros de sedación profunda. El uso concomitante de esketamina con depresores del SNC puede aumentar el riesgo de sedación (ver sección 4.5). Durante el uso poscomercialización, se han observado casos raros de depresión respiratoria. La mayoría de estos casos se han notificado con el uso en combinación con depresores del SNC y/o en pacientes con comorbilidades como obesidad, ansiedad, enfermedades cardiovasculares y respiratorias. Estos episodios fueron de naturaleza transitoria y se resolvieron después de estimulación verbal/táctil u oxígeno suplementario. Se precisa una estrecha vigilancia de la aparición de sedación y depresión respiratoria.

Efecto sobre la presión arterial

Esketamina puede causar aumentos transitorios de la presión arterial sistólica y/o diastólica que alcanzan su máximo alrededor de 40 minutos después de la administración del medicamento y duran aproximadamente 1-2 horas (ver sección 4.8). Se puede producir un aumento considerable de la presión arterial después de cualquier sesión de tratamiento. Esketamina está contraindicado en pacientes en quienes un aumento de la presión arterial o de la presión intracranal suponga un riesgo grave (ver sección 4.3). Antes de prescribir esketamina, hay que valorar cuidadosamente a los pacientes con otras enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares para determinar si los beneficios potenciales de esketamina superan sus riesgos.

En los pacientes cuya presión arterial antes de administrar la dosis se considere elevada (como orientación general: > 140/90 mm Hg en los pacientes de edad < 65 años y > 150/90 mm Hg en los pacientes de edad ≥ 65 años), es apropiado ajustar hábitos de vida y/o tratamientos farmacológicos para reducir la presión arterial antes de iniciar el tratamiento con esketamina. Si la presión arterial está elevada antes de la administración de esketamina, habrá que tener en cuenta el balance beneficio y riesgo en cada paciente para tomar la decisión de retrasar el tratamiento con esketamina.

La presión arterial se debe supervisar después de la administración de la dosis. Se debe medir la presión arterial unos 40 minutos después de la dosis y posteriormente cuando esté clínicamente justificado hasta que desciendan los valores. Si la presión arterial se mantiene elevada durante un período prolongado de tiempo, hay que solicitar cuanto antes la ayuda de médicos con experiencia en el control de la presión arterial. Los pacientes que sufren los síntomas de una crisis hipertensiva deben ser remitidos inmediatamente para recibir asistencia urgente.

Pacientes con enfermedades cardiovasculares o respiratorias clínicamente significativas o inestables

El tratamiento con esketamina en pacientes con enfermedades cardiovasculares o respiratorias clínicamente significativas o inestables solo se debe iniciar si el beneficio es mayor que el riesgo. En estos pacientes, esketamina se debe administrar en un entorno en el que se disponga de un equipo de reanimación adecuado y de profesionales sanitarios con formación en reanimación cardiopulmonar. Entre las enfermedades que se deben tener en cuenta figuran, a título de ejemplo:

- Insuficiencia pulmonar significativa, incluida la EPOC;
- Apnea del sueño con obesidad mórbida ($IMC \geq 35$);
- Pacientes con bradi o taquiarritmias no controladas que causan inestabilidad hemodinámica;
- Pacientes con antecedentes de IM. Estos pacientes deben estar clínicamente estables y sin síntomas cardíacos antes de la administración;
- Cardiopatía valvular o insuficiencia cardíaca hemodinámicamente significativas (clase III-IV de la NYHA).

Abuso de drogas, dependencia, abstinencia

Las personas con antecedentes de abuso de drogas o dependencia pueden correr un mayor riesgo de abuso y mal uso de esketamina. Antes de prescribir esketamina, se debe valorar el riesgo de abuso o mal uso de cada paciente, y en los pacientes que reciban esketamina se debe vigilar la aparición de comportamientos o situaciones de abuso o mal uso, incluido el comportamiento de búsqueda de drogas, durante el tratamiento.

Se han notificado dependencia y tolerancia con el uso prolongado de ketamina. En personas dependientes de la ketamina, se han notificado síntomas de abstinencia de deseo compulsivo de droga, ansiedad, temblores, sudoración y palpitaciones al interrumpir el uso de ketamina.

La ketamina, la mezcla racémica de arketamina y esketamina, es un medicamento para el que se ha notificado una utilización abusiva. El potencial de abuso, mal uso y uso ilícito de esketamina se minimiza porque la administración se realiza bajo la supervisión directa de un profesional sanitario. Spravato contiene esketamina y puede ser objeto de abuso y uso ilícito.

Otras poblaciones en riesgo

Spravato se debe utilizar con precaución en pacientes con las siguientes condiciones. Se debe valorar cuidadosamente a estos pacientes antes de prescribir Spravato, e iniciar el tratamiento solo si el beneficio supera al riesgo:

- Presencia o antecedentes de psicosis;
- Presencia o antecedentes de manía o trastorno bipolar;
- Hipertiroidismo que no ha sido suficientemente tratado;
- Antecedentes de lesión cerebral, encefalopatía hipertensiva, terapia intratecal con derivaciones ventriculares o cualquier otra condición asociada con aumento de la presión intracraneal.

Pacientes de edad avanzada (de 65 o más años de edad)

Los pacientes de edad avanzada tratados con Spravato pueden tener un mayor riesgo de caídas una vez movilizados, por lo que estos pacientes deben ser vigilados cuidadosamente.

Insuficiencia hepática grave

Debido al aumento previsto de la exposición y a la falta de experiencia clínica, no se recomienda el uso de Spravato en pacientes con insuficiencia hepática de clase C de Child-Pugh (grave).

Se ha notificado hepatotoxicidad con el uso crónico de ketamina, por lo que no se puede descartar la posibilidad de tal efecto debido al uso a largo plazo de Spravato. No se observó evidencia de hepatotoxicidad en un ensayo clínico a largo plazo con pacientes tratados con una exposición de una duración total media de 42,9 meses (hasta 79 meses).

Síntomas del tracto urinario

Se han notificado síntomas vesicales y del tracto urinario con el uso de Spravato (ver sección 4.8). Se recomienda vigilar los síntomas del tracto urinario y vesicales durante el curso del tratamiento y consultar a un profesional sanitario adecuado cuando los síntomas persistan.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El uso concomitante de Spravato con depresores del SNC (p. ej., benzodiazepinas, opioides, alcohol) puede aumentar la sedación, cuya posible aparición debe vigilarse estrechamente.

La presión arterial se debe controlar estrechamente cuando se utilice Spravato junto con psicoestimulantes (p.ej, anfetaminas, metilfenidato, modafinilo, armodafinilo) u otros medicamentos

que puedan aumentar la presión arterial (p.ej, derivados de xantinas, ergometrina, hormonas tiroideas, vasopresina o IMAOs como tranilcipromina, selegilina, fenelzina).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

No se recomienda utilizar Spravato durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de esketamina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han demostrado que ketamina, la mezcla racémica de arketamina y esketamina, induce neurotoxicidad en los fetos en desarrollo (ver sección 5.3). No se puede descartar un riesgo similar con esketamina.

Si una mujer se queda embarazada durante el tratamiento con Spravato, el tratamiento se debe suspender y se debe informar a la paciente del posible riesgo para el feto y de las opciones clínicas/terapéuticas lo antes posible.

Lactancia

Se desconoce si esketamina se excreta en la leche materna. Los datos obtenidos en animales han demostrado la excreción de esketamina en la leche. No se puede descartar un riesgo para los lactantes. Hay que decidir si se interrumpe la lactancia o si se suspende/descarta el tratamiento con Spravato teniendo en cuenta el efecto beneficioso de la lactancia para el niño y los beneficios del tratamiento para la madre.

Fertilidad

Los estudios en animales mostraron que esketamina no afectaba negativamente a la fertilidad ni a la capacidad reproductora.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Spravato tiene una influencia importante en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. En los estudios clínicos se ha comunicado que Spravato causa somnolencia, sedación, síntomas disociativos, alteraciones de la percepción, mareos, vértigo y ansiedad (ver sección 4.8). Antes de la administración de Spravato, hay que indicar a los pacientes que no realicen actividades potencialmente peligrosas que exijan alerta mental y coordinación motriz completas, como conducir un vehículo o manejar maquinaria, hasta el día siguiente después de un sueño reparador (ver sección 4.4).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia en pacientes tratados con Spravato fueron mareos (31%), disociación (27%), náuseas (27%), cefalea (23%), somnolencia (18%), disgeusia (18%), vértigo (16%), hipoestesia (11%), vómitos (11%), y aumento de la presión arterial (10%).

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas con esketamina se enumeran en la Tabla 3. Dentro de la clasificación por órganos y sistemas designada, las reacciones adversas se enumeran bajo secciones de frecuencia, utilizando el siguiente criterio: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$);

poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$); muy raras ($< 1/10\,000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 3: Lista de reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa al medicamento			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos psiquiátricos	disociación	ansiedad, estado de ánimo eufórico, estado confusional, desrealización, irritabilidad, alucinaciones incluyendo alucinaciones visuales, agitación, ilusión, crisis de angustia, alteración de la percepción del tiempo	enlentecimiento psicomotor, estrés emocional, disforia	
Trastornos del sistema nervioso	mareos, cefalea, somnolencia, disgeusia, hipoestesia	parestesia, sedación, temblor, deterioro mental, letargo, disartria, alteración de la atención	nistagmo, hiperactividad psicomotora	convulsión
Trastornos oculares		visión borrosa		
Trastornos del oído y del laberinto	vértigo	acúfenos, hiperacusia		
Trastornos cardíacos		taquicardia	bradicardia	
Trastornos vasculares		hipertensión	hipotensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		molestias nasales, irritación de garganta, dolor orofaríngeo, sequedad nasal incluyendo costras nasales, prurito nasal		depresión respiratoria
Trastornos gastrointestinales	náuseas, vómitos	hipoestesia oral, sequedad de boca	hipersecreción salival	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		hiperhidrosis	sudor frío	
Trastornos renales y urinarios		polaquiuria, disuria, urgencia miccional		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		sensación anormal, sensación de embriaguez, astenia, llanto, sensación de cambio de temperatura corporal	alteración de la marcha	
Exploraciones complementarias	aumento de la presión arterial			

Seguridad a largo plazo

La seguridad a largo plazo se evaluó en un estudio de extensión fase 3, multicéntrico, abierto (TRD3008) en 1 148 pacientes adultos con trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento, representando una exposición de 3 777 pacientes al año. Los pacientes fueron tratados con esketamina con una exposición de duración total media de 42,9 meses (hasta 79 meses) donde un 63% y un 28%

de los pacientes recibieron tratamiento al menos 3 y 5 años, respectivamente. El perfil de seguridad de esketamina fue consistente con el perfil de seguridad conocido observado en los ensayos clínicos pivotales. No se han identificado nuevas señales de seguridad.

Descripción de determinadas reacciones adversas

Disociación

La disociación (27%) fue uno de los efectos psicológicos más frecuentes de esketamina. Otros términos relacionados incluyeron desrealización (2,2%), despersonalización (2,2%), ilusiones (1,3%) y distorsión del tiempo (1,2%). Estas reacciones adversas se notificaron como transitorias y autolimitadas y se produjeron en el día de la administración. La disociación se notificó como grave en intensidad con una incidencia inferior al 4% a lo largo de los estudios. Los síntomas de disociación se resolvieron normalmente a la hora y media después de la dosis, y la gravedad tendía a disminuir en el tiempo con el tratamiento repetido.

Sedación/somnolencia/depresión respiratoria

En los ensayos clínicos, las reacciones adversas de sedación (9,3%) y somnolencia (18,2%) fueron principalmente de intensidad leve o moderada, se produjeron en el día de la administración y se resolvieron espontáneamente en el mismo día. Los efectos sedantes se resolvieron normalmente a la hora y media después de la dosis. Las tasas de somnolencia fueron relativamente estables a lo largo del tiempo durante el tratamiento a largo plazo. En los casos de sedación no se observaron síntomas de dificultad respiratoria, y los parámetros hemodinámicos (incluidas las constantes vitales y la saturación de oxígeno) se mantuvieron dentro de los límites normales. Durante el uso poscomercialización, se han observado casos raros de depresión respiratoria (ver sección 4.4).

Cambios de la presión arterial

En los ensayos clínicos para el trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento, los aumentos de la presión arterial sistólica y diastólica (PAS y PAD) a lo largo del tiempo fueron de 7 a 9 mmHg en la PAS y de 4 a 6 mmHg en la PAD 40 minutos después de la dosis, y de 2 a 5 mmHg en la PAS y de 1 a 3 mmHg en la PAD una hora y media después de la dosis en los pacientes tratados con Spravato más antidepresivos orales (ver sección 4.4). La frecuencia de elevaciones de presión arterial notablemente anómalas de la PAS (aumento \geq 40 mmHg) osciló entre el 8% (< 65 años) y el 17% (\geq 65 años), mientras que las de la PAD (aumento \geq 25 mmHg) osciló entre el 13% (< 65 años) y el 14% (\geq 65 años) en los pacientes tratados con esketamina más antidepresivo oral. La incidencia de aumento de la PAS (\geq 180 mmHg) fue del 3% y el de la PAD (\geq 110 mmHg) del 4%.

Deterioro cognitivo y de la memoria

Se han notificado deterioro cognitivo y de la memoria con el uso o abuso de drogas a largo plazo de ketamina. Estos efectos no aumentaban con el tiempo y eran reversibles después de suspender el uso de ketamina. En los ensayos clínicos a largo plazo, incluyendo un ensayo clínico con pacientes tratados con una exposición de duración total media de 42,9 meses (hasta 79 meses), se evaluó a lo largo del tiempo el efecto del pulverizador nasal de esketamina sobre el funcionamiento cognitivo y el rendimiento se mantuvo estable.

Síntomas del tracto urinario

Se han comunicado casos de cistitis intersticial con el uso diario y prolongado de ketamina a dosis altas. En los ensayos clínicos con esketamina no hubo casos de cistitis intersticial, pero se observó una mayor tasa de síntomas del tracto urinario inferior (polaquíuria, disuria, urgencia miccional, nicturia y cistitis) en los pacientes tratados con esketamina que en los pacientes tratados con placebo. No se observaron casos de cistitis intersticial en un ensayo clínico a largo plazo con pacientes tratados con una exposición de duración total media de 42,9 meses (hasta 79 meses).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

La posibilidad de sobredosis de Spravato por parte del paciente se minimiza debido al diseño del producto y a que la administración se realiza bajo la supervisión de un profesional sanitario (ver sección 4.2).

Síntomas

La dosis única máxima del pulverizador nasal de esketamina probada en voluntarios sanos fue de 112 mg, sin que hubiera indicios de toxicidad y/o resultados clínicos adversos. Sin embargo, en comparación con el intervalo de dosis recomendado, la dosis de 112 mg del pulverizador nasal de esketamina se asoció con tasas más altas de reacciones adversas, incluidos mareos, hiperhidrosis, somnolencia, hipoestesia, sensación anormal, náuseas y vómitos.

Cabe esperar síntomas amenazantes para la vida basándose en la experiencia con la administración de ketamina en cantidades 25 veces superiores a la dosis anestésica habitual. Los síntomas clínicos se describen como convulsiones, arritmias cardíacas y parada respiratoria. Es improbable que sea viable la administración de una dosis supraterapéutica comparable de esketamina por vía intranasal.

Tratamiento

No existe ningún antídoto específico para la sobredosis de esketamina. En caso de sobredosis, se debe considerar la posibilidad de involucrar a múltiples medicamentos. El tratamiento de la sobredosis de Spravato debe consistir en el tratamiento de los síntomas clínicos y la vigilancia pertinente. Se deben mantener una supervisión y una vigilancia estrechas hasta que el paciente se recupere.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Psicoanalépticos; Otros antidepresivos, código ATC: N06AX27.

Mecanismo de acción

Esketamina es el enantiómero S de la ketamina racémica. Es un antagonista no selectivo y no competitivo del receptor de *N*-metil-*D*-aspartato (NMDA), un receptor ionotrópico de glutamato. A través del antagonismo del receptor de NMDA, esketamina produce un aumento transitorio de la liberación de glutamato que hace que aumente la estimulación del receptor de ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPAR) y causa posteriormente aumentos de la señalización neurotrófica que pueden contribuir al restablecimiento de la función sináptica en estas regiones cerebrales implicadas en la regulación del estado de ánimo y del comportamiento emocional. El restablecimiento de la neurotransmisión dopaminérgica en las regiones cerebrales implicadas en la recompensa y la motivación, y la disminución de la estimulación de las regiones cerebrales implicadas en la anhedonia, pueden contribuir a la respuesta rápida.

Efectos farmacodinámicos

Potencial de abuso

En un estudio del potencial de abuso realizado en policonsumidores de drogas recreativas (n=41), dosis únicas del pulverizador nasal de esketamina (84 mg y 112 mg) y del fármaco control activo ketamina intravenosa (0,5 mg/kg infundidos en 40 minutos), produjeron puntuaciones significativamente mayores que un placebo en las valoraciones subjetivas de “apetencia por el fármaco” y en otras medidas de los efectos subjetivos del fármaco.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y seguridad del pulverizador nasal de esketamina fue investigada en cinco estudios clínicos de fase 3 (TRD3001, TRD3002, TRD3003, TRD3004 y TRD3005) en pacientes adultos (de 18 a 86 años) con depresión resistente al tratamiento (DRT) que cumplían los criterios del DSM-5 de trastorno depresivo mayor y no habían respondido al menos a dos tratamientos con antidepresivos orales (ADs) a una dosis y duración adecuadas en el episodio depresivo mayor actual. Se incluyeron a 1 833 pacientes adultos, de los que 1 601 se expusieron a esketamina. Además de ello, en el estudio de fase 2 TRD2005 de Japón se aleatorizaron 202 pacientes (122 pacientes recibieron esketamina), en el estudio de fase 3 TRD3006, realizado principalmente en China, se aleatorizaron 252 pacientes (126 pacientes recibieron esketamina) y en el estudio de fase 3 TRD3013 se aleatorizaron 676 pacientes (334 pacientes recibieron esketamina).

La eficacia y seguridad del pulverizador nasal de esketamina fue investigada en dos estudios clínicos de fase 3 en pacientes adultos (de 18 a 64 años) con trastorno depresivo mayor de moderado a grave (puntuación total de la MADRS >28) que tenían respuesta afirmativa a preguntas de la Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (*Mini International Neuropsychiatric Interview*, MINI, por sus siglas en inglés) B3 (“¿Pensamiento [incluso momentáneamente] de dañarse o de herirse o de lesionarse a uno mismo: con al menos alguna intencionalidad o conciencia de que como resultado puede llegar a morir; o pensamiento de suicidio [es decir, de suicidarse]?”) y B10 (“¿Intencionalidad de actuar bajo pensamientos de suicidarse en las últimas 24 horas?”). Se incluyeron a 456 pacientes adultos, de los que 227 se expusieron a Spravato.

Depresión resistente al tratamiento: estudios a corto plazo

Se evaluó esketamina en tres estudios de fase 3 a corto plazo (4 semanas) aleatorizados, doble ciego y con control activo en pacientes con DRT. Los estudios TRANSFORM-1 (TRD3001) y TRANSFORM-2 (TRD3002) se realizaron en adultos (de 18 a < 65 años), y el estudio TRANSFORM-3 (TRD3005) en adultos ≥ 65 años de edad. Los pacientes de los estudios TRD3001 y TRD3002 iniciaron el tratamiento con 56 mg de esketamina más un AD oral diario de nuevo inicio o un AD oral diario de nuevo inicio más pulverizador nasal de placebo en el día 1. Las dosis de esketamina se mantuvieron luego en 56 mg o se ajustaron a 84 mg o su equivalente en pulverizador nasal de placebo administrados dos veces por semana durante una fase de inducción doble ciego de 4 semanas. Las dosis de 56 mg u 84 mg de esketamina fueron fijas en el estudio TRD3001 y flexibles en el estudio TRD3002. En el estudio TRD3005, los pacientes (≥ 65 años) iniciaron tratamiento con 28 mg de esketamina más un AD oral diario de nuevo inicio o un AD oral diario de nuevo inicio más pulverizador nasal de placebo (día 1). Las dosis de esketamina se ajustaron a 56 mg u 84 mg o el pulverizador nasal de placebo equivalente administrados dos veces por semana durante una fase de inducción doble ciego de 4 semanas. En los estudios de dosis flexibles TRD3002 y TRD3005, el ajuste al alza de la dosis de esketamina se basó en el criterio clínico, y la dosis podía reducirse en función de la tolerabilidad. En todos los estudios, se instauró en el día 1 un AD oral en régimen abierto de nuevo inicio (IRSN: duloxetina, venlafaxina de liberación prolongada; ISRS: escitalopram, sertralina). La elección del AD oral de nuevo inicio la hizo el investigador basándose en los antecedentes de tratamiento del paciente. En todos los estudios a corto plazo, la variable primaria de eficacia fue el cambio de la puntuación total de la MADRS desde el valor basal al día 28.

En la tabla 4 se presentan las características demográficas y de la enfermedad basales de los pacientes de los estudios TRD3002, TRD3001 y TRD3005.

Tabla 4: Características demográficas basales de TRD3002, TRD3001 y TRD3005 (análisis del total de pacientes)

	Estudio TRD3002 (N=223)	Estudio TRD3001 (N=342)	Estudio TRD3005 (N=137)
Edad, años			
Mediana (intervalo)	47,0 (19; 64)	47,0 (18; 64)	69,0 (65; 86)
Sexo, n (%)			
Varones	85 (38,1%)	101 (29,5%)	52 (38,0%)

Mujeres	138 (61,9%)	241 (70,5%)	85 (62,0%)
Raza, n (%)			
Blanca	208 (93,3%)	262 (76,6%)	130 (94,9%)
Negra o afroamericanos	11 (4,9%)	19 (5,6%)	--
Antidepresivos orales previos sin respuesta (es decir, antidepresivos que no han tenido éxito)			
Número de antidepresivos específicos, n (%)			
2	136 (61,0%)	167 (48,8%)	68 (49,6%)
3 o más	82 (36,8%)	167 (48,8%)	58 (42,3%)
Medicación antidepresiva oral de nuevo inicio instaurada en la aleatorización, n (%)			
IRSN	152 (68,2%)	196 (57,3%)	61 (44,5%)
ISRS	71 (31,8%)	146 (42,7%)	76 (55,5%)
Retirada del estudio (por cualquier motivo), n/N (%)	30/227 (13,2%)	31/346 (9,0%)	16/138 (11,6%)

En el estudio con dosis flexibles TRD3002, en el día 28, el 67% de los pacientes aleatorizados a esketamina habían recibido 84 mg. En el estudio TRD3002, esketamina más un AD oral de nuevo inicio mostraron superioridad clínicamente significativa y estadística en comparación con un AD oral de nuevo inicio (IRSN: duloxetina, venlafaxina de liberación prolongada; ISRS: escitalopram, sertralina) más pulverizador nasal de placebo (Tabla 5), y se observó reducción de los síntomas al cabo de sólo 24 horas tras la dosis.

En el estudio TRD3001, se observó un efecto clínicamente significativo del tratamiento en el cambio de las puntuaciones totales de la MADRS respecto a las basales al final de la fase de inducción de 4 semanas favorable a esketamina más un AD oral de nuevo inicio en comparación con un AD oral de nuevo inicio (IRSN: duloxetina, venlafaxina de liberación prolongada; ISRS: escitalopram, sertralina) más pulverizador nasal de placebo (Tabla 5). En el estudio TRD3001, el efecto del tratamiento en el grupo con 84 mg de esketamina más AD oral no fue estadísticamente significativo comparado con AD oral más placebo.

En el estudio TRD3005, en el día 28, el 64 % de los pacientes aleatorizados a esketamina habían recibido 84 mg, el 25 % 56 mg y el 10 % 28 mg. En el estudio TRD3005, se observó un efecto clínicamente significativo, pero no estadísticamente significativo del tratamiento en el cambio de las puntuaciones totales de la MADRS respecto a las basales al final de la fase de inducción de 4 semanas favorable a esketamina más un AD oral de nuevo inicio en comparación con un AD oral de nuevo inicio (IRSN: duloxetina, venlafaxina de liberación prolongada; ISRS: escitalopram, sertralina) más pulverizador nasal de placebo (Tabla 5). Los análisis de subgrupos sugieren una eficacia limitada en la población mayor de 75 años.

Tabla 5: Resultados de eficacia primaria del cambio en la puntuación total de la MADRS en ensayos clínicos de 4 semanas (ANCOVA BOCF*)

Nº de estudio	Grupo de tratamiento [§]	Número de pacientes	Puntuación basal media (DE)	Cambio de la media de MC desde el momento basal al final de la semana 4 (EE)	Diferencia de media MC (IC del 95 %) [†]
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 + pulverizador nasal de placebo	113	37,5 (6,2)	-14,7 (1,3)	

TRD3002	Spravato (56 mg u 84 mg) + AD oral	114	37,0 (5,7)	-17,7 (1,3)	-3,5 (-6,7; -0,3)‡
	AD oral + pulverizador nasal de placebo	109	37,3 (5,7)	-14,3 (1,3)	
TRD3005 (≥ 65 años)	Spravato (28 mg, 56 mg u 84 mg) + AD oral	72	35,5 (5,9)	-10,1 (1,7)	-2,9 (-6,5; 0,6)§
	AD oral + pulverizador nasal de placebo	65	34,8 (6,4)	-6,8 (1,7)	

DE = desviación estándar; EE = error estándar; media MC = media de mínimos cuadrados; IC = intervalo de confianza; AD = antidepresivo

* Análisis ANCOVA con imputación de la observación basal realizada, que significa que, para un paciente que suspende el tratamiento, se asume que el grado de depresión vuelve al valor basal (es decir, el grado de depresión es el mismo que antes del inicio del tratamiento)

§ Administración nasal de esketamina o placebo; AD oral = AD de nuevo inicio (IRSN: duloxetina, venlafaxina de liberación prolongada; ISRS: escitalopram, sertralina)

† Diferencia (Spravato + AD oral menos AD oral + pulverizador nasal de placebo) en el cambio de la media de mínimos cuadrados respecto al valor basal

‡ Grupo de tratamiento que fue estadísticamente significativo superior a AD oral + pulverizador nasal de placebo

Estimación no sesgada de la mediana (es decir, combinación ponderada de las medias de MC de la diferencia de AD oral + pulverizador nasal de placebo) e intervalo de confianza flexible del 95 %

Tasas de respuesta y remisión

Se definió la respuesta como la reducción ≥ 50 % de la puntuación total de la MADRS respecto al valor basal de la fase de inducción. Basándose en la reducción de la puntuación total de la MADRS respecto a la basal, la proporción de pacientes de los estudios TRD3001, TRD3002 y TRD3005 que mostraron respuesta a esketamina más tratamiento con AD oral fue mayor que la de AD oral más pulverizador nasal de placebo durante toda la fase de inducción al doble ciego de 4 semanas (Tabla 6).

Se definió la remisión como una puntuación total de la MADRS ≤ 12. En los tres estudios, una mayor proporción de pacientes tratados con esketamina más AD oral que de los tratados con AD oral más pulverizador nasal de placebo estaban en remisión al final de la fase de inducción doble ciego de 4 semanas (Tabla 6).

Tabla 6: Tasas de respuesta y remisión en los ensayos clínicos de 4 semanas basadas en los datos de BOCF*

Nº de estudio	Grupo de tratamiento§	Número de pacientes (%)					
		Tasa de respuesta†					Tasa de remisión‡
		24 horas	Semana 1	Semana 2	Semana 3	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 + pulverizador nasal de placebo	8 (7,1 %)	5 (4,4 %)	15 (13,3 %)	25 (22,1 %)	42 (37,2 %)	33 (29,2 %)

	Spravato 56 mg u 84 mg + AD oral	18 (15,8 %)	15 (13,2 %)	29 (25,4 %)	54 (47,4 %)	70 (61,4 %)	53 (46,5 %)
TRD3002	AD oral + pulverizador nasal de placebo	11 (10,1 %)	13 (11,9 %)	23 (21,1 %)	35 (32,1 %)	52 (47,7 %)	31 (28,4 %)
TRD3005 (≥ 65 años)	Spravato 28 mg, 56 mg u 84 mg + AD oral	ND	4 (5,6 %)	4 (5,6 %)	9 (12,5 %)	17 (23,6 %)	11 (15,3 %)
	AD oral + pulverizador nasal de placebo	ND	3 (4,6 %)	8 (12,3 %)	8 (12,3 %)	8 (12,3 %)	4 (6,2 %)

AD = antidepresivo; ND = no disponible

* Con imputación de la observación basal realizada, que significa que, para un paciente que suspende el tratamiento, se asume que el grado de depresión vuelve al valor basal (es decir, el grado de depresión es el mismo que antes del inicio del tratamiento)

§ Administración nasal de Spravato o placebo; AD oral = AD de nuevo inicio (IRSN: duloxetina, venlafaxina de liberación prolongada; ISRS: escitalopram, sertralina)

† Se definió la respuesta como la reducción ≥ 50 % de la puntuación total de la MADRS respecto a la basal

‡ Se definió la remisión como una puntuación total de la MADRS ≤ 12

La primera dosis fue de 56 mg de Spravato + AD oral

Depresión resistente al tratamiento: estudios a largo plazo

Estudio de prevención de recaídas

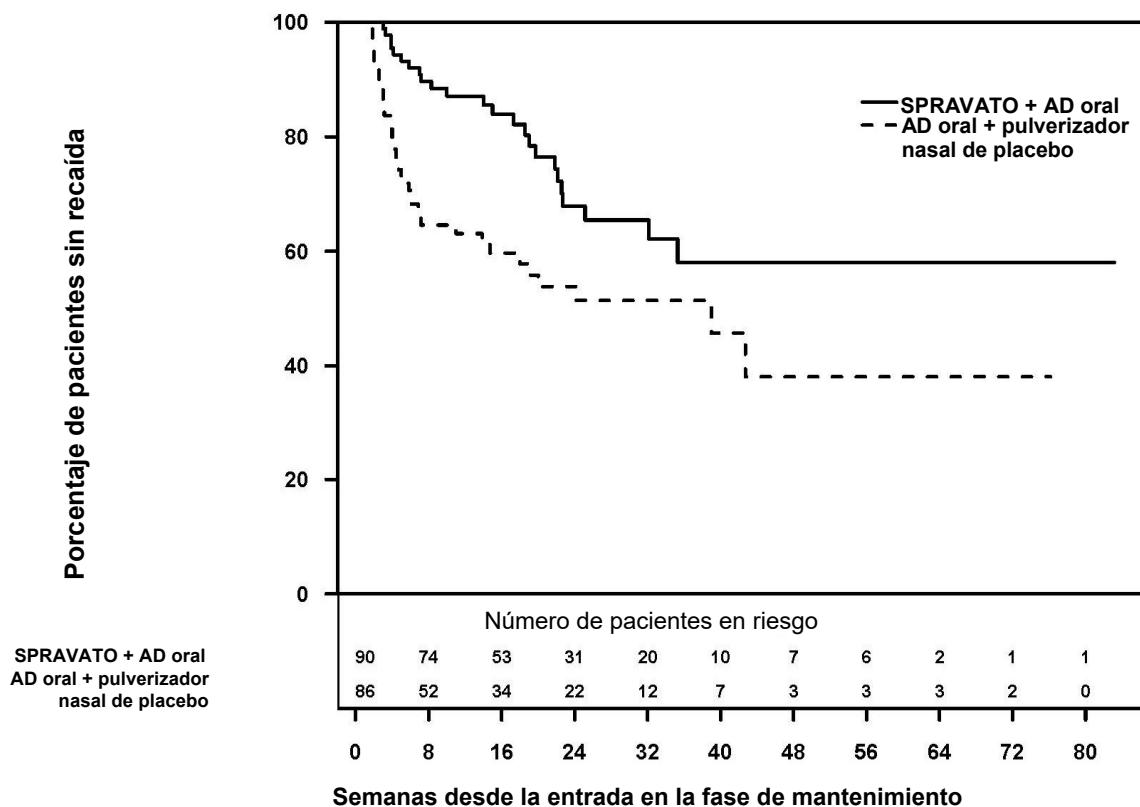
Se demostró el mantenimiento de la eficacia antidepresiva en un ensayo de prevención de recaídas. El estudio SUSTAIN-1 (TRD3003) fue un estudio multicéntrico a largo plazo aleatorizado, doble ciego, con grupos paralelos y con control activo de prevención de recaídas. La variable primaria para valorar la prevención de recaídas depresivas fue el tiempo hasta la recaída. Se incluyeron un total de 705 pacientes, de los que 437 se reclutaron directamente, mientras que 150 se transfirieron de TRD3001 y 118 de TRD3002. A los pacientes reclutados directamente se les administró esketamina (56 mg u 84 mg dos veces por semana) más un AD oral en una fase de inducción abierta de 4 semanas. Al final de la fase de inducción abierta, el 52 % de los pacientes estaban en remisión (puntuación total de la MADRS ≤ 12) y el 66 % mostraban respuesta (mejoría ≥ 50 % de la puntuación total de la MADRS). Los pacientes con respuesta (455) siguieron recibiendo tratamiento con esketamina más AD oral en una fase de optimización de 12 semanas. Después de la fase de inducción, los pacientes recibieron esketamina semanalmente durante 4 semanas y, a partir de la semana 8, se utilizó un algoritmo (basado en la MADRS) para determinar la frecuencia de administración; los pacientes en remisión (es decir, con puntuación total de la MADRS ≤ 12) recibieron dosis en semanas alternas; no obstante, si la puntuación total de la MADRS aumentaba a > 12, se aumentaba la frecuencia a la administración semanal en las 4 semanas siguientes, con el objetivo de mantener al paciente con la frecuencia de administración más baja que mantenía la respuesta/remisión. Al final de 16 semanas del periodo de tratamiento, se aleatorizó a los pacientes en remisión estable ($n = 176$) o respuesta estable ($n = 121$) para continuar con esketamina o retirarlo y cambiarlo por un pulverizador nasal de placebo. Se definió como remisión estable la puntuación total de la MADRS ≤ 12 en al menos 3 de las 4 últimas semanas de la fase de optimización y como respuesta estable la reducción ≥ 50 % de la puntuación total de la MADRS respecto al valor basal durante las 2 últimas semanas de la fase de optimización, pero sin remisión estable.

Remisión estable

Los pacientes en remisión estable que continuaron el tratamiento con esketamina más AD oral mostraron un tiempo estadísticamente significativo mayor hasta la recaída de los síntomas depresivos que los que recibieron un AD oral de nuevo inicio (IRSN: duloxetina, venlafaxina de liberación prolongada; ISRS: escitalopram, sertralina) más pulverizador nasal de placebo (figura 1). Se definió la recaída como una puntuación total de la MADRS ≥ 22 durante 2 semanas consecutivas o la

hospitalización por empeoramiento de la depresión o cualquier otro acontecimiento de importancia clínica indicativo de recaída. La mediana del tiempo hasta la recaída en el grupo con AD oral de nuevo inicio (IRSN: duloxetina, venlafaxina de liberación prolongada; ISRS: escitalopram, sertralina) más pulverizador nasal de placebo fue de 273 días, mientras que en el de esketamina más AD oral no pudo calcularse la mediana, ya que este grupo nunca alcanzó una tasa de recaída del 50 %.

Figura 1: Tiempo hasta la recaída de los pacientes en remisión estable del estudio TRD3003 (análisis del total de pacientes)

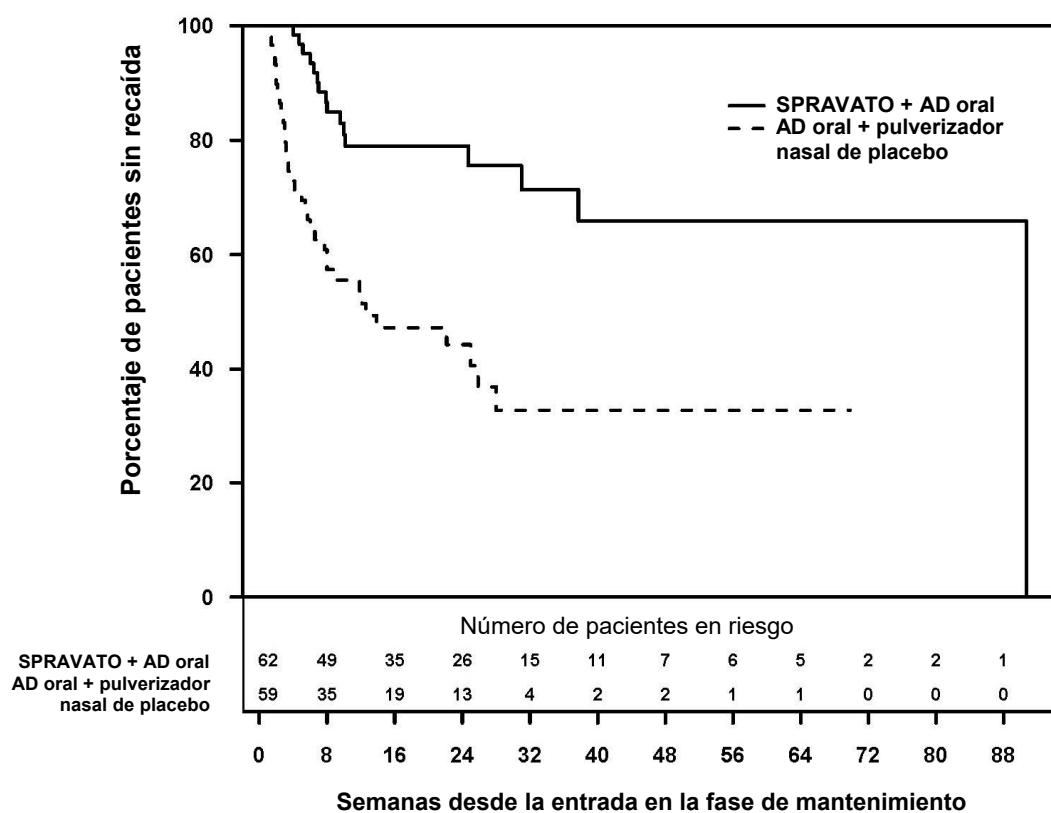


En los pacientes en remisión estable, la tasa de recaída basada en estimaciones de Kaplan-Meier durante el período de seguimiento doble ciego de 12 y 24 semanas fue del 13% y 32% con esketamina y del 37% y 46% con pulverizador nasal de placebo, respectivamente.

Respuesta estable

Los resultados de eficacia también fueron consistentes en los pacientes con respuesta estable que continuaron el tratamiento con esketamina más AD oral; los pacientes mostraron un tiempo hasta la recaída de los síntomas depresivos estadísticamente significativo mayor que los pacientes con un AD oral de nuevo inicio (IRSN: duloxetina, venlafaxina de liberación prolongada; ISRS: escitalopram, sertralina) más pulverizador nasal de placebo (figura 2). La mediana del tiempo hasta la recaída en el grupo con AD oral de nuevo inicio (IRSN: duloxetina, venlafaxina de liberación prolongada; ISRS: escitalopram, sertralina) más pulverizador nasal de placebo (88 días) fue menor que en el grupo con esketamina más AD oral (635 días).

Figura 2: Tiempo hasta la recaída de los pacientes con respuesta estable del estudio TRD3003 (análisis del total de pacientes)



En los pacientes con respuesta estable, la tasa de recaídas basada en estimaciones de Kaplan-Meier durante el período de seguimiento doble ciego de 12 y 24 semanas fue del 21% y 21% con esketamina y del 47% y 56% con pulverizador nasal de placebo, respectivamente.

El reclutamiento en TRD3003 se escalonó durante alrededor de 2 años. La fase de mantenimiento fue de duración variable y continuó hasta que el paciente sufría una recaída de los síntomas depresivos o se retiraba por cualquier otro motivo, o se concluyó el estudio porque se había producido el número necesario de episodios de recaída. Los números expuestos fueron influidos por la interrupción del estudio al alcanzarse un número predeterminado de recaídas basándose en el análisis intermedio. Después de las 16 semanas iniciales de tratamiento con esketamina más AD oral, la mediana de duración de la exposición a esketamina en la fase de mantenimiento fue de 4,2 meses (intervalo: 1 día a 21,2 meses) en los pacientes tratados con esketamina (remisión estable y respuesta estable). En este estudio, el 31,6% de los pacientes recibieron esketamina durante más de 6 meses, y el 7,9% de los pacientes recibieron esketamina durante más de 1 año en la fase de mantenimiento.

Frecuencia de administración

La frecuencia de administración utilizada la mayor parte del tiempo durante la fase de mantenimiento se muestra en la Tabla 7. De los pacientes aleatorizados a esketamina, el 60% recibió una dosis de 84 mg y el 40% de 56 mg.

Tabla 7: Frecuencia de administración utilizada la mayor parte del tiempo; fase de mantenimiento (estudio TRD3003)

	Remisión estable	Respuesta estable		
	Spravato + AD oral (N=90)	AD oral + pulverizador nasal de placebo (N=86)	Spravato + AD oral (N=62)	AD oral + pulverizador nasal de placebo (N=59)
Frecuencia de administración mayoritaria				
Semanal	21 (23,3%)	27 (31,4%)	34 (54,8%)	36 (61,0%)
En semanas alternas	62 (68,9%)	48 (55,8%)	21 (33,9%)	19 (32,2%)
Semanal o en semanas alternas	7 (7,8%)	11 (12,8%)	7 (11,3%)	4 (6,8%)

Estudio TRD3013 (ESCAPE-TRD)

La eficacia de esketamina se evaluó en un estudio a largo plazo, aleatorizado, abierto, ciego para el evaluador y con control activo (TRD3013) en el que se comparó el uso de esketamina con el de quetiapina de liberación prolongada (XR) en 676 pacientes adultos (18-74 años) con DRT, que siguieron tomando su AD oral (un ISRS o un IRSN) actualmente pautado. Los pacientes fueron tratados con dosis flexibles de esketamina (28, 56 u 84 mg) o quetiapina XR, siguiendo las recomendaciones de dosificación de las fichas técnicas vigentes al comenzar el estudio.

La variable primaria de eficacia fue la remisión (puntuación total de la MADRS ≤ 10) en la semana 8, mientras que la variable secundaria principal fue permanecer libre de recaída hasta la semana 32 tras la remisión en la semana 8. Se definió la recaída como una puntuación total de la MADRS ≥ 22 durante 2 semanas consecutivas o la hospitalización por empeoramiento de la depresión o cualquier otro acontecimiento de importancia clínica indicativo de recaída.

Las características basales demográficas y de la enfermedad de los pacientes fueron similares entre los grupos de esketamina más AD oral y quetiapina XR más AD oral. Las puntuaciones totales medias (DE) basales de la MADRS fueron 31,4 (6,06) para el grupo de esketamina más AD oral y 31,0 (5,83) para el grupo de quetiapina XR más AD oral.

El uso de esketamina más AD oral demostró una superioridad estadística y clínicamente significativa en comparación con quetiapina XR más AD oral tanto para la variable primaria (Tabla 8) como para la principal variable secundaria (Tabla 9) de eficacia.

Tabla 8: Resultados de la variable primaria de eficacia del estudio TRD3013^a

Grupo de tratamiento	Spravato + AD oral	Quetiapina XR + AD oral
Número de pacientes en remisión en la semana 8	91/336 (27,1 %)	60/340 (17,6 %)
Diferencia de riesgo ajustada en porcentaje (IC del 95 %) ^b	9,5 (3,3, 15,8)	–
Valor de P ^c	P = 0,003	–

IC = intervalo de confianza; AD = antidepresivo; XR = liberación prolongada

^a El paciente que discontinuaba la intervención del estudio antes de la semana 8 era considerado como resultado negativo (es decir, sin remisión). En el caso de los pacientes para los que no se disponía de un resultado de la MADRS en la visita de la semana 8, pero que no discontinuaron la intervención ni se retiraron del estudio antes de la semana 8, se aplicó la LOCF de la MADRS.

^b Se utiliza la estimación de Mantel-Haenszel de la diferencia de riesgo estratificada por grupos de edad (18-64; ≥ 65 años) y el número total de fracasos del tratamiento. Esta diferencia estimada indica una ventaja para la esketamina.

^c Test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) ajustando por grupos de edad (18-64; ≥ 65 años) y número total de fracasos del tratamiento.

Tabla 9: Resultados de la variable secundaria principal de eficacia del estudio TRD3013^a

Grupo de tratamiento	Spravato + AD oral	Quetiapina XR + AD oral
Número de pacientes en remisión en la semana 8 y libre de recaída en la semana 32	73/336 (21,7 %)	48/340 (14,1 %)
Diferencia de riesgo ajustada en porcentaje (IC del 95 %) ^b	7,7 (2,0, 13,5)	—
Valor de P ^c	P = 0,008	—

IC = intervalo de confianza; AD = antidepresivo; XR = liberación prolongada

^a El paciente que discontinuaba la intervención del estudio era considerado como resultado negativo. En el caso de los pacientes para los que no se disponía de un resultado de la MADRS en la visita de la semana 8, pero que no discontinuaron la intervención ni se retiraron del estudio antes de la semana 8, se aplicó la LOCF de la MADRS.

^b Se utiliza la estimación de Mantel-Haenszel de la diferencia de riesgo estratificada por grupos de edad (18-64; ≥ 65 años) y el número total de fracasos del tratamiento. Esta diferencia estimada indica una ventaja para la esketamina.

^c Test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) ajustando por grupos de edad (18-64; ≥ 65 años) y número total de fracasos del tratamiento.

Las tasas de discontinuación del tratamiento durante el periodo de tratamiento de 32 semanas debido a acontecimientos adversos, falta de eficacia y global fueron del 4,2 %, el 8,3 % y el 23,2 % respectivamente para los pacientes del grupo de esketamina más AD oral y del 11,5 %, el 15,0 % y el 40,3 % respectivamente para los pacientes del grupo de quetiapina XR más AD oral.

Depresión resistente al tratamiento: estudio a corto plazo en pacientes japoneses

La eficacia de Spravato también se evaluó en un estudio a corto plazo (4 semanas) aleatorizado, doble ciego y con control activo (TRD2005) en 202 pacientes japoneses adultos con DRT. Los pacientes recibieron 4 semanas de tratamiento de inducción con esketamina a dosis fijas de 28 mg, 56 mg, 84 mg o pulverizador nasal de placebo además del AD oral actual continuado. La variable primaria de eficacia fue el cambio en la puntuación total de la MADRS desde el valor basal al día 28. Las características basales demográficas y de la enfermedad de los pacientes fueron similares entre los grupos de esketamina más AD y de pulverizador nasal de placebo más AD.

En el estudio TRD2005, no se observó diferencia estadísticamente significativa en el cambio de las puntuaciones totales de la MADRS respecto al valor basal al final de la fase de inducción de 4 semanas en ninguna de las dosis de esketamina más AD oral en comparación con AD oral más pulverizador nasal de placebo (Tabla 10).

Tabla 10: Resultados de eficacia primaria del cambio en la puntuación total de la MADRS durante 4 semanas en el estudio TRD2005 en pacientes japoneses (MMMR)

Grupo de tratamiento	Número de pacientes	Puntuación basal media (DE)	Cambio de la media de MC desde el momento basal al final de la semana 4 (EE)	Diferencia de media MC (IC del 90 %)^{†,‡}
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 + pulverizador nasal de placebo	80	37,7 (5,7)	-14,6 (1,3)	

DE = desviación estándar; EE = error estándar; media MC = media de mínimos cuadrados; IC = intervalo de confianza; AD = antidepresivo.

† Diferencia (Spravato + AD oral menos AD oral + pulverizador nasal de placebo) en el cambio de la media de mínimos cuadrados respecto al valor basal.

El intervalo de confianza se basa en el ajuste de Dunnett.

Depresión resistente al tratamiento: estudio a corto plazo en pacientes chinos

La eficacia de Spravato también se evaluó en un estudio a corto plazo (4 semanas) aleatorizado, doble ciego y con control activo (TRD3006) en 252 pacientes adultos (224 pacientes chinos, 28 pacientes no chinos) con DRT.

Los pacientes recibieron 4 semanas de tratamiento de inducción con esketamina a dosis flexibles (56 mg u 84 mg) o pulverizador nasal de placebo además del AD oral de nuevo inicio. La variable primaria de eficacia fue el cambio en la puntuación total de la MADRS desde el valor basal al día 28. Las características basales demográficas y de la enfermedad de los pacientes fueron similares entre los grupos de esketamina más AD y de pulverizador nasal de placebo más AD.

En el estudio TRD3006, no se observó diferencia estadísticamente significativa en el cambio de las puntuaciones totales de la MADRS respecto al valor basal al final de la fase de inducción de 4 semanas en esketamina más AD oral en comparación con AD oral más pulverizador nasal de placebo (Tabla 11).

Tabla 11: Resultados de eficacia primaria del cambio en la puntuación total de la MADRS durante 4 semanas en el estudio TRD3006 (MMMR)

Grupo de tratamiento	Número de pacientes [#]	Puntuación basal media (DE)	Cambio de la media de MC desde el momento basal al final de la semana 4 (EE)	Diferencia de media MC (IC del 95%) [†]
Todos los pacientes				
Spravato (56 mg u 84 mg) + AD oral	124	36,5 (5,21)	-11,7 (1,09)	-2,0 -4,64; 0,55
AD oral + pulverizador nasal de placebo	126	35,9 (4,50)	-9,7 (1,09)	
Población china				
Spravato (56 mg u 84 mg) + AD oral	110	36,2 (5,02)	-8,8 (0,95)	-0,7 -3,35; 1,94
AD oral + pulverizador nasal de placebo	112	35,9 (4,49)	-8,1 (0,95)	

DE = desviación estándar; EE = error estándar; media MC = media de mínimos cuadrados; IC = intervalo de confianza; AD = antidepresivo.

Dos pacientes no recibieron AD oral y no fueron incluidos en el análisis de eficacia.

† Diferencia (Spravato + AD oral menos AD oral + pulverizador nasal de placebo) en el cambio de la media de mínimos cuadrados respecto al valor basal.

Tratamiento agudo a corto plazo de una emergencia psiquiátrica debida a trastorno depresivo mayor

Spravato fue investigado en dos estudios idénticos de fase 3 a corto plazo (4 semanas), aleatorizados, doble ciego, multicéntricos y controlados con placebo, Aspire I (SUI3001) y Aspire II (SUI3002) en pacientes adultos con trastorno depresivo mayor de moderado a grave (puntuación total de la MADRS > 28) que tenían respuesta afirmativa a preguntas MINI B3 (“¿Pensamiento [incluso momentáneamente] de dañarse o de herirse o de lesionarse a uno mismo: con al menos alguna intencionalidad o conciencia de que como resultado puede llegar a morir; o pensamiento de suicidio [es decir, de suicidarse]?”) y B10 (“¿Intencionalidad de actuar bajo pensamientos de suicidarse en las últimas 24 horas?”). En estos estudios, los pacientes recibieron tratamiento con el pulverizador nasal

de esketamina 84 mg o de placebo dos veces a la semana durante 4 semanas. Todos los pacientes recibieron el tratamiento de referencia integral (TR), incluyendo una hospitalización inicial y una terapia con un antidepresivo (AD) oral recién iniciado u optimizado (AD en monoterapia o AD más potenciación) según el criterio del investigador. En la opinión del clínico, la hospitalización psiquiátrica aguda estaba clínicamente justificada debido al riesgo inmediato de suicidio del sujeto. Después de la primera dosis, se permitía la reducción de la dosis una única vez a esketamina 56 mg en los pacientes que no podían tolerar la dosis de 84 mg.

Las características basales demográficas y de la enfermedad de los pacientes en SUI3001 y SUI3002 fueron similares entre los grupos de esketamina más TR o pulverizador nasal de placebo más TR. La mediana de edad de los pacientes fue de 40 años (intervalo de 18 a 64 años), el 61% eran mujeres; el 73% caucásicos y el 6% de raza negra; y el 63% de los pacientes había intentado suicidarse al menos una vez. Antes de la inclusión en el estudio, el 92% de los pacientes estaban recibiendo terapia antidepresiva. Durante el estudio, como parte del tratamiento de referencia, el 40% de los pacientes recibió AD en monoterapia, el 54% recibió AD más un régimen de potenciación y el 6% recibió tanto AD en monoterapia/AD más una pauta de potenciación.

El criterio de valoración de la eficacia primaria fue la reducción de los síntomas del trastorno depresivo mayor medido mediante el cambio respecto a la puntuación total basal de la MADRS a las 24 horas después de la primera dosis (día 2).

En SUI3001 y SUI3002, Spravato más el TR demostró una superioridad estadística en el criterio de valoración de la eficacia primaria en comparación con el pulverizador nasal de placebo más el TR (ver Tabla 12).

Tabla 12: Resultados de eficacia primaria del cambio respecto al valor basal en la puntuación total de la MADRS a las 24 horas después de la primera dosis (estudios SUI3001 y SUI3002) (ANCOVA BOCF^{*})

Estudio N°	Grupo de tratamiento [‡]	Número de pacientes	Puntuación media basal (DE)	Cambio de la media de MC desde el momento basal hasta 24 horas después de la primera dosis (EE)	Diferencia de media de MC (IC del 95%) [§]
Estudio 1 (SUI3001)	Spravato 84 mg + TR	112	41,2 (5,87)	-15,7 (1,05)	-3,7 (-6,41; -0,92) [#] P=0,006
	Pulverizador nasal de placebo + TR	112	41,0 (6,29)	-12,1 (1,03)	—
Estudio 2 (SUI3002)	Spravato 84 mg + TR	114	39,5 (5,19)	-15,9 (1,02)	-3,9 (-6,65; -1,12) [#] P=0,006
	Pulverizador nasal de placebo + TR	113	39,9 (5,76)	-12,0 (1,06)	—
Estudios 1 y 2 agrupados	Spravato 84 mg + TR	226	40,3 (5,60)	-15,8 (0,73)	-3,8 (-5,69; -1,82)
	Pulverizador nasal de placebo + TR	225	40,4 (6,04)	-12,1 (0,73)	—

DE = desviación estándar; EE = error estándar; media de MC = media de mínimos cuadrados; IC = intervalo de confianza;

TR = tratamiento de referencia

* Análisis ANCOVA con imputación de la observación basal realizada: En SUI3001, 2 sujetos (1 sujeto en cada grupo) no tuvieron la puntuación total de la MADRS el día 2 (24 horas después de la primera dosis) y, en SUI3002, 6 sujetos (4 en el grupo de esketamina y 2 en el del placebo) no tuvieron la puntuación total de la MADRS el día 2 (24 horas después de la primera dosis). Para estos sujetos, se asume que el grado de depresión vuelve al valor basal (es decir, el grado de depresión es el mismo que al inicio del tratamiento) y las puntuaciones totales de la MADRS con respecto al valor basal se imputaron para el análisis.

† Administración nasal de esketamina o placebo

§ Diferencia (Spravato + TR menos pulverizador nasal de placebo + TR) en el cambio de la media de mínimos cuadrados respecto al valor basal

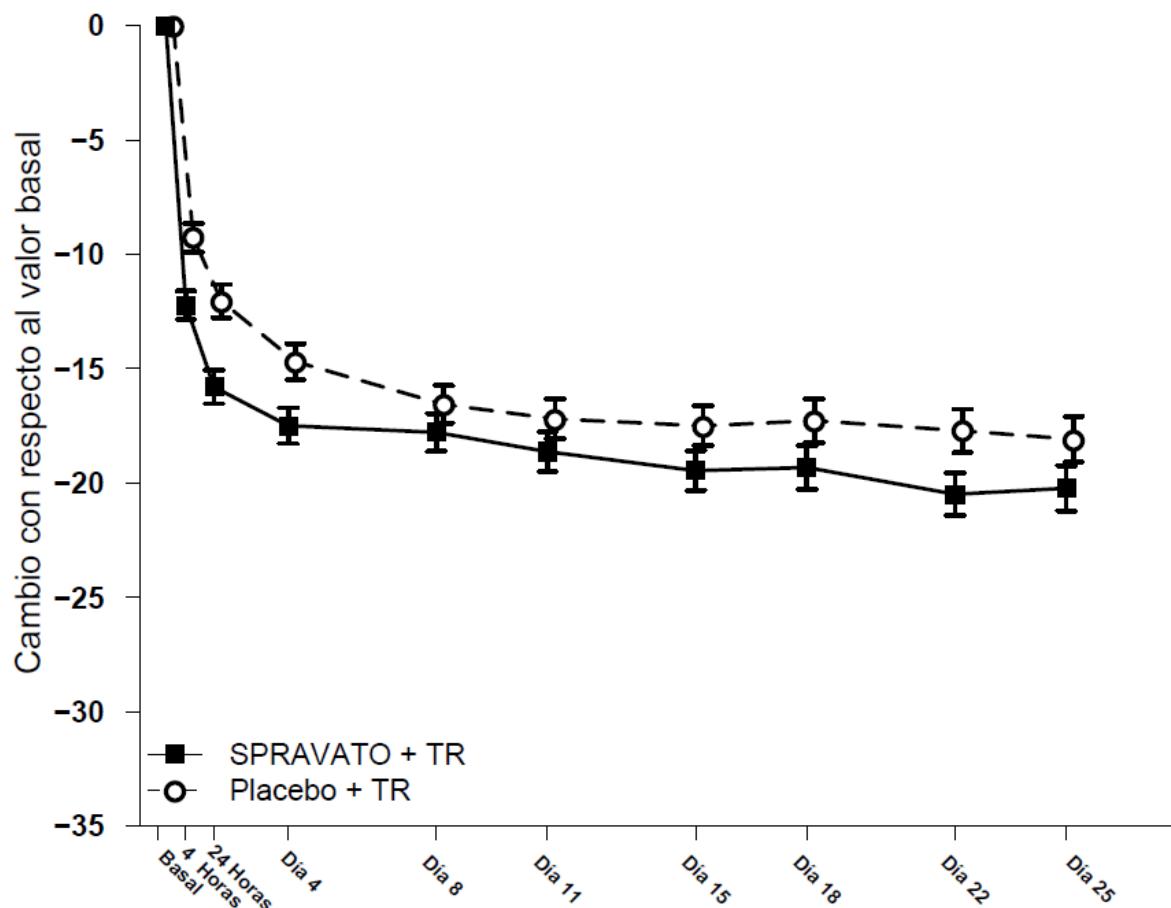
Grupos de tratamiento que fueron estadísticamente significativos superiores al pulverizador nasal de placebo + TR.

Las diferencias entre los tratamientos (IC del 95%) en el cambio respecto al valor basal en la puntuación total de la MADRS el día 2 (24 horas después de la primera dosis) entre esketamina + TR y placebo + TR fueron -4,70 (-7,16; -2,24) para la subpoblación que refirió un intento de suicidio previo ($N = 284$) y -2,34 (-5,59; 0,91) para la subpoblación que no refirió un intento de suicidio previo ($N = 166$).

Evolución de la respuesta al tratamiento

Tanto en SUI3001 como en SUI3002, la diferencia entre el tratamiento de esketamina en comparación con placebo se observó a partir de las 4 horas. Entre las 4 horas y el día 25, el final de la fase de tratamiento, los grupos tanto de esketamina como de placebo siguieron mejorando; la diferencia entre los grupos se mantuvo en general pero no pareció incrementarse con el tiempo hasta el día 25. La figura 3 muestra la evolución temporal del criterio principal de valoración de la eficacia del cambio en la puntuación total de la MADRS utilizando los estudios SUI3001 y SUI3002 agrupados.

Figura 3: Cambio de la media de mínimos cuadrados respecto al valor basal en la puntuación total de la MADRS a lo largo del tiempo en SUI3001 y SUI3002* (datos agrupados, población de análisis de seguridad) – ANCOVA BOCF



- * Nota: En estos estudios, después de la primera dosis, se permitía una reducción de la dosis a Spravato 56 mg en una única ocasión en los pacientes que no podían tolerar la dosis de 84 mg. En aproximadamente el 16 % de los pacientes se redujo la dosis de Spravato de 84 mg a 56 mg dos veces a la semana.

Tasas de remisión

En los estudios de fase 3, el porcentaje de pacientes que alcanzaron la remisión (puntuación total de la MADRS ≤ 12 en cualquier momento durante el estudio) fue mayor en el grupo de esketamina + TR que en el grupo de placebo + TR en todos los puntos temporales durante la fase de tratamiento doble ciego de 4 semanas (Tabla 13).

Tabla 13: Pacientes que lograron la remisión del trastorno depresivo mayor; fase de tratamiento doble ciego; población completa de análisis de la eficacia

	SUI3001		SUI3002		Estudios agrupados (SUI3001 y SUI3002)	
	Placebo + TR 112	Spravato + TR 112	Placebo + TR 113	Spravato + TR 114	Placebo + TR 225	Spravato + TR 226
Día 1, 4 horas después de la primera dosis Pacientes con remisión del trastorno depresivo mayor	9 (8,0 %)	12 (10,7 %)	4 (3,5 %)	12 (10,5 %)	13 (5,8 %)	24 (10,6 %)
Día 2, 24 horas después de la primera dosis Pacientes con remisión del trastorno depresivo mayor	10 (8,9 %)	21 (18,8 %)	12 (10,6 %)	25 (21,9 %)	22 (9,8 %)	46 (20,4 %)
Día 25 (antes de la dosis) Pacientes con remisión del trastorno depresivo mayor	38 (33,9 %)	46 (41,1 %)	31 (27,4 %)	49 (43,0 %)	69 (30,7 %)	95 (42,0 %)
Día 25 (4 horas después de la dosis) Pacientes con remisión del trastorno depresivo mayor	42 (37,5 %)	60 (53,6 %)	42 (37,2 %)	54 (47,4 %)	84 (37,3 %)	114 (50,4 %)

TR = tratamiento de referencia

Nota: La remisión se basa en una puntuación total de la MADRS ≤ 12 . Los sujetos que no cumplieron este criterio o discontinuaron antes del punto temporal por cualquier motivo no se considera que estén en remisión.

Efectos en la suicidabilidad

En general, los pacientes de los dos grupos de tratamiento experimentaron una mejoría en la gravedad de su suicidabilidad medida por la escala revisada de impresión clínica global de la gravedad de la suicidabilidad (*Clinical Global Impression – Severity of Suicidality - revised [CGI-SS-r]*) a las 24 horas, si bien la diferencia no fue estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento.

La eficacia a largo plazo de esketamina en la prevención del suicidio no ha sido establecida.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido un aplazamiento para presentar los resultados de los estudios realizados con Spravato en el tratamiento del trastorno depresivo mayor en uno o más subgrupos de la población pediátrica (véase la información sobre el uso pediátrico en la sección 4.2).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La biodisponibilidad absoluta media de 84 mg de esketamina administrada en pulverizador nasal es de aproximadamente el 48 %.

Esketamina se absorbe rápidamente en la mucosa nasal tras administración nasal y puede medirse en el plasma en 7 minutos después de una dosis de 28 mg. El tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima ($t_{máx.}$) es típicamente de 20 a 40 minutos tras la última pulverización nasal de una sesión de tratamiento (ver sección 4.2).

Dosis de 28, 56 y 84 mg produjeron aumentos dependientes de la dosis en la concentración plasmática máxima ($C_{máx.}$) y en el área bajo la curva concentración plasmática-tiempo (AUC_{∞}) de esketamina administrada en pulverizador nasal.

El perfil farmacocinético de esketamina es similar tras la administración de una dosis única y repetida, sin acumulación en el plasma cuando esketamina se administra dos veces por semana.

Distribución

El volumen de distribución medio en estado estacionario de equilibrio de esketamina administrado por vía intravenosa es de 709 l.

La proporción de la concentración total de esketamina que se une a las proteínas del plasma humano es en promedio del 43 al 45 %. El grado de unión de esketamina a las proteínas plasmáticas no depende de la función hepática ni renal.

Esketamina no es sustrato de los transportadores glucoproteína P (P-gp; proteína de multirresistencia a fármacos 1), la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) o el transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1 u OATP1B3. Esketamina no inhibe estos transportadores ni el de expulsión de múltiples fármacos y toxinas 1 (MATE1) y el MATE2-K, o el transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2), OAT1 u OAT3.

Biotransformación

Esketamina se metaboliza ampliamente en el hígado. La ruta metabólica principal de esketamina en los microsomas hepáticos humanos es la N-desmetilación para formar noresketamina. Las principales enzimas del citocromo P450 (CYP) responsables de la N-desmetilación de esketamina son CYP2B6 y CYP3A4. Otras enzimas CYP, como CYP2C19 y CYP2C9, contribuyen en grado mucho menor. Noresketamina se metaboliza posteriormente por rutas dependientes del CYP a otros metabolitos, de los que algunos experimentan glucuronidación.

Eliminación

El aclaramiento medio de esketamina administrada por vía intravenosa fue de aproximadamente 89 l/hora. Después de alcanzarse la $C_{máx.}$ tras la administración nasal, el descenso de las concentraciones plasmáticas de esketamina fue rápido durante las primeras pocas horas y luego más gradual. La semivida terminal media tras la administración en pulverizador nasal oscilaba generalmente entre 7 y 12 horas.

Tras la administración intravenosa de esketamina radiomarcada, aproximadamente el 78 % y el 2 % de la radioactividad administrada se recuperaba en la orina y las heces, respectivamente. Tras la administración oral de esketamina radiomarcada, aproximadamente el 86 % y el 2 % de la radiactividad administrada se recuperaba en la orina y las heces, respectivamente. La radioactividad recuperada consistía principalmente en metabolitos de esketamina. Con las vías de administración intravenosa y oral, < 1 % de la dosis se excretaba en la orina como fármaco intacto.

Linealidad/no linealidad

La exposición a esketamina aumenta con la dosis desde los 28 mg a los 84 mg. El aumento de los valores de $C_{\text{máx.}}$ y AUC fue menos proporcional a la dosis entre los 28 mg y los 56 mg u 84 mg, pero fue casi proporcional a la dosis entre los 56 mg y los 84 mg.

Interacciones

Efectos de otros medicamentos en esketamina

Inhibidores de enzimas hepáticas

El tratamiento previo de sujetos sanos con ticlopidina oral, un inhibidor de la actividad de la CYP2B6 hepática (250 mg dos veces al día durante 9 días antes y en el día de la administración de esketamina) no tuvo efecto alguno sobre la $C_{\text{máx.}}$ de esketamina administrada en pulverizador nasal. El AUC_{∞} de esketamina aumentó aproximadamente un 29 %. La semivida terminal de esketamina no se vio afectada por el tratamiento previo con ticlopidina.

El tratamiento previo con claritromicina oral, un inhibidor de la actividad de la CYP3A4 hepática (500 mg dos veces al día durante 3 días antes y en el día de la administración de esketamina) aumenta la $C_{\text{máx.}}$ media y el AUC_{∞} de esketamina administrada por vía nasal en aproximadamente el 11% y el 4 %, respectivamente. La semivida terminal de esketamina no se vio afectada por el tratamiento previo con claritromicina.

Inductores de enzimas hepáticas

El tratamiento previo con rifampicina oral, un inductor potente de la actividad de múltiples enzimas CYP hepáticas como CYP3A4 y CYP2B6 (600 mg diarios durante 5 días antes de la administración de esketamina) hacía descender los valores medios de la $C_{\text{máx.}}$ y la AUC_{∞} de esketamina administrada en pulverizador nasal en alrededor del 17 % y el 28 %, respectivamente.

Otros productos intranasales

El tratamiento previo de sujetos con antecedentes de rinitis alérgica y expuestos previamente al polen de gramíneas con oximetazolina administrada en pulverizador nasal (2 pulverizaciones de solución al 0,05 % administradas 1 hora antes de la administración nasal de esketamina) tuvo efectos leves sobre la farmacocinética de esketamina.

El tratamiento previo de sujetos sanos con administración nasal de furoato de mometasona (200 µg al día durante 2 semanas; habiéndose administrado la última dosis de furoato de mometasona 1 hora antes de la administración nasal de esketamina) tuvo efectos leves sobre la farmacocinética de esketamina.

Efectos de esketamina en otros medicamentos

La administración nasal de 84 mg de esketamina dos veces por semana durante 2 semanas redujo la AUC_{∞} plasmática media de midazolam oral (dosis única de 6 mg), un sustrato de la CYP3A4 hepática, en alrededor del 16 %.

La administración nasal de 84 mg de esketamina dos veces por semana durante 2 semanas no afectó a la AUC plasmática media de bupropión oral (dosis única de 150 mg), un sustrato de la CYP2B6 hepática.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (de 65 o más años de edad)

Se comparó la farmacocinética de esketamina administrada en pulverización nasal entre sujetos de edad avanzada pero sanos y adultos jóvenes sanos. Los valores medios de $C_{\text{máx.}}$ y AUC_{∞} de esketamina producidos por una dosis de 28 mg eran un 21 % y un 18 % mayores, respectivamente, en los sujetos

de edad avanzada (intervalo de edad, 65-81 años) que en los adultos más jóvenes (intervalo de edad, 22-50 años). Los valores medios de $C_{\text{máx.}}$ y AUC_{∞} de esketamina producidos por una dosis de 84 mg eran un 67 % y un 38 % mayores, respectivamente, en los sujetos de edad avanzada (intervalo de edad, 75-85 años) que en los adultos más jóvenes (intervalo de edad, 24-54 años). La semivida terminal de esketamina era similar en los sujetos de edad avanzada y en los adultos más jóvenes (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

En comparación con los sujetos con función renal normal (aclaramiento de creatinina [CL_{CR}], 88 a 140 ml/min), la $C_{\text{máx.}}$ de esketamina era en promedio el 20 a 26 % mayor en los sujetos con insuficiencia renal leve (CL_{CR} , 58 a 77 ml/min), moderada (CL_{CR} , 30 a 47 ml/min) o grave (CL_{CR} , 5 a 28 ml/min, no en diálisis) tras la administración de una dosis de 28 mg de esketamina administrada en pulverización nasal. El AUC_{∞} era un 13 a 36 % mayor en los sujetos con insuficiencia renal de leve a grave.

No hay experiencia clínica con la administración de esketamina en pulverizador nasal a pacientes en diálisis.

Insuficiencia hepática

La $C_{\text{máx.}}$ y el AUC_{∞} de esketamina producidos por una dosis de 28 mg eran similares en los sujetos con insuficiencia hepática de clase A de Child-Pugh (leve) y sujetos sanos. La $C_{\text{máx.}}$ y el AUC_{∞} de esketamina eran un 8 % mayores y un 103 % mayores, respectivamente, en sujetos con insuficiencia hepática de clase B de Child-Pugh (moderada) que en sujetos sanos.

No existe experiencia clínica con la administración de esketamina en pulverizador nasal a pacientes insuficiencia hepática de clase C de Child-Pugh (grave) (ver secciones 4.2 y 4.4).

Raza

Se comparó la farmacocinética de esketamina administrada en pulverización nasal en sujetos asiáticos sanos y sujetos caucásicos. Los valores medios de la $C_{\text{máx.}}$ y el AUC_{∞} de esketamina en plasma producidos por una sola dosis de 56 mg de esketamina eran alrededor del 14 % y el 33 % mayores, respectivamente, en los sujetos chinos que en los caucásicos. En promedio, la $C_{\text{máx.}}$ de esketamina fue un 10 % menor y el AUC_{∞} un 17 % mayor en los sujetos coreanos que en los caucásicos. Se realizó un análisis de farmacocinética poblacional que incluyó pacientes japoneses con depresión resistente al tratamiento, además de sujetos japoneses sanos. Según este análisis, para una dosis determinada, la $C_{\text{máx.}}$ y el AUC_{24h} de esketamina en plasma en sujetos japoneses eran aproximadamente un 20 % superiores con respecto a los sujetos no asiáticos. La semivida terminal media de esketamina en el plasma de sujetos asiáticos osciló entre 7,1 y 8,9 horas y fue de 6,8 horas en los sujetos caucásicos.

Sexo y peso corporal

Según el análisis de FC poblacional, no se observaron diferencias importantes en la farmacocinética de esketamina administrada en pulverización nasal en función del sexo y el peso corporal total (> 39 a 170 kg).

Rinitis alérgica

La farmacocinética de una sola dosis de 56 mg de esketamina administrada en pulverizador nasal era similar en los sujetos con rinitis alérgica expuestos a polen de gramíneas y en los sujetos sanos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, neurotoxicidad, toxicidad para la reproducción y potencial carcinogénico. Los estudios en animales con ketamina mostraron indicios de neurotoxicidad en el desarrollo. No se puede descartar la posibilidad de que esketamina tenga efectos neurotóxicos en los fetos en desarrollo (ver sección 4.6).

Genotoxicidad

Esketamina no fue mutágena, con o sin activación metabólica, en la prueba de Ames. Se observaron efectos genotóxicos con esketamina en una prueba de micronúcleos *in vitro* de cribado en presencia de activación metabólica. Sin embargo, esketamina administrada por vía intravenosa carecía de propiedades genotóxicas en una prueba de micronúcleos *in vivo* en médula ósea en ratas y un ensayo Comet *in vivo* en células hepáticas de rata.

Toxicidad para la reproducción

En un estudio de toxicidad para el desarrollo embrionario y fetal con ketamina administrada por vía nasal a ratas, la progenie no sufrió efectos adversos en presencia de toxicidad materna con dosis que originaban una exposición hasta 6 veces mayor que la exposición humana, según los valores del AUC. En un estudio de toxicidad para el desarrollo embrionario y fetal con ketamina administrada por vía nasal a conejos, se observaron malformaciones esqueléticas y el peso corporal fetal se redujo con dosis tóxicas para la madre. La exposición en conejos se produjo en la región de exposición humana según los valores de AUC.

Los estudios publicados en animales (incluidos primates) con dosis que causaban anestesia de ligera a moderada demuestran que el uso de anestésicos durante el período de crecimiento cerebral rápido o sinaptogénesis origina pérdida celular en el cerebro en desarrollo, que puede asociarse con deficiencias cognitivas prolongadas. Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos preclínicos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ácido cítrico monohidratado
Eddato disódico
Hidróxido de sodio (para ajuste del pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

4 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio tipo I con tapón de caucho de clorobutilo. El vial lleno y taponado se monta en un dispositivo de pulverización nasal activado manualmente. El dispositivo dispensa dos pulverizaciones.

Dentro de cada envase, cada dispositivo está acondicionado individualmente en un blíster sellado.

Tamaños de envase de 1, 2, 3 o 6 pulverizadores nasales y en envases múltiples conteniendo 12 (4 envases de 3) o 24 (8 envases de 3) pulverizadores nasales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1410/001 (1 envase con pulverizador)
EU/1/19/1410/002 (2 envases con pulverizador)
EU/1/19/1410/003 (3 envases con pulverizador)
EU/1/19/1410/004 (6 envases con pulverizador)
EU/1/19/1410/005 (24 envases con pulverizador)
EU/1/19/1410/006 (12 envases con pulverizador)

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 18 Diciembre 2019

Fecha de la última revalidación: 22 Agosto 2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica especial y restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- Informes periódicos de seguridad (IPSSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos;
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).
- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del lanzamiento de Spravato en cada Estado Miembro (EM), el titular de la autorización de comercialización (TAC) deberá acordar con la Autoridad Nacional Competente (ANC) el contenido y el formato de los **materiales informativos (MI) y del programa de acceso controlado (PAC)**, incluidos los medios de comunicación, las modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa.

El TAC se asegurará de que en todos los EM en los que Spravato esté comercializado se implemente un PAC para prevenir/minimizar el riesgo identificado importante de abuso de drogas.

Spravato está diseñado para su administración por el propio paciente bajo la supervisión directa de un profesional sanitario y se debe dispensar a los centros sanitarios en los que se produzca la administración, según lo acordado a nivel del EM, en base a los requisitos legales locales y/o los

sistemas sanitarios locales. Cuando la administración vaya a hacerse de forma ambulatoria, debe limitarse a un entorno en el que se pueda hacer un seguimiento adecuado del paciente.

Spravato puede inducir sedación, trastornos de disociación y de percepción y/o aumento de la presión arterial transitorios. Por tanto, los pacientes deben ser vigilados por un profesional sanitario durante y después de cada sesión de tratamiento, lo que incluye una evaluación para determinar cuándo se considera que el paciente está clínicamente estable y listo para abandonar el centro sanitario. En los pacientes con enfermedades cardiovasculares o respiratorias clínicamente significativas o inestables, Spravato debe administrarse en un entorno en el que se disponga de un equipo de reanimación adecuado y de profesionales sanitarios con formación en reanimación cardiopulmonar.

Se facilitarán los siguientes materiales educacionales a los profesionales sanitarios (y se registrará el acuse de recibo):

- La **guía para profesionales sanitarios**, diseñada para abordar los riesgos de estados disociativos y trastornos de la percepción transitorios, abuso de drogas, alteraciones de la conciencia y aumento de la presión arterial, debe incorporar una referencia adecuada a la seguridad del paciente y destacar que:
 - Se debe vigilar a todos los pacientes según corresponda después de la administración de Spravato hasta que se considere que se encuentran clínicamente estables para abandonar el centro sanitario;
 - En los pacientes con enfermedades cardiovasculares o respiratorias clínicamente significativas o inestables, Spravato debe administrarse en un entorno clínico en el que se disponga de un equipo de reanimación cardiopulmonar y de personal formado en reanimación cardiopulmonar;
 - Debido al riesgo potencial de acontecimientos adversos cardíacos, debe vigilarse cuidadosamente la presión arterial del paciente antes y después de la toma de Spravato.
- La “lista de comprobación para el profesional sanitario” (adjunta a la guía para profesionales sanitarios): el objetivo de este material educacional es ayudar a los profesionales sanitarios a evaluar cuándo, después de la administración de Spravato, se considera que un paciente está estable y se le puede permitir de forma segura que abandone la clínica/el centro donde se ha administrado Spravato.

Se facilitarán los siguientes materiales educacionales a los pacientes:

- La **guía para el paciente**, que pretende abordar los riesgos de estados disociativos y trastornos de la percepción transitorios, abuso de drogas, alteraciones de la conciencia y aumento de la presión arterial. El objetivo de este material educacional es detallar:
 - Qué efectos adversos cabe esperar tras la administración de Spravato y cómo minimizarlos;
 - Factores, grupos y signos de riesgo de abuso y dependencia, que deben evaluarse y vigilarse periódicamente;
 - El procedimiento de administración intranasal de Spravato, incluida la preparación (en ayunas durante 2 horas, sin beber durante 30 minutos) y la vigilancia del paciente;

La guía para el paciente también pretende aumentar el conocimiento sobre:

- Los pasos para la autoadministración de Spravato bajo la supervisión directa del profesional sanitario;

- Vigilancia de la presión arterial antes y después de la administración de Spravato;
- Requisitos para la supervisión del profesional sanitario y la observación posterior a la dosis, hasta que el profesional sanitario confirme que el paciente se encuentra clínicamente estable y se le permita abandonar la clínica/el centro donde se haya administrado Spravato;
- La influencia de Spravato en la capacidad del paciente para conducir o utilizar máquinas

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA (para 1 y 6 pulverizadores nasales)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Spravato 28 mg solución para pulverización nasal
esketamina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada pulverizador nasal contiene clorhidrato de esketamina correspondiente a 28 mg de esketamina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: Ácido cítrico monohidratado, edetato disódico, hidróxido sódico, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución para pulverización nasal

1 pulverizador nasal

6 pulverizadores nasales

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía nasal

No preparar (cebar) el dispositivo antes de usarlo

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1410/001 (1 envase con pulverizador)
EU/1/19/1410/004 (6 envases con pulverizador)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

spravato

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA (para 2 y 3 pulverizadores nasales)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Spravato 28 mg solución para pulverización nasal
esketamina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada pulverizador nasal contiene clorhidrato de esketamina correspondiente a 28 mg de esketamina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: Ácido cítrico monohidratado, edetato disódico, hidróxido sódico, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución para pulverización nasal

2 pulverizadores nasales
3 pulverizadores nasales

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

vía nasal

No preparar (cebar) el dispositivo antes de usarlo

Envase de 56 mg = 2 pulverizadores nasales

Envase de 84 mg = 3 pulverizadores nasales

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1410/002 (2 envases con pulverizador)
EU/1/19/1410/003 (3 envases con pulverizador)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

spravato

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**BLÍSTERS****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Spravato 28 mg solución para pulverización nasal
esketamina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL PULVERIZADOR NASAL/DISPOSITIVO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Spravato 28 mg solución para pulverización nasal
esketamina
vía nasal

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

28 mg

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA (para 3 pulverizadores nasales) COMO ENVASE INTERMEDIO / COMPONENTE DE UN ENVASE MÚLTIPLE (SIN BLUE-BOX)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Spravato 28 mg solución para pulverización nasal
esketamina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada pulverizador nasal contiene clorhidrato de esketamina correspondiente a 28 mg de esketamina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: Ácido cítrico monohidratado, edetato disódico, hidróxido sódico, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución para pulverización nasal

3 pulverizadores nasales
Componente de un envase múltiple, no se puede vender por separado

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
vía nasal
No preparar (cebar) el dispositivo antes de usarlo

Envase de 84 mg = 3 pulverizadores nasales

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1410/005
EU/1/19/1410/006

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

spravato

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

**CAJA PARA ENVASES MÚLTIPLES QUE CONTIENE 12 PULVERIZADORES NASALES
(4 envases de 3 pulverizadores nasales) o 24 PULVERIZADORES NASALES (8 envases de
3 pulverizadores nasales) INCLUYENDO BLUE-BOX**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Spravato 28 mg solución para pulverización nasal
esketamina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada pulverizador nasal contiene clorhidrato de esketamina correspondiente a 28 mg de esketamina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: Ácido cítrico monohidratado, edetato disódico, hidróxido sódico, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución para pulverización nasal

Envase múltiple: 24 (8 envases de 3) pulverizadores nasales
Envase múltiple: 12 (4 envases de 3) pulverizadores nasales

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

vía nasal

No preparar (cebar) el dispositivo antes de usarlo

Envase de 84 mg = 3 pulverizadores nasales

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1410/005 (8 envases, cada uno con 3 pulverizadores)
EU/1/19/1410/006 (4 envases, cada uno con 3 pulverizadores)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Spravato 28 mg solución para pulverización nasal esketamina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Spravato y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Spravato
3. Cómo usar Spravato
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Spravato
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Spravato y para qué se utiliza

Qué es Spravato

Spravato contiene el principio activo esketamina. Éste pertenece a un grupo de medicamentos llamados antidepresivos y se le ha dado a usted para tratar su depresión.

Para qué se utiliza Spravato

Spravato se utiliza en adultos para reducir los síntomas de la depresión, tales como sentirse triste, ansioso o inútil, dificultad para dormir, cambios en el apetito, pérdida de interés en las actividades favoritas, sensación de ralentización. Se administra junto con otro antidepresivo, si ha probado al menos otros 2 antidepresivos pero no le han ayudado.

Spravato también se utiliza en adultos para reducir rápidamente los síntomas de la depresión en una situación que requiera tratamiento inmediato (también conocida como emergencia psiquiátrica).

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Spravato

No use Spravato

- si es alérgico a esketamina, a un medicamento similar llamado ketamina usado para la anestesia o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si ha tenido alguna vez ciertos trastornos como:
 - un aneurisma (un punto débil en la pared de un vaso sanguíneo en el que se ensancha o abulta)
 - hemorragia cerebral
- si ha sufrido recientemente un infarto de miocardio (en las 6 semanas anteriores)
El motivo es que Spravato puede causar un aumento temporal de la presión arterial que puede causar complicaciones graves en estas dolencias.

No use Spravato si se encuentra en alguna de las circunstancias anteriores. Si no está seguro, hable con su médico antes de usar Spravato; su médico decidirá si puede o no usar este medicamento.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar Spravato si:

- tiene un problema cardíaco que no está bien controlado como: flujo sanguíneo deficiente en los vasos sanguíneos del corazón a menudo con dolor torácico (como angina), presión arterial alta, valvulopatía cardíaca o fallo cardíaco
- ha tenido alguna vez problemas con el suministro de sangre al cerebro (como un ictus)
- ha tenido alguna vez problemas de abuso de drogas (medicamentos recetados o drogas ilegales)
- ha tenido alguna vez una enfermedad llamada psicosis, en la que se creen cosas que no son ciertas (delirios) o se ven, sienten u oyen cosas que no existen (alucinaciones)
- ha sufrido alguna vez un proceso llamado trastorno bipolar, o síntomas de manía (en la que la persona se muestra hiperactiva o sobreexcitada)
- ha tenido alguna vez un tiroides hiperactivo no tratado adecuadamente (hipertiroidismo)
- ha tenido alguna vez problemas pulmonares causantes de dificultad para respirar (insuficiencia pulmonar), incluida enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
- apnea del sueño y tiene sobrepeso extremo
- ha tenido alguna vez latidos cardíacos lentos o rápidos causantes de dificultad para respirar, palpitaciones o molestias torácicas, sensación de mareo o desmayos
- ha sufrido un traumatismo craneoencefálico grave o problemas graves que afectaban al cerebro, sobre todo cuando existe un aumento de la presión en el cerebro
- tiene problemas hepáticos graves.

Si cumple alguna de las condiciones anteriores (o si no está seguro), consulte a su médico antes de empezar a usar Spravato. Su médico decidirá si debe usar este medicamento.

Empeoramiento de la depresión

Informe a su médico o acuda de inmediato al hospital más cercano si en algún momento piensa en autolesionarse o en suicidarse.

Puede resultarle útil hablar con un familiar o un amigo cercano si está deprimido y preguntarle si cree que su depresión está empeorando o si está preocupado por su comportamiento. Puede pedirle que lea este prospecto.

Presión arterial

Spravato puede aumentar su presión arterial durante aproximadamente 1 a 2 horas después de usarlo, por lo que se le medirá la presión arterial antes de que empiece a usar Spravato y después de usarlo.

Si su presión arterial es alta antes de usar este medicamento, su médico decidirá si empezar a usarlo o esperar hasta que la presión arterial sea más baja. Si su presión arterial aumenta después de usar este medicamento y se mantiene alta durante más de unas horas, puede que tenga que someterse a algunas pruebas más.

Este medicamento puede causar un aumento temporal de la presión arterial después de administrar una dosis. Se le medirá la presión arterial antes y después de usar este medicamento. Informe inmediatamente al personal médico si tiene dolor en el pecho, dificultad para respirar, dolor de cabeza intenso repentino, cambios en la visión o convulsiones (ataques) después de usar este medicamento.

Informe a su médico si presenta alguno de los síntomas siguientes mientras está utilizando Spravato

- dificultades con su atención, juicio y pensamiento (ver también “Conducción y uso de máquinas” y “Posibles efectos adversos”). Durante y después de cada uso de este medicamento, su médico comprobará su estado y decidirá cuánto tiempo le debe vigilar.
- somnolencia (sedación), desmayo, mareos, sensación de dar vueltas, ansiedad o sensación de estar desconectado de sí mismo, de sus pensamientos, sensaciones, del espacio y del tiempo (disociación), dificultad para respirar (depresión respiratoria). Informe inmediatamente al personal médico si siente que no puede permanecer despierto o siente que va a desmayarse.
- dolor al orinar o sangre en su orina; pueden ser signos de problemas de vejiga. Estos pueden aparecer con dosis altas de un medicamento similar (llamado ketamina) usado durante un período prolongado.

Informe a su médico si presenta alguno de los síntomas anteriores mientras está usando Spravato.

Pacientes de edad avanzada (> 65 años)

Si usted es mayor (> 65 años), se le vigilará estrechamente, ya que puede tener un mayor riesgo de caerse cuando empiece a moverse después del tratamiento.

Niños y adolescentes

No administre este medicamento a niños ni adolescentes menores de 18 años de edad. Esto se debe a que Spravato no se ha estudiado en la depresión resistente al tratamiento en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Spravato

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

El uso de Spravato con ciertos medicamentos puede causar efectos secundarios. Informe especialmente al médico si toma:

- Medicamentos utilizados para tratar trastornos nerviosos o dolor intenso (p. ej., benzodiazepinas, opioides)
- Estimulantes como los utilizados para dolencias como la narcolepsia o medicamentos para el TDAH (p. ej., anfetaminas, metilfenidato, modafinilo, armodafinilo)
- Medicamentos que pueden aumentar su presión arterial, como hormonas tiroideas, medicamentos para el asma como los derivados de xantinas, medicamentos para la hemorragia del parto (ergometrina) y medicamentos para el corazón como la vasopresina.
- Los medicamentos para la depresión o la enfermedad de Parkinson denominados inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) (p. ej., trancipromina, selegilina, fenelzina).

Spravato con alimentos, bebidas y alcohol

Algunos pacientes que usan Spravato pueden sufrir náuseas o vómitos. Debe evitar comer durante 2 horas antes del tratamiento y no beber líquidos durante 30 minutos antes de usar este medicamento. Informe a su médico si ha tomado medicamentos o bebidas que contengan alcohol.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Medidas anticonceptivas

Si puede quedarse embarazada, deberá usar medidas anticonceptivas durante el tratamiento. Hable con su médico sobre los métodos anticonceptivos adecuados.

Embarazo

No use Spravato si está embarazada.

Si se queda embarazada mientras recibe tratamiento con Spravato, hable inmediatamente con su médico para decidir si hay que interrumpir el tratamiento y conocer otras opciones de tratamiento.

Lactancia

No use Spravato si está dando el pecho a su hijo. Hable con su médico antes de usar Spravato si usted está dando el pecho. Su médico hablará con usted sobre si debe dejar de dar el pecho o dejar de usar este medicamento. Su médico tendrá en cuenta el efecto beneficioso de la lactancia materna para usted y para su hijo y el efecto beneficioso del tratamiento para usted.

Conducción y uso de máquinas

Spravato puede hacer que se sienta somnoliento, mareado y sufra otros efectos secundarios que pueden afectar temporalmente a la capacidad para conducir vehículos o utilizar máquinas y realizar actividades que exijan estar completamente en alerta. Después de recibir tratamiento con este medicamento, no realice estas actividades hasta el día siguiente después de un sueño reparador.

3. Cómo usar Spravato

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte a su médico.

Utilizará usted mismo el pulverizador nasal de Spravato bajo la supervisión de un médico, o de otro profesional sanitario en un entorno sanitario, como la consulta o la clínica del médico.

Su médico u otro profesional sanitario le enseñará cómo utilizar el pulverizador nasal (ver también Instrucciones de uso).

Dosis recomendada

Su médico decidirá si necesita 1, 2 o 3 pulverizadores nasales y la frecuencia con la que usted debe acudir a la consulta o clínica del médico para recibir el medicamento.

- Un pulverizador nasal administra dos pulverizaciones (una por orificio nasal)
- Spravato se utiliza dos veces por semana durante las primeras 4 semanas

Si su tratamiento es continuado:

- Spravato se suele utilizar una vez por semana durante las siguientes 4 semanas
- Posteriormente, Spravato se suele utilizar una vez por semana o una vez cada 2 semanas.

Durante y después de cada uso de este medicamento, su médico le revisará y decidirá durante cuánto tiempo le debe vigilar.

Pulverizadores nasales

Si necesita medicamentos con esteroides o descongestivos en forma de pulverizador nasal, evite usarlos durante la hora previa al tratamiento con Spravato.

Si usa más Spravato del que debe

Utilizará este medicamento bajo la supervisión del médico en la consulta o clínica del médico. Por consiguiente, es improbable que use una cantidad excesiva.

Si usa demasiado Spravato, tiene más probabilidad de sufrir efectos secundarios (ver “Posibles efectos adversos”).

Si interrumpe el tratamiento con Spravato

Es importante que se asegure de acudir a las citas programadas para que este medicamento sea eficaz para usted.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Informe a su médico si observa alguno de los efectos adversos siguientes.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- sensación de estar desconectado de sí mismo, de sus pensamientos, sentimientos y las cosas que le rodean
- sensación de mareo
- dolor de cabeza
- somnolencia
- alteración del sentido del gusto
- disminución de la sensación o la sensibilidad, incluyendo alrededor de la zona de la boca
- sensación de que todo le da vueltas (“vértigo”)

- vómitos
- náuseas
- aumento de la presión arterial

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

- sensación de ansiedad
- sensación de felicidad extrema (“euforia”)
- sensación de confusión
- sensación de alejamiento de la realidad
- sensación de irritabilidad
- ver, sentir, oír u oler cosas que no están (alucinaciones)
- sensación de agitación
- los ojos, los oídos o el sentido del tacto son confundidos o engañados de alguna manera (algo no es lo que parece ser)
- crisis de angustia
- cambio en la percepción del tiempo
- sensación inusual en la boca (como sensación de hormigueo o cosquilleo)
- temblores musculares
- problemas para pensar
- sensación de gran somnolencia con escasa energía
- dificultad para hablar
- dificultad para concentrarse
- visión borrosa
- zumbidos persistentes en los oídos (acúfenos)
- aumento de la sensibilidad al ruido o a los sonidos
- latido cardíaco rápido
- presión arterial alta
- molestias nasales
- irritación de garganta
- dolor de garganta
- sequedad nasal incluyendo costras secas en la nariz
- picor en la nariz
- disminución de las sensaciones o sensibilidad en la boca
- sequedad de boca
- sudoración excesiva
- necesidad frecuente de orinar
- dolor al orinar
- necesidad urgente de orinar
- sensación anormal
- sensación de ebriedad
- sensación de debilidad
- llanto
- sensación de cambio de la temperatura corporal

Poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas)

- enlentecimiento de los pensamientos, el habla y los movimientos físicos
- estrés emocional
- sensación de inquietud o tensión
- movimientos oculares rápidos que no pueden controlarse
- hiperactividad
- aumento de la saliva
- sudores fríos
- problemas para caminar
- presión arterial baja
- frecuencia cardíaca lenta

Raros (pueden afectar hasta a 1 de cada 1 000 personas)

- dificultad para respirar (depresión respiratoria)
- convulsiones

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Spravato

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Spravato

El principio activo es esketamina.

Cada pulverizador nasal contiene clorhidrato de esketamina correspondiente a 28 mg de esketamina.

Los demás componentes son:

Ácido cítrico monohidratado

Edetato disódico

Hidróxido de sodio (para ajuste del pH)

Agua para preparaciones inyectables

Aspecto del producto y contenido del envase

Spravato es una solución para pulverización nasal. Este medicamento es una solución transparente e incolora que se presenta en un pulverizador nasal de un solo uso.

Spravato está disponible en envases que contienen 1, 2, 3 o 6 pulverizadores nasales y como envases múltiples conteniendo 12 (4 envases de 3) o 24 (8 envases de 3) pulverizadores nasales.

Cada pulverizador nasal está acondicionado individualmente en un blíster sellado.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Bélgica

Responsable de la fabricación

Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV

Tel/Tél: +32 14 64 94 11

janssen@jacbe.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД

Тел.: +359 2 489 94 00

jjsafety@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.

Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S

Tlf.: +45 4594 8282

jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH

Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955

jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal

Tel: +372 617 7410

ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη

A.E.B.E.

Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.

Tel: +34 91 722 81 00

contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag

Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

medisource@its.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"

Tel: +370 5 278 68 88

lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV

Tél/Tel: +32 14 64 94 11

janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.

Tel.: +36 1 884 2858

janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD

Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.

Tel: +31 76 711 1111

janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS

Tlf: +47 24 12 65 00

jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH

Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.

Tel: +351 214 368 600

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

Ireland
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia
Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

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

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

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika
Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland
Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

La siguiente información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Instrucciones de Uso
SPRAVATO
(esketamina)
Pulverizador nasal



28 mg por dispositivo

Cada dispositivo de pulverización nasal administra
28 mg de esketamina en dos pulverizaciones.

Importante

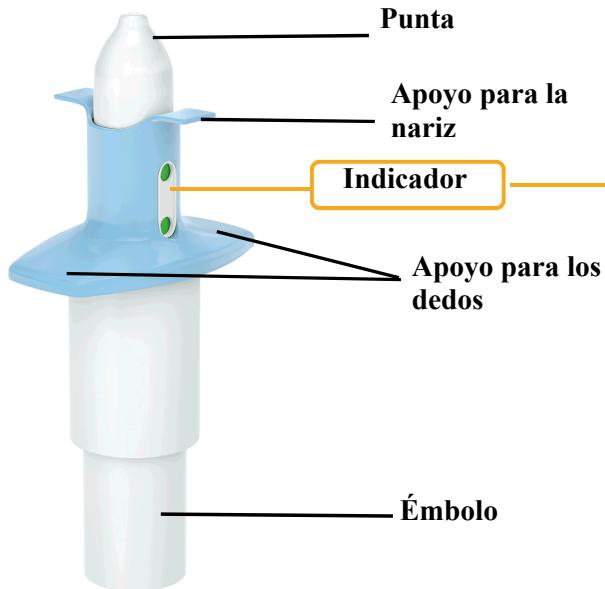
Este dispositivo está pensado para la administración por el paciente, **bajo la supervisión de un profesional sanitario**. Lea detenidamente estas Instrucciones de Uso antes de entrenar y supervisar al paciente.



¿Necesita ayuda?

Si desea más ayuda o compartir su opinión, vea en el prospecto la información de contacto del representante local del titular de la autorización de comercialización.

Pulverizador nasal

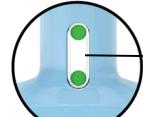


Cada pulverizador nasal administra 28 mg de esketamina en dos pulverizaciones.

Indicador

Un dispositivo contiene 2 pulverizaciones (1 pulverización por cada fosa nasal)

2 puntos verdes (0 mg administrados)



Dispositivo lleno

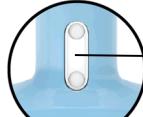
1 punto verde



Una pulverización administrada

Sin puntos verdes

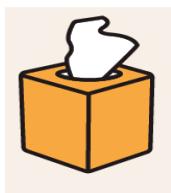
Dos pulverizaciones (28 mg) administradas



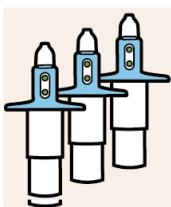
Dispositivo vacío

Paso 1 Prepárese

Solo antes del primer dispositivo:



Indique al paciente que se suene la nariz **solo antes del primer dispositivo**.



Confirme el número necesario de dispositivos.

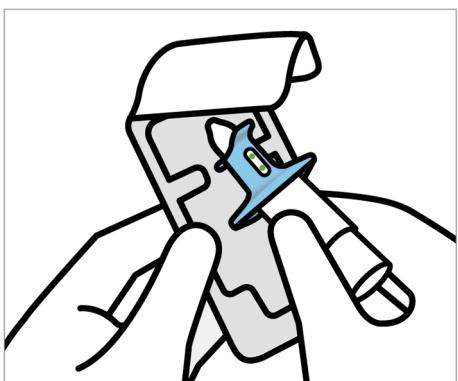
28 mg = 1 dispositivo

56 mg = 2 dispositivos

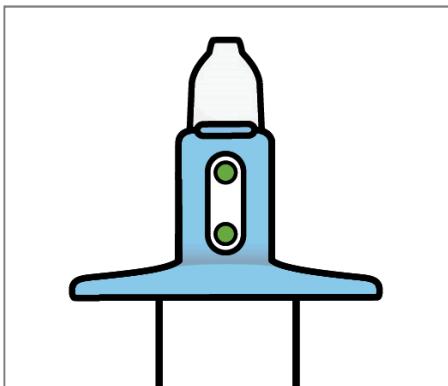
84 mg = 3 dispositivos

Paso 2

Prepare el dispositivo

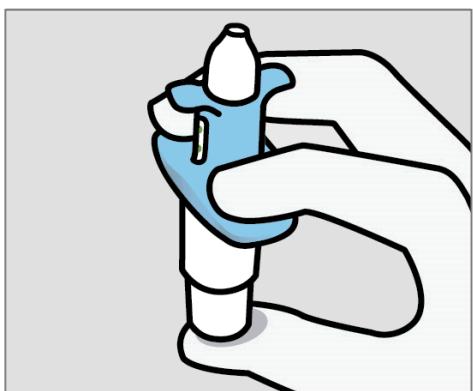


- Compruebe la fecha de caducidad ('CAD'). Si ha caducado, consiga un dispositivo nuevo.
- Abra el blíster y saque el dispositivo.



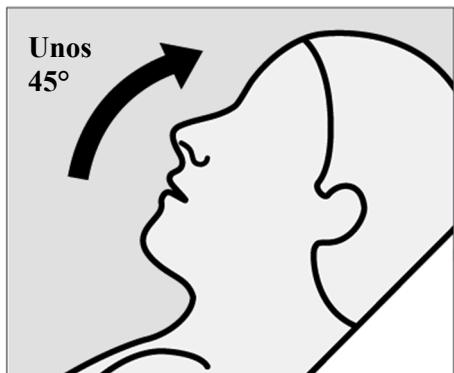
- **No prepare (cebe) el dispositivo.** Esto resultará en una pérdida de medicamento.
- Compruebe que el indicador muestra **2 puntos verdes**. Si no es así, deseche el dispositivo y consiga uno nuevo.
- Entregue el dispositivo al paciente.

Paso 3 ➤ Prepare al paciente



Indique al paciente que:

- Sostenga el dispositivo como se muestra, con el pulgar apoyado suavemente en el émbolo.
- **No presione el émbolo.**

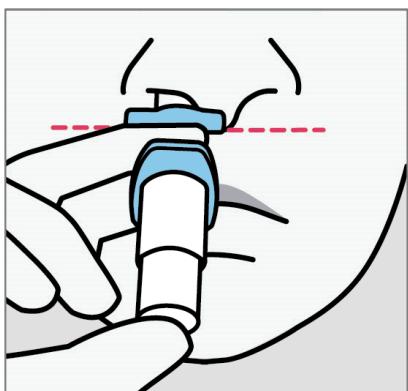


Indique al paciente que:

- Incline la cabeza hacia atrás a un ángulo de unos **45 grados** durante la administración para mantener el medicamento dentro de la nariz.

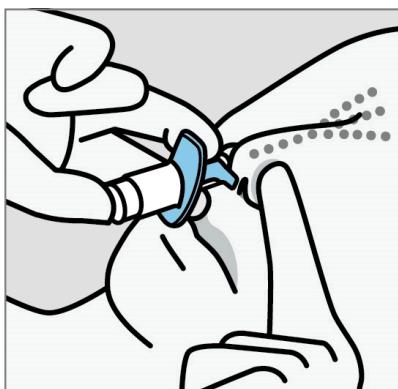
Paso 4

El paciente aplica una pulverización en cada fosa nasal



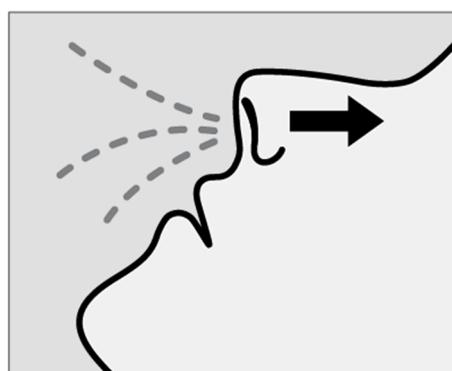
Indique al paciente que:

- Introduzca la punta directamente en la **primera fosa nasal**.
- El apoyo para la nariz debe tocar la piel entre las fosas nasales.



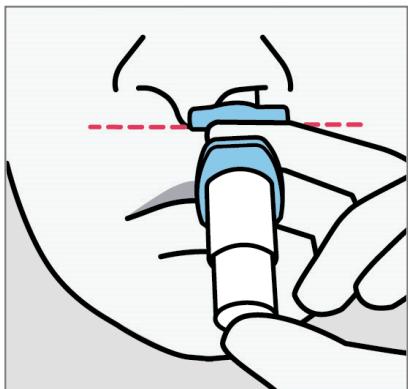
Indique al paciente que:

- Ocluya la fosa nasal opuesta.
- **Respire por la nariz** mientras empuja el émbolo hacia arriba hasta el tope.



Indique al paciente que:

- **Inspire lentamente** después de la pulverización para mantener el medicamento dentro de la nariz.

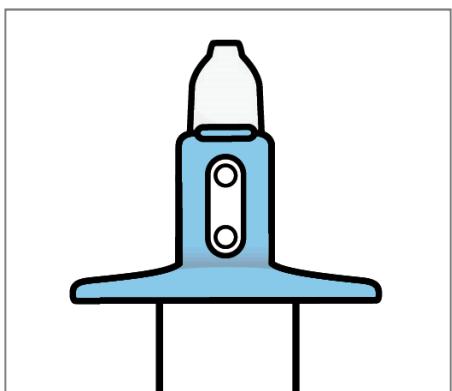


Indique al paciente que:

- Cambie de mano para introducir la **punta** en la **segunda fosa nasal**.
- Repita el paso 4 para administrar la segunda pulverización.

Paso 5

Confirme la administración y el reposo



- Recoja el dispositivo del paciente.
- Compruebe que en el indicador **no hay puntos verdes**. Si usted ve un punto verde, haga que el paciente repita la pulverización en la segunda fosa nasal.
- Compruebe de nuevo el indicador para confirmar que el dispositivo está vacío.

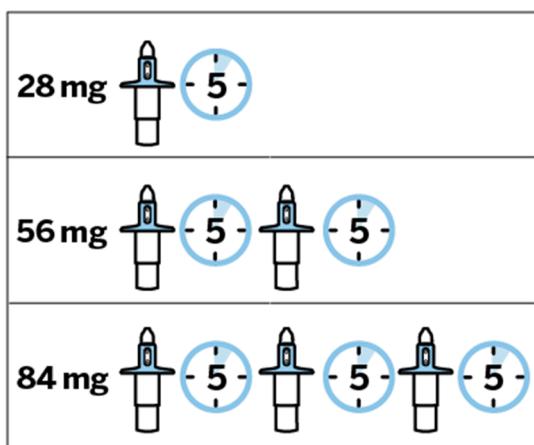


Indique al paciente que:

- Descanse en una posición cómoda (preferiblemente semirreclinado) durante **5 minutos después de cada dispositivo**.
- Si gotea líquido, limpie la nariz con un pañuelo de papel.
No se suene la nariz.



Siguiente dispositivo (si es necesario)



- Repita los pasos 2-5 si es necesario utilizar más de un dispositivo.

IMPORTANTE: asegúrese de que el paciente espera **5 minutos después de cada dispositivo** para permitir la absorción del medicamento.

Eliminación

Deseche los dispositivos utilizados de acuerdo con los requisitos locales.

Revisado: {mes AAAA}

ANEXO IV

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS CONDICIONES DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para esketamina, las conclusiones científicas del PRAC son las siguientes:

En vista de los datos disponibles sobre bradicardia y convulsiones de ensayos clínicos, notificaciones espontáneas, que incluyen casos con una estrecha relación temporal, una retirada y reexposición positiva y en vista de un mecanismo de acción plausible, el PRAC considera que existe una posibilidad, al menos razonable, de relación causal entre esketamina (nasal) y bradicardia y convulsiones. El PRAC concluyó que la información de los productos que contienen esketamina (nasal) se debe modificar en consecuencia.

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CHMP está de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y con los motivos para la recomendación.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para esketamina, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) esketamina no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.