

# SPRAVATO®

(esketamine) aerosol nasal, CIII

## ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Esta información destacada no incluye toda la información necesaria para utilizar SPRAVATO en forma segura y efectiva. Consulte la información completa de prescripción para SPRAVATO.

SPRAVATO® (esketamine) aerosol nasal, CIII

Aprobación inicial de los EE. UU.: 1970 (SEDAMINE)

### ADVERTENCIA: ADVERTENCIA: SEDACIÓN; DISOCIACIÓN, DEPRESIÓN RESPIRATORIA, ABUSO Y USO INDEBIDO Y PENSAMIENTOS Y COMPORTAMIENTOS SUICIDAS

Consulte la información completa de prescripción para obtener detalles sobre el recuadro de advertencias.

- **Riesgo de sedación, disociación y depresión respiratoria después de la administración.** Controle a los pacientes durante al menos dos horas después de la administración. (5.1, 5.2, 5.3)
- **Riesgo potencial de abuso y uso indebido.** Considere los riesgos y beneficios de recetar SPRAVATO antes de usarlo en pacientes con mayor riesgo de abuso. Vigile a los pacientes para detectar signos y síntomas de abuso y uso indebido. (5.4)
- **SPRAVATO solo está disponible a través de un programa restringido llamado SPRAVATO REMS.** (5.5)
- **Mayor riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes pediátricos y adultos jóvenes que toman antidepresivos.** Vigile de cerca a todos los pacientes tratados con antidepresivos para detectar un empeoramiento clínico y la aparición de pensamientos y comportamientos suicidas. SPRAVATO no está aprobado para su uso en pacientes pediátricos. (5.6)

### CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

Indicaciones y uso (1)	01/2025
Posología y forma de administración (2.2)	01/2025
Advertencias y precauciones (5.8)	11/2024

### INDICACIONES Y USO

SPRAVATO es un antagonista no competitivo del receptor de *N*-metil *D*-aspartato (NMDA) indicado para el tratamiento de:

- Depresión resistente al tratamiento (TRD) en adultos, como monoterapia o junto con un antidepresivo oral. (1)
- Síntomas depresivos en adultos con trastorno depresivo mayor (MDD) con comportamiento o pensamientos suicidas agudos en combinación con un antidepresivo oral. (1)

#### Limitaciones de uso:

- No se ha demostrado la eficacia de SPRAVATO para prevenir el suicidio o reducir los pensamientos suicidas o el comportamiento suicida. El uso de SPRAVATO no excluye la necesidad de hospitalización si está clínicamente justificada, incluso si los pacientes experimentan una mejoría después de una dosis inicial de SPRAVATO. (1)
- SPRAVATO no está aprobado como agente anestésico. No se ha establecido la seguridad y eficacia de SPRAVATO como agente anestésico. (1)

### POSOLOGÍA Y FORMAS DE ADMINISTRACIÓN

- Administre SPRAVATO por vía intranasal bajo la supervisión de un proveedor de atención médica. (2.1)

## INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN: CONTENIDO\*

### ADVERTENCIA: SEDACIÓN; DISOCIACIÓN, DEPRESIÓN RESPIRATORIA, ABUSO Y USO INDEBIDO Y PENSAMIENTOS Y COMPORTAMIENTOS SUICIDAS

#### 1 INDICACIONES Y USO

#### 2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Consideraciones importantes antes de iniciar el tratamiento y durante el tratamiento
- 2.2 Depresión resistente al tratamiento
- 2.3 Síntomas depresivos en pacientes con trastorno depresivo mayor con comportamiento o pensamientos suicidas agudos
- 2.4 Instrucciones de administración
- 2.5 Observación posterior a la administración
- 2.6 Sesiones de tratamiento perdidas

#### 3 DOSIS Y CONCENTRACIONES

#### 4 CONTRAINDICACIONES

#### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Sedación
- 5.2 Disociación
- 5.3 Depresión respiratoria
- 5.4 Abuso y uso indebido
- 5.5 Estrategia de mitigación y evaluación de riesgos (REMS) de SPRAVATO
- 5.6 Pensamientos y conductas suicidas en adolescentes y adultos jóvenes
- 5.7 Aumento de la presión arterial
- 5.8 Deterioro cognitivo
- 5.9 Capacidad deteriorada para conducir y operar máquinas
- 5.10 Cistitis ulcerosa o intersticial
- 5.11 Toxicidad embriofetal

#### 6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Experiencia postcomercialización

## SPRAVATO® (esketamine) aerosol nasal, CIII

- Controle la presión arterial antes y después de la administración. (2.1)
- *TRD*: la evidencia del beneficio terapéutico debe evaluarse al final de la fase de inducción de 4 semanas para determinar la necesidad de continuar el tratamiento. (2.2)
- *Síntomas depresivos en adultos con MDD con comportamiento o pensamientos suicidas agudos*: la evidencia del beneficio terapéutico debe evaluarse luego de 4 semanas para determinar la necesidad de continuar el tratamiento. El tratamiento más allá de las 4 semanas no se ha evaluado sistemáticamente. (2.3)
- Consulte la Información de prescripción completa para conocer la posología recomendada. (2.2, 2.3)
- Consulte la Información de prescripción completa para obtener instrucciones de administración importantes. (2.4)

### DOSIS Y CONCENTRACIONES

**Aerosol nasal**: 28 mg de esketamine por dispositivo. Cada dispositivo de aerosol nasal administra dos pulverizaciones que contienen un total de 28 mg de esketamine. (3)

### CONTRAINDICACIONES

- Aneurisma (que incluye aorta torácica y abdominal, vasos arteriales intracraneales y periféricos) o malformación arteriovenosa. (4)
- Hemorragia intracerebral. (4)
- Hipersensibilidad a la esketamine, ketamine o cualquiera de los excipientes. (4)

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- *Aumento de la presión arterial*: los pacientes con enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares y factores de riesgo pueden tener un mayor riesgo de experimentar efectos adversos asociados. (5.7)
- *Deterioro cognitivo*: SPRAVATO puede afectar la atención, el juicio, el pensamiento, la velocidad de reacción y las habilidades motoras. (5.8)
- *Deterioro de la capacidad para conducir y operar máquinas*: no conduzca ni opere máquinas hasta el día siguiente después de un sueño reparador. (5.9)
- *Toxicidad embriofetal*: puede causar daño al feto. Considere la planificación y prevención del embarazo en mujeres en edad fértil. (5.11, 8.1, 8.3)

### REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas observadas comúnmente (frecuencia  $\geq 5\%$  y, como mínimo, el doble que para placebo) fueron:

- TRD: disociación, mareos, náuseas, sedación, vértigo, hipoestesia, ansiedad, letargo, aumento de la presión arterial, vómitos, sensación de embriaguez y dolor de cabeza. (6)
- Tratamiento de síntomas depresivos en adultos con MDD con comportamiento o pensamientos suicidas agudos: disociación, mareos, sedación, aumento de la presión arterial, hipoestesia, vómitos, ánimo eufórico y vértigo. (6)

**Para informar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, póngase en contacto con Janssen Pharmaceuticals, Inc. al 1-800-JANSSEN (1-800-526-7736) o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o en [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).**

### USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Lactancia: no se recomienda amantar. (8.2)

Consulte la sección 17 para ver la INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE y la Guía del medicamento.

Revisado: 4/2025

## 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Depresores del sistema nervioso central
- 7.2 Psicostimulantes
- 7.3 Inhibidores de la monoamino oxidasa (MAOI)

## 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Insuficiencia hepática

## 9 ABUSO Y DEPENDENCIA DEL MEDICAMENTO

- 9.1 Sustancia controlada
- 9.2 Abuso
- 9.3 Dependencia

## 10 SOBREDOSIS

## 11 DESCRIPCIÓN

## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

## 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, disminución de la fertilidad
- 13.2 Toxicología y/o farmacología en animales

## 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Depresión resistente al tratamiento
- 14.2 Síntomas depresivos en pacientes con trastorno depresivo mayor con comportamiento o pensamientos suicidas agudos
- 14.3 Estudios especiales de seguridad

## 16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

## 17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

\* No se mencionan las secciones o subsecciones omitidas de la información completa de prescripción.

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN

**ADVERTENCIA: SEDACIÓN; DISOCIACIÓN, DEPRESIÓN RESPIRATORIA, ABUSO Y USO INDEBIDO Y PENSAMIENTOS Y COMPORTAMIENTOS SUICIDAS**

**Sedación**

- Los pacientes tienen riesgo de sedación después de la administración de SPRAVATO [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

**Disociación**

- Los pacientes tienen riesgo de experimentar cambios disociativos o en la percepción después de la administración de SPRAVATO [consulte Advertencias y precauciones (5.2)].

**Depresión respiratoria**

- Se ha observado depresión respiratoria en la experiencia postcomercialización [consulte Advertencias y precauciones (5.3)].

Debido a los riesgos de sedación disociación y depresión respiratoria, los pacientes deben ser controlados durante al menos 2 horas en cada sesión de tratamiento, seguido de una evaluación para determinar cuándo se considera que el paciente está clínicamente estable y listo para abandonar el entorno de atención médica [consulte Advertencias y precauciones (5.1, 5.2, 5.3)].

**Abuso y uso indebido**

- Existe el riesgo potencial de uso indebido y abuso con SPRAVATO. Considere los riesgos y beneficios de recetar SPRAVATO antes de usarlo en pacientes con mayor riesgo de abuso. Vigile a los pacientes para detectar signos y síntomas de abuso y uso indebido [consulte Advertencias y precauciones (5.4)].

Debido a los riesgos de resultados adversos graves a causa de la sedación, disociación, depresión respiratoria, abuso y uso indebido, SPRAVATO solo está disponible a través de un programa restringido bajo una estrategia de evaluación y mitigación de riesgos (REMS) llamado SPRAVATO REMS [consulte Advertencias y precauciones (5.5)].

**Pensamientos y comportamientos suicidas**

Los antidepresivos aumentaron el riesgo de provocar pensamientos y conductas suicidas en pacientes pediátricos y adultos jóvenes en estudios a corto plazo. Vigile de cerca a todos los pacientes tratados con antidepresivos para detectar un empeoramiento clínico y la aparición de pensamientos y comportamiento suicidas. SPRAVATO no está aprobado para su uso en pacientes pediátricos [consulte Advertencias y precauciones (5.6)].

**1 INDICACIONES Y USO**

SPRAVATO está indicado para el tratamiento de:

- Depresión resistente al tratamiento (TRD) en adultos, como monoterapia o junto con un antidepresivo oral
- Síntomas depresivos en adultos con trastorno depresivo mayor (MDD) con comportamiento o pensamientos suicidas agudos en combinación con un antidepresivo oral

**Limitaciones de uso**

- No se ha demostrado la eficacia de SPRAVATO para prevenir el suicidio o reducir los pensamientos o las conductas suicidas [consulte Estudios clínicos (14.2)]. El uso de SPRAVATO no excluye la necesidad de hospitalización si está clínicamente justificada, incluso si los pacientes experimentan una mejoría después de una dosis inicial de SPRAVATO.
- SPRAVATO no está aprobado como agente anestésico. No se ha establecido la seguridad y eficacia de SPRAVATO como agente anestésico.

**2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**2.1 Consideraciones importantes antes de iniciar el tratamiento y durante el tratamiento**  
SPRAVATO debe administrarse bajo la supervisión directa de un proveedor de atención médica. Una sesión de tratamiento consiste en la administración nasal de SPRAVATO y la observación posterior a la administración bajo supervisión.

**Evaluación del estado respiratorio durante el tratamiento**

- Monitoree a los pacientes para ver si tienen cambios en el estado respiratorio durante al menos 2 horas (incluida la oximetría de pulso) en cada sesión de tratamiento [consulte Advertencias y precauciones (5.3)].

**Evaluación de la presión arterial antes y después del tratamiento**

- Evalúe la presión arterial antes de administrar SPRAVATO [consulte Advertencias y precauciones (5.7)].
- Si la presión arterial basal está elevada (por ej., >140 mmHg sistólica, >90 mmHg diastólica), considere el riesgo de aumento a corto plazo de la presión arterial y el beneficio del tratamiento con SPRAVATO [consulte Advertencias y precauciones (5.7)]. No administre SPRAVATO si el aumento de la presión arterial o de la presión intracraneal representa un riesgo grave [consulte Contraindicaciones (4)].
- Después de la administración de SPRAVATO, vuelva a controlar la presión arterial aproximadamente a los 40 minutos (que se corresponde con la C<sub>max</sub>) y, con posterioridad, si se justifica desde el punto de vista clínico.
- Si la presión arterial está disminuyendo y el paciente parece clínicamente estable durante al menos dos horas, el paciente puede ser dado de alta al final del período de seguimiento posterior a la dosis; si no, continúe monitoreando [consulte Advertencias y precauciones (5.7)].

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

Debido a que algunos pacientes pueden experimentar náuseas y vómitos después de la administración de SPRAVATO [consulte Reacciones adversas (6.1)], aconseje a los pacientes que eviten ingerir alimentos durante al menos 2 horas antes de la administración y beber líquidos al menos 30 minutos antes de la administración.

**Corticosteroide nasal o descongestivo nasal**

Si en un día de administración, los pacientes deben administrarse un corticosteroide nasal o un descongestivo nasal, deben hacerlo al menos 1 hora antes de la pulverización con SPRAVATO [consulte Farmacología Clínica (12.3)].

**2.2 Depresión resistente al tratamiento**

La dosis recomendada de SPRAVATO para el tratamiento de la TRD en adultos como monoterapia o junto con un antidepresivo oral aparece en la Tabla 1. Los ajustes de dosis deben realizarse en función de la eficacia y la tolerabilidad. La evidencia del beneficio terapéutico debe evaluarse al final de la fase de inducción para determinar la necesidad de continuar el tratamiento.

Tabla 1: Dosis recomendada de SPRAVATO para TRD

Fase de inducción	Semanas 1 a 4:	Adultos
	Administrar dos veces por semana	56 mg u 84 mg
Fase de mantenimiento	Semanas 5 a 8:	
	Administrar una vez a la semana	56 mg u 84 mg
	Semana 9 y posteriores:	
	Administrar cada 2 semanas o una vez por semana*	56 mg u 84 mg

\* La frecuencia de las dosis debe individualizarse a la dosis menos frecuente para mantener la remisión/respuesta.

**2.3 Síntomas depresivos en pacientes con trastorno depresivo mayor con comportamiento o pensamientos suicidas agudos**

Administre SPRAVATO junto con un antidepresivo oral (AD).

La dosis recomendada de SPRAVATO para el tratamiento de los síntomas depresivos en adultos con MDD con comportamiento o pensamientos suicidas agudos es de 84 mg dos veces por semana durante 4 semanas. La dosis se puede reducir a 56 mg dos veces por semana sobre la base de la tolerabilidad. La evidencia del beneficio terapéutico debe evaluarse luego de 4 semanas de tratamiento con SPRAVATO para determinar la necesidad de continuar el tratamiento. El uso de SPRAVATO, junto con un antidepresivo oral, después de las 4 semanas no se ha evaluado sistemáticamente en el tratamiento de síntomas depresivos en pacientes con MDD con comportamiento o pensamientos suicidas agudos.

**2.4 Instrucciones de administración**

SPRAVATO es solo para uso nasal. El dispositivo de aerosol nasal administra un total de 28 mg de esketamine. Para evitar la pérdida del medicamento, no cebe el dispositivo antes de usarlo. Utilice 2 dispositivos (para una dosis de 56 mg) o 3 dispositivos (para una dosis de 84 mg), con un descanso de 5 minutos entre el uso de cada dispositivo. Siga estas instrucciones de administración y lea las *Instrucciones de uso* antes de la administración:

**Dispositivo de pulverización nasal**



Cada dispositivo administra dos pulverizaciones que contienen un total de 28 mg de esketamine.

**Indicador**

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

2 puntos verdes (0 mg administrados)

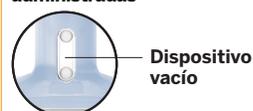


1 punto verde



Sin puntos verdes

Dos pulverizaciones (28 mg) administradas



**Paso 1 Prepárese**

Solo antes del primer dispositivo:

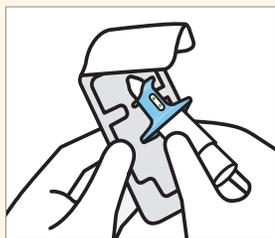
Indique al paciente que se suene la nariz **solo** antes del primer dispositivo.

Confirme la cantidad necesaria de dispositivos.

56 mg = 2 dispositivos

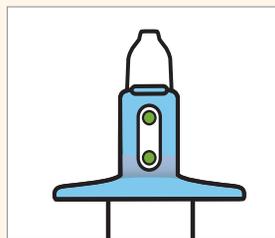
84 mg = 3 dispositivos

### Paso 2 Prepare el dispositivo



**Profesional de atención médica:**

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



**Profesional de atención médica:**

- **No cebe el dispositivo.** Esto puede causar la pérdida del medicamento.
- Compruebe que el indicador muestre **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:**

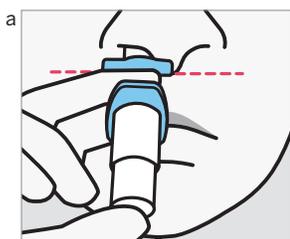
- Sostenga el dispositivo como se muestra, con el pulgar apoyado suavemente en el émbolo.
- **No presione** el émbolo.



**Indique al paciente que:**

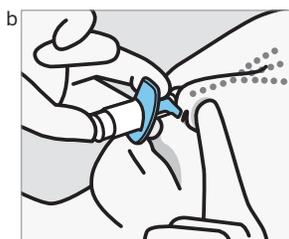
- Incline la cabeza hacia atrás a un ángulo de unos **45 grados** durante la administración para mantener el medicamento dentro de la nariz.

### Paso 4 El paciente pulveriza una vez en cada fosa nasal



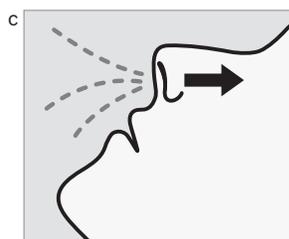
**Indique al paciente que:**

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



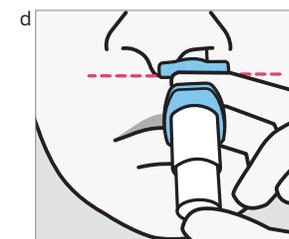
**Indique al paciente que:**

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



**Indique al paciente que:**

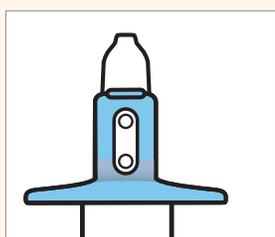
- **Inspire lentamente** después de la pulverización para mantener el medicamento dentro de la nariz.



**Indique al paciente que:**

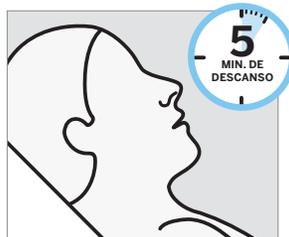
- Cambie de mano para introducir la punta en la **segunda fosa nasal**.
- Repita el paso 4 para administrar la segunda pulverización.

### Paso 5 Confirme la administración y el reposo



**Profesional de atención médica:**

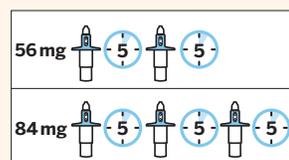
- Recoja el dispositivo del paciente.
- **Compruebe que en el indicador no hay puntos verdes.** Si ve un punto verde, haga que el paciente repita la pulverización en la segunda fosa nasal.
- Compruebe de nuevo el indicador para confirmar que el dispositivo está vacío.



**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



**Profesional de atención médica:**

- **Repita los pasos 2 a 5** para el siguiente dispositivo.

**IMPORTANTE:** Asegúrese de que el paciente **espere 5 minutos después de la administración de cada dispositivo** para permitir que se absorba el medicamento.

### Eliminación

Deseche los dispositivos usados según el procedimiento del centro para un medicamento de la Lista III y de acuerdo con las regulaciones federales, estatales y locales aplicables.

## 2.5 Observación posterior a la administración

Durante y después de la administración de SPRAVATO en cada sesión de tratamiento, controle al paciente durante al menos 2 horas hasta que este pueda retirarse de manera segura [consulte *Advertencias y precauciones* (5.1, 5.2, 5.3, 5.7)]. Antes de la administración de SPRAVATO, informe a los pacientes que no deben participar en actividades potencialmente peligrosas, como conducir un vehículo motorizado u operar máquinas, hasta el día siguiente después de un sueño reparador [consulte *Advertencias y precauciones* (5.9)].

## 2.6 Sesiones de tratamiento perdidas

Si un paciente falta a las sesiones de tratamiento, siempre y cuando sus síntomas depresivos no hayan empeorado, debe continuar con el cronograma de dosis actual.

En el caso de los pacientes que faltan a las sesiones de tratamiento durante el tratamiento de mantenimiento y tienen un empeoramiento de los síntomas de depresión, según el criterio clínico, considere volver al programa de dosificación anterior (por ejemplo, si se omitieron dosis durante la dosificación semanal, vuelva a la dosificación dos veces por semana).

## 3 DOSIS Y CONCENTRACIONES

Aerosol nasal: 28 mg de esketamine por dispositivo. Cada dispositivo de aerosol nasal administra dos pulverizaciones que contienen un total de 28 mg de esketamine.

## 4 CONTRAINDICACIONES

SPRAVATO está contraindicado en pacientes con:

- Aneurisma (que incluye aorta torácica y abdominal, vasos arteriales intracraneales y periféricos) o malformación arteriovenosa [consulte *Advertencias y precauciones* (5.7)]
- Antecedentes de hemorragia intracerebral [consulte *Advertencias y precauciones* (5.7)]
- Hipersensibilidad a la esketamine, ketamine o cualquiera de los excipientes.

## 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 5.1 Sedación

SPRAVATO puede causar sedación o pérdida del conocimiento. En algunos casos, los pacientes pueden mostrar una respiración disminuida o menos evidente. En los ensayos clínicos, del 48 % al 61 % de los pacientes tratados con SPRAVATO desarrollaron sedación según la Escala Modificada de Valoración del Observador de Alerta-Sedación (MOAA/S) [consulte *Reacciones adversas* (6.1)], y del 0.3 % al 0.4 % de los pacientes tratados con SPRAVATO experimentaron pérdida del conocimiento (puntuación de 0 de la MOAA/S).

Debido a la posibilidad de sedación prolongada o demorada, los pacientes deben ser controlados durante al menos 2 horas en cada sesión de tratamiento, seguido de una evaluación para determinar cuándo se considera que el paciente está clínicamente estable y listo para abandonar el entorno de atención médica [consulte *Posología y formas de administración* (2.5)].

Vigile de cerca la sedación con el uso concomitante de SPRAVATO con depresores del SNC [consulte *Interacciones farmacológicas* (7.1)].

SPRAVATO está disponible solo a través de un programa restringido conforme a una REMS [consulte *Advertencias y precauciones* (5.5)].

### 5.2 Disociación

Los efectos psicológicos más comunes de SPRAVATO fueron cambios disociativos o de percepción (incluida la distorsión del tiempo, el espacio e ilusiones), desrealización y despersonalización (del 61 % al 84 % de los pacientes tratados con SPRAVATO desarrollaron cambios disociativos o de la percepción basados en la escala de estados disociativos administrada por el médico) [consulte *Reacciones adversas* (6.1)]. Debido a su potencial para inducir efectos disociativos, evalúe cuidadosamente a los pacientes con psicosis antes de administrar SPRAVATO; el tratamiento debe iniciarse solo si el beneficio supera el riesgo.

Debido a los riesgos de disociación, los pacientes deben ser controlados durante al menos 2 horas en cada sesión de tratamiento, seguido de una evaluación para determinar cuándo se considera que el paciente está clínicamente estable y listo para abandonar el entorno de atención médica [consulte *Posología y formas de administración* (2.5)].

SPRAVATO está disponible solo a través de un programa restringido conforme a una REMS [consulte *Advertencias y precauciones* (5.5)].

### 5.3 Depresión respiratoria

En la experiencia postcomercialización, se observó depresión respiratoria con el uso de SPRAVATO. Además, hubo informes raros de paros respiratorios [consulte *Reacciones adversas* (6.2)].

Debido a los riesgos de depresión respiratoria, un proveedor de atención médica debe monitorear a los pacientes durante al menos 2 horas para ver los cambios en el estado respiratorio (incluida la oximetría de pulso) en cada sesión de tratamiento, seguida por una evaluación para determinar cuándo el paciente se considera clínicamente estable y listo para abandonar el entorno de atención médica [consulte *Posología y Formas de administración* (2.5)].

SPRAVATO está disponible solo a través de un programa restringido conforme a una REMS [consulte *Advertencias y precauciones* (5.5)].

### 5.4 Abuso y uso indebido

SPRAVATO contiene esketamine, una sustancia controlada de la Lista III (CIII) y puede estar sujeta a abuso y desvío. Evalúe el riesgo de abuso o uso indebido de cada paciente antes de recetar SPRAVATO y controle a todos los pacientes que reciben SPRAVATO para detectar el desarrollo de estos comportamientos o afecciones, incluido el comportamiento de búsqueda de medicamentos, durante el tratamiento. Comuníquese con la junta de licencias profesionales local del estado o la autoridad de sustancias controladas por el estado para obtener información sobre cómo prevenir y

detectar el abuso o el desvío de SPRAVATO. Las personas con antecedentes de abuso o dependencia de drogas corren un mayor riesgo; por lo tanto, considere atentamente la situación antes del tratamiento de personas con antecedentes de trastorno por uso de sustancias y controle los signos de abuso o dependencia [consulte *Abuso y dependencia de drogas* (9)].

SPRAVATO está disponible solo a través de un programa restringido conforme a una REMS [consulte *Advertencias y precauciones* (5.5)].

## 5.5 Estrategia de mitigación y evaluación de riesgos (REMS) de SPRAVATO

SPRAVATO está disponible solo a través de un programa restringido conforme a una REMS llamada SPRAVATO REMS debido a los riesgos de resultados adversos graves a causa de la sedación, la disociación, la depresión respiratoria, el abuso y uso indebido [consulte *Advertencias y precauciones* (5.1, 5.2, 5.3, 5.4)].

Los requisitos importantes de SPRAVATO REMS incluyen los siguientes:

- Los entornos de atención médica deben estar certificados en el programa y garantizar que SPRAVATO:
  - Solo se dispense y administre en entornos de atención médica.
  - Los pacientes tratados en entornos ambulatorios (por ej., consultorios médicos y clínicas) deben estar inscritos en el programa.
  - Sea administrado por los pacientes bajo la observación directa de un proveedor de atención médica y que los pacientes sean controlados por un proveedor de atención médica durante al menos 2 horas después de la administración de SPRAVATO [consulte *Posología y formas de administración* (2.5)].
- Las farmacias deben estar certificadas en REMS y solo deben dispensar SPRAVATO en entornos de atención médica que estén certificados en el programa.

Puede encontrar más información disponible, incluida una lista de farmacias certificadas, en [www.SPRAVATOREMS.com](http://www.SPRAVATOREMS.com) o llamando al 1-855-382-6022.

## 5.6 Pensamientos y conductas suicidas en adolescentes y adultos jóvenes

En análisis agrupados de ensayos controlados con placebo de fármacos antidepresivos (ISRS y otras clases de antidepresivos) que incluyeron aproximadamente 77,000 pacientes adultos y 4,500 pacientes pediátricos (SPRAVATO no está aprobado en pacientes pediátricos), la incidencia de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes menores de 24 años fue mayor que en los pacientes tratados con placebo. Hubo una variación considerable en el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas entre los medicamentos, pero se identificó un mayor riesgo en pacientes jóvenes con la mayoría de los medicamentos estudiados. Hubo diferencias en el riesgo absoluto de pensamientos y comportamientos suicidas entre las diferentes indicaciones, con la mayor incidencia en pacientes con trastorno depresivo mayor (MDD). Las diferencias fármaco-placebo en el número de casos de pensamientos y comportamientos suicidas por cada 1,000 pacientes tratados se incluyen en la Tabla 2.

**Tabla 2: Diferencias de riesgo de la cantidad de pacientes con pensamientos o comportamientos suicidas en los ensayos agrupados de antidepresivos controlados con placebo en pacientes pediátricos\* y adultos**

Rango de edad (años)	Diferencia de fármaco-placebo en la cantidad de pacientes con pensamientos o comportamientos suicidas por cada 1,000 pacientes tratados
	<b>Aumenta en comparación con el placebo</b>
<18	14 pacientes adicionales
18-24	5 pacientes adicionales
	<b>Disminuye en comparación con el placebo</b>
25-64	1 paciente menos
≥65	6 pacientes menos

\* SPRAVATO no está aprobado para su uso en pacientes pediátricos.

Se desconoce si el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas en niños, adolescentes y adultos jóvenes se extiende con el uso a largo plazo, es decir, más allá de los cuatro meses. Sin embargo, existe evidencia sustancial de estudios de mantenimiento controlados con placebo en adultos con MDD de que los antidepresivos retrasan la recurrencia de la depresión y que la depresión en sí misma es un factor de riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas.

Monitoree a todos los pacientes tratados con antidepresivos para detectar un empeoramiento clínico y la aparición de pensamientos y comportamientos suicidas, especialmente durante los primeros meses del tratamiento con medicamentos y en momentos de cambios de dosis. Recomiende a los familiares o cuidadores de los pacientes que vigilen los cambios de comportamiento para alertar al proveedor de atención médica. Considere cambiar el régimen terapéutico, incluida la posibilidad de interrumpir el tratamiento con SPRAVATO y/o el antidepresivo oral concomitante, en pacientes cuya depresión empeora de forma persistente o que están experimentando pensamientos o comportamientos suicidas emergentes.

## 5.7 Aumento de la presión arterial

SPRAVATO provoca aumentos en la presión arterial (PA) sistólica y/o diastólica en todas las dosis recomendadas. Aumenta el pico de PA aproximadamente 40 minutos después de la administración de SPRAVATO y dura aproximadamente 4 horas [consulte *Reacciones adversas* (6.1)].

Aproximadamente del 3 % al 19 % de los pacientes tratados con SPRAVATO y del 1 % al 4 % de los pacientes tratados con placebo experimentaron un aumento mayor o igual a 40 mmHg en la PA sistólica y/o de 25 mmHg en la PA diastólica en las primeras 1.5 horas

después de la administración al menos una vez durante las primeras 4 semanas de tratamiento. Podría producirse un aumento sustancial de la presión arterial después de cualquier dosis administrada, incluso si se observaron efectos menores en la presión arterial con administraciones anteriores. SPRAVATO está contraindicado en pacientes en los que un aumento de la PA o de la presión intracraneal representa un riesgo grave (por ej., aneurisma, malformación arteriovenosa, antecedentes de hemorragia intracerebral) [consulte Contraindicaciones (4)]. Antes de prescribir SPRAVATO, debe evaluar cuidadosamente a los pacientes con otras afecciones cardiovasculares y cerebrovasculares para determinar si los beneficios potenciales de SPRAVATO superan sus riesgos.

Evalúe la PA antes de la administración de SPRAVATO. En pacientes cuya PA esté elevada antes de la administración de SPRAVATO (como guía general: >140/90 mmHg) la decisión de retrasar el tratamiento con SPRAVATO debe tener en cuenta el equilibrio entre beneficio y riesgo en pacientes individuales.

La presión arterial debe controlarse durante al menos 2 horas después de la administración de SPRAVATO [consulte Posología y formas de administración (2.1, 2.5)]. Mida la presión arterial alrededor de 40 minutos después de la dosis y posteriormente según esté clínicamente justificado hasta que los valores disminuyan. Si la PA se mantiene alta, busque de inmediato la ayuda de profesionales con experiencia en el manejo de la PA. Derivar a los pacientes que experimentan síntomas de una crisis hipertensiva (por ej., dolor de pecho, dificultad para respirar) o encefalopatía hipertensiva (por ej., dolor de cabeza repentino intenso, alteraciones visuales, convulsiones, disminución de la conciencia o déficits neurológicos focales) inmediatamente para atención de emergencia.

Controle atentamente la presión arterial con el uso concomitante de SPRAVATO con psicoestimulantes o inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) [consulte Interacciones farmacológicas (7.2, 7.3)].

En pacientes con antecedentes de encefalopatía hipertensiva, se justifica una monitorización más intensiva, incluida una evaluación más frecuente de la presión arterial y los síntomas, porque estos pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar encefalopatía con incluso pequeños aumentos de la presión arterial.

### 5.8 Deterioro cognitivo

#### Deterioro cognitivo a corto plazo

En un estudio en voluntarios sanos, una sola dosis de SPRAVATO provocó un deterioro del rendimiento cognitivo 40 minutos después de la dosis. En comparación con los sujetos tratados con placebo, los sujetos tratados con SPRAVATO requirieron un mayor esfuerzo para completar las pruebas cognitivas 40 minutos después de la dosis. El rendimiento cognitivo y el esfuerzo mental fueron comparables entre SPRAVATO y el placebo 2 horas después de la administración de la dosis. La somnolencia fue comparable 4 horas después de la administración de la dosis.

#### Deterioro cognitivo a largo plazo

Se ha informado de deterioro cognitivo y de la memoria a largo plazo con el uso indebido o abuso repetido de ketamine. En ensayos clínicos abiertos a largo plazo de 1 y 3 años en adultos, el efecto de SPRAVATO sobre el funcionamiento cognitivo se mantuvo estable con el tiempo, según la evaluación de la batería computarizada Cogstate y la prueba de aprendizaje verbal de Hopkins revisada.

### 5.9 Deterioro de la capacidad para conducir y operar máquinas

Se realizaron dos estudios controlados con placebo para evaluar los efectos de SPRAVATO sobre la capacidad para conducir [consulte Estudios clínicos (14.3)]. Los efectos de SPRAVATO 84 mg fueron comparables a los de placebo a las 6 horas y 18 horas después de la administración de la dosis. Sin embargo, dos sujetos tratados con SPRAVATO en uno de los estudios interrumpieron la prueba de manejo 8 horas después de la administración de la dosis debido a reacciones adversas relacionadas con SPRAVATO.

Antes de la administración de SPRAVATO, informe a los pacientes que no deben participar en actividades potencialmente peligrosas que requieren agudeza mental y coordinación motora completas, como conducir un vehículo motorizado u operar máquinas, hasta el día siguiente después de un sueño reparador. Los pacientes deberán organizar el transporte hasta su casa después del tratamiento con SPRAVATO.

### 5.10 Cistitis ulcerosa o intersticial

Se han notificado casos de cistitis ulcerosa o intersticial en personas con un uso prolongado no indicado en la etiqueta o mal uso/abuso de ketamine. En los estudios clínicos del aerosol nasal SPRAVATO, hubo una mayor tasa de síntomas del tracto urinario inferior (polaquiuria, disuria, urgencia miccional, nocturia y cistitis) en los pacientes tratados con SPRAVATO que en los pacientes tratados con placebo [consulte Reacciones adversas (6)]. No se observaron casos de cistitis intersticial relacionada con la esketamine en ninguno de los estudios, que incluyeron tratamiento hasta por un año. Controle los síntomas del tracto urinario y de la vejiga durante el transcurso del tratamiento con SPRAVATO y consulte a un proveedor de atención médica adecuado, si se justifica desde el punto de vista clínico.

### 5.11 Toxicidad embriofetal

Según los resultados publicados de animales gestantes tratados con ketamine, la mezcla racémica de arketamine y esketamine, SPRAVATO puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Informe a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial de un bebé expuesto a SPRAVATO en el útero. Recomiende a las mujeres en edad fértil que consideren la planificación y prevención del embarazo [consulte Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)].

## 6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se especifican más detalladamente en otras secciones del prospecto:

- Sedación [consulte Advertencias y precauciones (5.1)]
- Disociación [consulte Advertencias y precauciones (5.2)]
- Depresión respiratoria [consulte Advertencias y precauciones (5.3)]
- Aumento de la presión arterial [consulte Advertencias y precauciones (5.7)]

- Deficiencia cognitiva y motriz [consulte Advertencias y precauciones (5.8)]
- Deterioro de la capacidad para conducir y operar máquinas [consulte Advertencias y precauciones (5.9)]
- Cistitis ulcerosa o intersticial [consulte Advertencias y precauciones (5.10)]
- Toxicidad embriofetal [consulte Advertencias y Precauciones (5.11)]

### 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, los índices de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con los índices en los ensayos clínicos de otro medicamento, y podrían no reflejar los índices observados en la práctica clínica.

#### Depresión resistente al tratamiento

##### Junto con un antidepresivo oral

Se evaluó la seguridad de SPRAVATO en 1,709 adultos diagnosticados con depresión resistente al tratamiento (TRD) [consulte Estudios clínicos (14.1)] de cinco estudios de fase 3 (3 estudios a corto plazo y 2 estudios a largo plazo) y un estudio de rango de dosis de fase 2. De todos los pacientes tratados con SPRAVATO en los estudios de fase 3 completados, 479 (30 %) recibieron al menos 6 meses de tratamiento, y 178 (11 %) recibieron al menos 12 meses de tratamiento.

#### Reacciones adversas que conducen a la interrupción del tratamiento

En estudios a corto plazo en adultos <65 años (Estudio 1 combinado con otro estudio de 4 semanas), la proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a una reacción adversa fue del 4.6 % entre los pacientes que recibieron SPRAVATO más AD oral en comparación con el 1.4 % de los pacientes que recibieron aerosol nasal con placebo más AD oral. Para los adultos ≥65 años, las proporciones fueron del 5.6 % y 3.1 %, respectivamente. En el Estudio 2, un estudio de mantenimiento a largo plazo, las tasas de interrupción debido a una reacción adversa fueron similares para los pacientes que recibieron SPRAVATO más AD por vía oral y aerosol nasal de placebo más AD oral en la fase de mantenimiento, del 2.6 % y 2.1 %, respectivamente. En todos los estudios de fase 3, las reacciones adversas que llevaron a la interrupción de SPRAVATO en más de 2 pacientes fueron (en orden de frecuencia): ansiedad (1.2 %), depresión (0.9 %), aumento de la presión arterial (0.6 %), mareo (0.6 %), pensamientos suicidas (0.5 %), disociación (0.4 %), náuseas (0.4 %), vómitos (0.4 %), dolor de cabeza (0.3 %), debilidad muscular (0.3 %), vértigo (0.2 %), hipertensión (0.2 %), ataque de pánico (0.2 %) y sedación (0.2 %).

#### Reacciones adversas más comunes

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia en pacientes tratados con SPRAVATO más AD oral (incidencia ≥5 % y al menos el doble que el aerosol nasal con placebo más AD oral) fueron disociación, mareos, náuseas, sedación, vértigo, hipoestesia, ansiedad, letargo, aumento de la presión arterial, vómitos y sensación de embriaguez.

La Tabla 3 muestra que la incidencia de reacciones adversas que ocurrieron en pacientes tratados con SPRAVATO más AD oral con cualquier dosis fue mayor que en pacientes tratados con aerosol nasal con placebo más AD por vía oral.

**Tabla 3: Reacciones adversas que ocurrieron en ≥2 % de los pacientes adultos con TRD tratados con SPRAVATO + AD oral en cualquier dosis y a una tasa mayor que pacientes tratados con aerosol nasal con placebo + AD oral**

	SPRAVATO + AD oral (N=346)	Placebo + AD oral (N=222)
<b>Trastornos cardíacos</b>		
Taquicardia*	6 (2%)	1 (0.5%)
<b>Trastornos del oído y el laberinto</b>		
Vértigo*	78 (23%)	6 (3%)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Náuseas	98 (28%)	19 (9%)
Vómitos	32 (9%)	4 (2%)
Diarrea	23 (7%)	13 (6%)
Boca seca	19 (5%)	7 (3%)
Estreñimiento	11 (3%)	3 (1%)
<b>Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración</b>		
Sensación de embriaguez	19 (5%)	1 (0.5%)
Sensación de anormalidad	12 (3%)	0 (0%)
<b>Investigaciones</b>		
Aumento de la presión arterial*	36 (10%)	6 (3%)
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Mareos*	101 (29%)	17 (8%)
Sedación*	79 (23%)	21 (9%)
Dolor de cabeza*	70 (20%)	38 (17%)
Disgeusia*	66 (19%)	30 (14%)
Hipoestesia*	63 (18%)	5 (2%)
Letargo*	37 (11%)	12 (5%)
Disartria*	15 (4%)	0 (0%)
Temblor	12 (3%)	2 (1%)
Discapacidad mental	11 (3%)	2 (1%)

**SPRAVATO® (esketamine) aerosol nasal, CIII**

**Tabla 3: Reacciones adversas que ocurrieron en ≥2 % de los pacientes adultos con TRD tratados con SPRAVATO + AD oral en cualquier dosis y a una tasa mayor que pacientes tratados con aerosol nasal con placebo + AD oral (continuación)**

	SPRAVATO + AD oral (N=346)	Placebo + AD oral (N=222)
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		
Disociación*	142 (41%)	21 (9%)
Ansiedad*	45 (13%)	14 (6%)
Insomnio	29 (8%)	16 (7%)
Euforia	15 (4%)	2 (1%)
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		
Pollaquiuria	11 (3%)	1 (0.5%)
<b>Trastornos mediastinales, torácicos y respiratorios</b>		
Malestar nasal*	23 (7%)	11 (5%)
Irritación de garganta	23 (7%)	9 (4%)
Dolor orofaríngeo	9 (3%)	5 (2%)
<b>Trastornos del tejido subcutáneo y de la piel</b>		
Hiperhidrosis	14 (4%)	5 (2%)

\* Se combinaron los siguientes términos:

**Ansiedad incluye:** agitación; ansiedad anticipatoria; ansiedad; temor; sentirse nervioso; irritabilidad; nerviosismo; ataque de pánico; tensión

**Aumento de la presión arterial incluye:** aumento de la presión arterial diastólica, aumento de la presión arterial, aumento de la presión arterial sistólica e hipertensión

**Disociación incluye:** percepción delirante; trastorno de depersonalización/desrealización; desrealización; diplopía; disociación; disestesia; sensación de frío; sensación de calor; sensación de cambio de temperatura corporal; alucinación; alucinación auditiva; alucinación visual; hiperacusia; ilusiones; malestar ocular; disestesia oral; parestesia; parestesia oral; parestesia faríngea; fotofobia; percepción del tiempo alterada; tinnitus; visión borrosa; discapacidad visual

**Mareo incluye:** mareos; mareos por esfuerzo; mareo postural; mareos durante el procedimiento

**Disartria incluye:** disartria; lentitud al hablar; desorden del habla

**Disgeusia incluye:** disgeusia; hipogeusia

**Dolor de cabeza incluye:** dolor de cabeza; dolor de cabeza sinusal

**Hipoestesia incluye:** hipoestesia; hipoestesia oral, hipoestesia dental, hipoestesia faríngea

**Letargo incluye:** fatiga; letargo

**Malestar nasal incluye:** costras nasales; malestar nasal; sequedad nasal; prurito nasal

**Sedación incluye:** estado alterado de conciencia; hipersomnia; sedación; somnolencia

**Taquicardia incluye:** extrasístoles; aumento de la frecuencia cardíaca; taquicardia

**Vértigo incluye:** vértigo; vértigo posicional

**Monoterapia**

Se evaluó la seguridad de SPRAVATO utilizado como monoterapia en 463 adultos diagnosticados de depresión resistente al tratamiento (TRD) [consulte Estudios clínicos (14.1)].

**Reacciones adversas que conducen a la interrupción del tratamiento**

En la fase de tratamiento doble ciego del estudio a corto plazo en adultos (Estudio 3), la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento por una reacción adversa fue del 1 % en los que recibieron SPRAVATO 56 mg y del 4 % en los que recibieron SPRAVATO 84 mg, en comparación con el 1 % en los que recibieron el aerosol nasal de placebo. Todas las reacciones adversas que motivaron la interrupción de SPRAVATO se produjeron en sujetos aislados.

**Reacciones adversas más comunes**

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia (≥5 % y al menos el doble que el aerosol nasal con placebo) fueron disociación, náuseas, mareos, dolor de cabeza, ansiedad, vómitos, sensación de embriaguez, aumento de la presión arterial y sedación. La Tabla 4 muestra que la incidencia de reacciones adversas que ocurrieron en pacientes tratados con SPRAVATO fue mayor que en pacientes tratados con aerosol nasal con placebo.

**Tabla 4: Reacciones adversas que ocurrieron en ≥2 % de los pacientes adultos con TRD tratados con SPRAVATO y a una tasa mayor que los pacientes tratados con aerosol nasal con placebo**

	SPRAVATO 56mg + 84mg (N=226)	Placebo (N=250)
<b>Trastornos del oído y el laberinto</b>		
Vértigo	6 (3%)	0 (0%)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Náuseas	56 (25%)	21 (8%)
Vómitos	15 (7%)	1 (<1%)
<b>Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración</b>		
Sensación de embriaguez	16 (7%)	2 (<1%)

**SPRAVATO® (esketamine) aerosol nasal, CIII**

**Tabla 4: Reacciones adversas que ocurrieron en ≥2 % de los pacientes adultos con TRD tratados con SPRAVATO y a una tasa mayor que los pacientes tratados con aerosol nasal con placebo (continuación)**

	SPRAVATO 56mg + 84mg (N=226)	Placebo (N=250)
<b>Investigaciones</b>		
Aumento de la presión arterial*	11 (5%)	4 (2%)
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Alteración de la atención	5 (2%)	0 (0%)
Mareos*	50 (22%)	18 (7%)
Sedación*	13 (6%)	4 (2%)
Dolor de cabeza	43 (19%)	22 (9%)
Disgeusia	10 (4%)	9 (4%)
Hipoestesia*	10 (4%)	1 (<1%)
Letargo*	16 (7%)	12 (5%)
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		
Disociación*	63 (28%)	11 (4%)
Ansiedad*	22 (10%)	8 (3%)
Insomnio	11 (5%)	9 (4%)
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>		
Irritación de garganta	8 (4%)	2 (1%)

\* Se combinaron los siguientes términos:

**Ansiedad:** ansiedad, agitación, miedo, sensación de nerviosismo, irritabilidad, ataque de pánico

**Aumento de la presión arterial:** presión arterial alta, hipertensión

**Disociación:** trastorno de depersonalización/desrealización; desrealización; diplopía; disociación; sensación de calor; parestesia; parestesia oral; parestesia faríngea; fotofobia; tinnitus; visión borrosa

**Mareos:** mareo, mareo postural

**Hipoestesia:** hipoestesia; hipoestesia oral, hipoestesia faríngea

**Letargo:** fatiga; letargo

**Sedación:** sedación, somnolencia

**Síntomas depresivos en pacientes con trastorno depresivo mayor con comportamiento o pensamientos suicidas agudos**

Se evaluó la seguridad de SPRAVATO en 262 adultos para el tratamiento de síntomas depresivos en adultos con trastorno depresivo mayor (MDD) con comportamiento o pensamientos suicidas agudos [consulte Estudios clínicos (14.2)] de dos estudios de fase 3 (Estudio 4 y Estudio 5) y un estudio de fase 2. De todos los pacientes tratados con SPRAVATO en los estudios de fase 3 completados, 184 (81 %) recibieron las ocho dosis durante un período de tratamiento de 4 semanas.

**Reacciones adversas que conducen a la interrupción del tratamiento**

En estudios a corto plazo en adultos (Estudio 4 y Estudio 5 agrupados), la proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a una reacción adversa fue del 6.2 % entre los pacientes que recibieron SPRAVATO más AD oral en comparación con el 3.6 % de los pacientes que recibieron aerosol nasal con placebo más AD oral. Las reacciones adversas que llevaron a la interrupción de SPRAVATO en más de 1 paciente fueron (en orden de frecuencia): eventos relacionados con la disociación (2.6 %), aumento de la presión arterial (0.9 %), eventos relacionados con mareos (0.9 %), náuseas (0.9 %) y eventos relacionados con la sedación (0.9 %).

**Reacciones adversas más comunes**

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia en pacientes tratados con SPRAVATO más AD oral (incidencia ≥5 % y al menos el doble que el aerosol nasal con placebo más AD oral) fueron disociación, mareos, sedación, aumento de la presión arterial, hipoestesia, vómitos, ánimo eufórico y vértigo. La Tabla 5 muestra que la incidencia de reacciones adversas que ocurrieron en pacientes tratados con SPRAVATO más AD oral fue mayor que en pacientes tratados con aerosol nasal con placebo más AD por vía oral.

**Tabla 5: Reacciones adversas que ocurrieron en ≥2 % de los pacientes adultos con MMD y comportamiento o pensamientos suicidas agudos tratados con SPRAVATO + AD oral y a una tasa mayor que los pacientes tratados con aerosol nasal con placebo + AD oral**

	SPRAVATO + AD oral (N=227)	Placebo + AD oral (N=225)
<b>Trastornos cardíacos</b>		
Taquicardia*	8 (4%)	2 (1%)
<b>Trastornos del oído y el laberinto</b>		
Vértigo	14 (6%)	1 (0.4%)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Náuseas	61 (27%)	31 (14%)
Vómitos	26 (11%)	12 (5%)

**Tabla 5: Reacciones adversas que ocurrieron en ≥2% de los pacientes adultos con MMD y comportamiento o pensamientos suicidas agudos tratados con SPRAVATO + AD oral y a una tasa mayor que los pacientes tratados con aerosol nasal con placebo + AD oral (continuación)**

	SPRAVATO + AD oral (N=227)	Placebo + AD oral (N=225)
Estreñimiento	22 (10%)	14 (6%)
Boca seca	8 (4%)	6 (3%)
Dolor de muela	5 (2%)	2 (1%)
<b>Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración</b>		
Sensación de embriaguez	8 (4%)	1 (0.4%)
Sensación de relajación	5 (2%)	3 (1%)
<b>Investigaciones</b>		
Aumento de la presión arterial*	34 (15%)	14 (6%)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>		
Mialgia	5 (2%)	1 (0.4%)
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Mareos*	103 (45%)	34 (15%)
Sedación*	66 (29%)	27 (12%)
Disgeusia*	46 (20%)	29 (13%)
Hipoestesia*	30 (13%)	4 (2%)
Letargo*	10 (4%)	4 (2%)
Estado de confusión	5 (2%)	0 (0%)
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		
Disociación*	108 (48%)	30 (13%)
Ansiedad*	34 (15%)	20 (9%)
Euforia	17 (7%)	1 (0.4%)
Autolesiones intencionales	7 (3%)	3 (1%)
Disforia	5 (2%)	0 (0%)
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		
Polaquiuria*	5 (2%)	2 (1%)
<b>Trastornos mediastinales, torácicos y respiratorios</b>		
Dolor orofaríngeo	10 (4%)	3 (1%)
Irritación de garganta	9 (4%)	5 (2%)
<b>Trastornos del tejido subcutáneo y de la piel</b>		
Hiperhidrosis*	11 (5%)	5 (2%)

\* Se combinaron los siguientes términos:

**Ansiedad incluye:** agitación; ansiedad; trastorno de ansiedad; temor; irritabilidad; nerviosismo; ataque de pánico; hiperactividad motora; tensión

**Aumento de la presión arterial incluye:** aumento de la presión arterial diastólica, aumento de la presión arterial, aumento de la presión arterial sistólica e hipertensión

**Disociación incluye:** trastorno de despersonalización/desrealización; desrealización; diplopía; disociación; disestesia; sensación de frío; sensación de calor; alucinación; alucinación auditiva; alucinación visual; alucinaciones combinadas, hiperacusia; parestesia; parestesia oral; parestesia faríngea; fotofobia; percepción del tiempo alterada; tinnitus; visión borrosa

**Mareo incluye:** mareos; mareos por esfuerzo; mareo postural

**Disgeusia incluye:** disgeusia; hipogeusia

**Hiperhidrosis incluye:** sudor frío; hiperhidrosis

**Hipoestesia incluye:** hipoestesia; hipoestesia oral, hipoestesia intranasal, hipoestesia faríngea

**Letargo incluye:** fatiga; letargo; retraso psicomotor

**Polaquiuria incluye:** urgencia de micción; polaquiuria

**Sedación incluye:** sedación; somnolencia; estupor

**Taquicardia incluye:** aumento de la frecuencia cardíaca; taquicardia sinusal; taquicardia

#### Sedación

La sedación se evaluó mediante informes de eventos adversos y la Escala Modificada de Valoración del Observador de Alerta-Sedación (MOAA/S). En la MOAA/S, 5 significa "responde rápido al nombre en tono normal" y 0 significa "no hay respuesta después de un doloroso apretón del trapecio". Cualquier disminución en MOAA/S en la predosis se considera que indica la presencia de sedación, y tal disminución ocurrió en una mayor cantidad de pacientes con SPRAVATO que con placebo durante los estudios de TRD a corto plazo. Se observaron aumentos relacionados con la dosis en la incidencia de sedación (puntuación de MOAA/S <5) en un estudio de TRD de dosis fija [consulte Advertencias y precauciones (5.1)]. La Tabla 6 presenta la incidencia de sedación (puntuación de MOAA/S <5) en un estudio de dosis fija con pacientes adultos <65 años con TRD y un estudio de dosis flexible con pacientes ≥65 años con TRD.

**Tabla 6: Incidencia de sedación (puntuación de MOAA/S <5) en estudios doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo (estudio de dosis fija con pacientes adultos <65 años con TRD y un estudio de dosis flexible con pacientes ≥65 años con TRD)**

	Pacientes <65 años			Pacientes ≥65 años	
	Placebo + AD oral	SPRAVATO + AD oral 56 mg	SPRAVATO + AD oral 84 mg	Placebo + AD oral	SPRAVATO + AD oral 28 hasta 84 mg
Cantidad de pacientes*	N=112	N=114	N=114	N=63	N=72
Sedación (puntuación de MOAA/S <5)	11%	50%	61%	19%	49%

\*Pacientes que fueron evaluados con MOAA/S

En estudios para el tratamiento de síntomas depresivos en adultos con MDD con comportamiento o pensamientos suicidas agudos, hubo una mayor incidencia de sedación (puntuación de MOAA/S <5) en pacientes tratados con SPRAVATO más AD oral en comparación con los pacientes tratados con placebo más AD oral, similar a los resultados del estudio de TRD en la Tabla 5.

#### Disociación/cambios en la percepción

SPRAVATO puede causar síntomas disociativos (incluida la desrealización y despersonalización) y cambios en la percepción (como la distorsión del tiempo y el espacio, e ilusiones). En los ensayos clínicos, la disociación fue transitoria y se produjo el día de la administración. La disociación se evaluó mediante informes de eventos adversos y la escala de estados disociativos administrada por el médico (CADSS). Una puntuación total de CADSS de más de 4 indica la presencia de síntomas disociativos, y tal aumento a una puntuación de 4 o más ocurrió en una mayor cantidad de pacientes con SPRAVATO en comparación con placebo durante los estudios a corto plazo de TRD. Se observaron aumentos relacionados con la dosis en los síntomas disociativos (puntuación total de CADSS >4 y cambio >0) en un estudio de TRD de dosis fija [consulte Advertencias y precauciones (5.2)]. La Tabla 7 presenta la incidencia de disociación (puntuación total de CADSS >4 y cambio >0) en un estudio de dosis fija con pacientes adultos <65 años con TRD y un estudio de dosis flexible con pacientes ≥65 años con TRD.

**Tabla 7: Incidencia de disociación (puntuación total de CADSS >4 y cambio >0) en estudios doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo (estudio de dosis fija con pacientes adultos <65 años con TRD y un estudio de dosis flexible con pacientes ≥65 años con TRD)**

	Pacientes <65 años			Pacientes ≥65 años	
	Placebo + AD oral	SPRAVATO + AD oral 56 mg	SPRAVATO + AD oral 84 mg	Placebo + AD oral	SPRAVATO + AD oral 28 hasta 84 mg
Cantidad de pacientes*	N=113	N=113	N=116	N=65	N=72
Puntaje total CADSS >4 y cambio >0	5%	61%	69%	12%	75%

\*Cantidad de pacientes que fueron evaluados con CADSS

En estudios para el tratamiento de síntomas depresivos en adultos con MDD con comportamiento o pensamientos suicidas agudos, los pacientes tratados con SPRAVATO más AD oral también demostraron un número más alto (84 %) con disociación (puntaje total CADSS >4 y cambio >0) en comparación con los pacientes tratados con placebo más AD oral (16 %).

#### Aumento de la presión arterial

Los aumentos medios ajustados con placebo en la presión arterial sistólica y diastólica (PAS y PAD) a lo largo del tiempo fueron de aproximadamente 7 a 10 mmHg en PAS y de 4 a 6 mmHg en PAD a los 40 minutos después de la administración de la dosis y de 2 a 5 mmHg en PAS y 1 a 3 mmHg en PAD 1.5 horas después de la administración de la dosis en pacientes con TRD que recibieron SPRAVATO [consulte Advertencias y precauciones (5.7)]. La Tabla 8 presenta aumentos de la presión arterial en ensayos a corto plazo con pacientes con TRD <65 años y ≥65 años.

**Tabla 8: Aumentos de la presión arterial en ensayos doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo, a corto plazo de SPRAVATO en comparación con el aerosol nasal de placebo en el tratamiento de la TRD de pacientes adultos**

	SPRAVATO + AD oral				SPRAVATO en monoterapia	
	Pacientes <65 años		Pacientes ≥65 años		Pacientes adultos, incluidos los de ≥65 años	
	SPRAVATO + AD oral N=346	Placebo + AD oral N=222	SPRAVATO + AD oral N=72	Placebo + AD oral N=65	SPRAVATO N=226	Placebo N=250
<b>Presión arterial sistólica</b>						
≥180 mmHg	9 (3%)	---	2 (3%)	1 (2%)	2 (0.9%)	0
Aumento de ≥40 mmHg	29 (8%)	1 (0.5%)	12 (17%)	1 (2%)	18 (8%)	5 (2%)

**Tabla 8: Aumentos de la presión arterial en ensayos doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo, a corto plazo de SPRAVATO en comparación con el aerosol nasal de placebo en el tratamiento de la TRD de pacientes adultos (continuación)**

	SPRAVATO + AD oral				SPRAVATO en monoterapia	
	Pacientes <65 años		Pacientes ≥65 años		Pacientes adultos, incluidos los de ≥65 años	
	SPRAVATO + AD oral N=346	Placebo + A D oral N=222	SPRAVATO + AD oral N=72	Placebo + AD oral N=65	SPRAVATO N=226	Placebo N=250
<b>Presión arterial diastólica</b>						
≥110 mmHg	13 (4%)	1 (0.5%)	---	---	3 (1%)	0
Aumento de ≥25 mmHg	46 (13%)	6 (3%)	10 (14%)	2 (3%)	25 (11%)	6 (2%)

En estudios para el tratamiento de síntomas depresivos en adultos con MMD con comportamiento o pensamientos suicidas agudos, los pacientes tratados con SPRAVATO más antidepresivos orales demostraron aumentos medios similares en la PAS y PAD con el placebo en comparación con los pacientes con TRD, así como tasas similares de aumentos de PAS ≥180 mmHg o aumentos de la PAS de ≥40 mmHg, y tasas similares de aumentos de PAD ≥110 mmHg o aumentos de la PAD de ≥25 mmHg, en comparación con los resultados del estudio de TRD en la Tabla 8.

**Náuseas y vómitos**

SPRAVATO puede provocar náuseas y vómitos. La mayoría de estos eventos ocurrieron el día de la administración y se resolvieron el mismo día, con una duración media que no excedió 1 hora en la mayoría de los sujetos en las sesiones de administración. Las tasas de náuseas y vómitos informados disminuyeron con el tiempo a lo largo de las sesiones de administración desde la primera semana de tratamiento en los estudios a corto plazo, así como con el tiempo con el tratamiento a largo plazo. La Tabla 9 presenta la incidencia y gravedad de las náuseas y los vómitos en un estudio a corto plazo con pacientes con TRD.

**Tabla 9: Incidencia y gravedad de las náuseas y los vómitos en un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y de dosis fija en pacientes adultos con TRD**

Tratamiento (+ AD oral)	N	Náuseas		Vómitos	
		Todos Grados	Grave	Todos Grados	Grave
SPRAVATO 56 mg	115	31 (27%)	0	7 (6%)	0
SPRAVATO 84 mg	116	37 (32%)	4 (3%)	14 (12%)	3 (3%)
Aerosol nasal con placebo	113	12 (11%)	0	2 (2%)	0

En estudios para el tratamiento de síntomas depresivos en adultos con MMD con comportamiento o pensamientos suicidas agudos, los pacientes demostraron una incidencia y gravedad similares de las náuseas y los vómitos informados en comparación con los resultados del estudio de TRD descritos anteriormente.

**Sentido del olfato**

El sentido del olfato se evaluó a lo largo del tiempo; no se observaron diferencias entre los pacientes tratados con SPRAVATO más AD oral y los tratados con aerosol nasal con placebo más AD oral durante la fase de mantenimiento doble ciego del Estudio 2 [consulte Estudios clínicos (14.1)].

**6.2 Experiencia postcomercialización**

Se ha identificado la siguiente reacción adversa durante el uso posterior a la aprobación de SPRAVATO. Como estas reacciones se informan de manera voluntaria, no siempre es posible calcular de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

*Trastornos cardíacos:* bradicardia

*Trastornos mediastinales, torácicos y respiratorios:* depresión respiratoria (incluido paro respiratorio)

*Trastornos vasculares:* hipotensión

**7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

**7.1 Depresores del sistema nervioso central**

El uso concomitante con depresores del SNC (por ej., benzodiazepinas, opioides, alcohol) puede aumentar la sedación [consulte Advertencias y precauciones (5.1)]. Vigile de cerca la sedación con el uso concomitante de SPRAVATO con depresores del SNC.

**7.2 Psicoestimulantes**

El uso concomitante con psicoestimulantes (por ej., anfetaminas, metilfenidato, modafinilo, armodafinilo) puede aumentar la presión arterial [consulte Advertencias y precauciones (5.7)]. Controle atentamente la presión arterial con el uso concomitante de SPRAVATO con psicoestimulantes.

**7.3 Inhibidores de la monoamino oxidasa (MAOI)**

El uso concomitante con inhibidores de la monoamino oxidasa (MAOI) puede aumentar la presión arterial [consulte Advertencias y precauciones (5.7)]. Controle atentamente la presión arterial con el uso concomitante de SPRAVATO con MAOI.

**8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

**8.1 Embarazo**

**Registro de exposición durante el embarazo**

Existe un registro de exposición durante el embarazo que supervisa los resultados del embarazo en mujeres expuestas a antidepresivos, incluido SPRAVATO, durante el embarazo. Se recomienda a los profesionales sanitarios registrar a sus pacientes poniéndose en contacto con el Registro Nacional de Embarazos para Antidepresivos en el teléfono 1-844-405-6185 o en línea en <http://womensmentalhealth.org/clinical-and-research-programs/pregnancyregistry/antidepressants/>.

**Resumen de los riesgos**

No se recomienda el uso de SPRAVATO durante el embarazo. No hay datos suficientes sobre el uso de SPRAVATO en mujeres embarazadas que permitan extraer conclusiones acerca del riesgo asociado con el fármaco de defectos importantes de nacimiento, aborto espontáneo o resultados maternos y fetales adversos. Según los resultados publicados de animales gestantes tratados con ketamine, la mezcla racémica de arketamine y esketamine, SPRAVATO puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas (consulte Datos). Informe a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial de un bebé expuesto a SPRAVATO en el útero. Existen riesgos para la madre asociados con la depresión no tratada durante el embarazo (consulte Consideraciones clínicas). Si una mujer queda embarazada mientras está siendo tratada con SPRAVATO, se debe suspender el tratamiento con esketamine y se debe asesorar a la paciente sobre el riesgo potencial para el feto.

Los estudios publicados en primates preñadas demuestran que la administración de fármacos que bloquean los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) durante el período de desarrollo cerebral máximo aumenta la apoptosis neuronal en el cerebro en desarrollo de la descendencia. No hay datos sobre exposiciones durante el embarazo en primates correspondientes a períodos anteriores al tercer trimestre en humanos [consulte Uso en poblaciones específicas (8.2)].

En un estudio de reproducción embrifetal en conejos, se observaron malformaciones esqueléticas a dosis tóxicas para la madre cuando se administró ketamine por vía intranasal con un nivel sin efectos adversos observados (NOAEL) a exposiciones estimadas de esketamine 0.3 veces las exposiciones a la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de 84 mg/día. Además, la administración intranasal de esketamine a ratas preñadas durante la gestación y la lactancia con exposiciones similares a las de la MRHD provocó un retraso en el desarrollo sensoriomotor de las crías durante el período previo al destete y una disminución de la actividad motora en el período posterior al destete.

Se desconoce el riesgo de base estimado de defectos significativos de nacimiento y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de base de defectos de nacimiento, pérdidas u otros resultados adversos. En la población general de los EE. UU., el riesgo de base estimado de defectos significativos de nacimiento y aborto espontáneo en embarazos identificados clínicamente es del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente.

**Consideraciones clínicas**

**Riesgo materno/embriofetal asociado con enfermedades**

Un estudio longitudinal prospectivo estudió a 201 mujeres embarazadas con antecedentes de trastorno depresivo mayor eutímicas y que tomaban antidepresivos al comienzo del embarazo. Las mujeres que interrumpieron los antidepresivos durante el embarazo tenían más probabilidades de experimentar una recaída de la depresión mayor que las mujeres que continuaron con estos medicamentos. Considere el riesgo de depresión no tratada al suspender o cambiar el tratamiento con medicamentos antidepresivos durante el embarazo y el posparto.

**Datos**

**Datos en animales**

Según los datos publicados, cuando se trató a monas por vía intravenosa con ketamine racémica a niveles de dosis anestésicas en el tercer trimestre del embarazo, se observó muerte de células neuronales en el cerebro de sus fetos. Este período de desarrollo del cerebro se corresponde al del tercer trimestre del embarazo humano. La importancia clínica de estos hallazgos no está clara; sin embargo, los estudios en animales jóvenes sugieren que la neuroapoptosis se correlaciona con déficits cognitivos a largo plazo.

Se administró ketamine racémica por vía intranasal a ratas preñadas durante el período de organogénesis en dosis de 15, 50 y 150 mg/kg/día. El nivel sin efectos adversos observados (NOAEL) para la toxicidad embriofetal en ratas se dio con la dosis más alta de 150 mg/kg/día. Si se calcula que el 50 % de la exposición proviene de la esketamine, el NOAEL asociado con la exposición al plasma de esketamine (AUC) es 12 veces la exposición al AUC con la MRHD de 84 mg/día. En conejas preñadas, se administró ketamine racémica por vía intranasal desde el día 6 al 18 de gestación en dosis de 10, 30 y 100 mg/kg/día. La dosis alta se redujo de 100 a 50 mg/kg después de 5 días de dosificación debido a una mortalidad excesiva en las conejas preñadas. Se observaron malformaciones esqueléticas a dosis ≥ 30 mg/kg/día, que eran tóxicas para la madre. El NOAEL para malformaciones esqueléticas se asoció con una exposición a esketamine plasmática (AUC) que fue 0.3 veces la exposición AUC con MRHD de 84 mg/día.

La administración de esketamine a ratas preñadas durante la gestación y la lactancia a dosis intranasales equivalentes a 4.5, 15 y 45 mg/kg/día (basado en una rata de 200 gramos) produjo exposiciones del AUC 0.07, 0.5 y 0.7 veces la MRHD de 84 mg/día, respectivamente. Se observó toxicidad materna a dosis ≥15 mg/kg/día. Además, se observó un retraso dependiente de la dosis en la edad de alcance del reflejo de respuesta de Preyer en las crías con todas las dosis durante el

período previo al destete. La medida de desarrollo sensorial/motor se probó a partir del día posnatal (PND) 9, y el efecto se normalizó el PND 19 en los grupos de tratamiento en comparación con PND 14 para la mayoría de los animales de control. No hay NOAEL para este retraso de la respuesta sensorial/motora observada en cachorros durante el período previo al destete. Durante el período posterior al destete, se observó una disminución de la actividad motora a dosis  $\geq 15$  mg/kg que es 0.5 veces la exposición humana a la MRHD de 84 mg/día. El NOAEL de toxicidad materna y disminución de la actividad motora durante el período postdestete fue de 4.5 mg/kg/día que se asoció con una exposición de plasma (AUC) que fue 0.07 veces la exposición AUC con una MRHD de 84 mg/día.

## 8.2 Lactancia

### Resumen de los riesgos

La esketamine está presente en la leche materna. No hay datos sobre los efectos de SPRAVATO en la producción de leche o en lactantes. Los estudios publicados en animales jóvenes informan neurotoxicidad (*consulte Datos*). Debido al potencial de neurotoxicidad, advierta a los pacientes que no se recomienda amamantar durante el tratamiento con SPRAVATO.

### Datos

Los estudios en animales jóvenes publicados demuestran que la administración de fármacos que bloquean los receptores NMDA, como la ketamine, durante el período de rápido crecimiento cerebral o sinaptogénesis, produce una pérdida generalizada de células neuronales y oligodendrocíticas en el cerebro en desarrollo y alteraciones en la morfología sináptica y la neurogénesis. Según las comparaciones entre especies, se cree que la ventana de vulnerabilidad a estos cambios se correlaciona con las exposiciones en el tercer trimestre de gestación hasta los primeros meses de vida, pero esta ventana puede extenderse hasta aproximadamente los 3 años de edad en los seres humanos.

## 8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva

### Anticoncepción

Según los estudios de reproducción en animales publicados, SPRAVATO puede causar daño embriofetal cuando se administra a una mujer embarazada [*consulte Advertencias y precauciones (5.11) y Uso en poblaciones específicas (8.1)*]. Sin embargo, no está claro cómo estos hallazgos en animales se relacionan con las mujeres en edad reproductiva tratadas con la dosis clínica recomendada. Considere la planificación y prevención del embarazo en mujeres en edad fértil durante el tratamiento con SPRAVATO.

## 8.4 Uso pediátrico

No se estableció la seguridad y eficacia de SPRAVATO en pacientes pediátricos.

## 8.5 Uso geriátrico

De la cantidad total de pacientes en estudios clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y a corto plazo expuestos a SPRAVATO, (N=2064), 238 (12 %) eran mayores de 65 años y 29 (1 %) eran mayores de 75 años. No se observaron diferencias generales en el perfil de seguridad entre pacientes mayores de 65 años y pacientes menores de 65 años.

Los valores medios de  $C_{max}$  y AUC de esketamine fueron más altos en pacientes de edad avanzada en comparación con pacientes adultos más jóvenes [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

La eficacia de SPRAVATO para el tratamiento de TRD en pacientes geriátricos se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego de 4 semanas que comparó SPRAVATO intranasal en dosis flexibles más un antidepresivo oral recién iniciado en comparación con placebo intranasal más un antidepresivo oral recién iniciado en pacientes  $\geq 65$  años. SPRAVATO se inició con una dosis de 28 mg dos veces por semana y se pudo ajustar a 56 mg u 84 mg administrados dos veces por semana. Al final de las cuatro semanas, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en el criterio de valoración principal de eficacia del cambio desde el inicio hasta la semana 4 en la escala de valoración de la depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS).

## 8.6 Insuficiencia hepática

Los valores medios de AUC y  $t_{1/2}$  de esketamine fueron más altos en pacientes con insuficiencia hepática moderada en comparación con aquellos con función hepática normal [*consulte Farmacología clínica (12.3)*]. Es posible que los pacientes con insuficiencia hepática moderada tratados con SPRAVATO deban ser controlados para detectar reacciones adversas durante un período de tiempo más prolongado.

Evite el uso de SPRAVATO en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). No se recomienda su uso en esta población [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

## 9 ABUSO Y DEPENDENCIA DEL MEDICAMENTO

### 9.1 Sustancia controlada

SPRAVATO contiene clorhidrato de esketamine, el enantiómero (S) de la ketamine, y una sustancia controlada de la Lista III según la Ley de Sustancias Controladas.

### 9.2 Abuso

Las personas con antecedentes de abuso o dependencia de drogas pueden tener un mayor riesgo de abuso y uso indebido de SPRAVATO. El abuso es el uso intencional y no terapéutico de un fármaco, incluso una sola vez, por sus efectos psicológicos o fisiológicos. El uso indebido es el uso intencional, con fines terapéuticos, de un medicamento por parte de una persona de manera diferente a la prescrita por un proveedor de atención médica o para quien no fue recetado. Se recomienda considerar detenidamente antes de usar en personas con antecedentes de trastornos por uso de sustancias, incluido el alcohol.

SPRAVATO puede producir una variedad de síntomas que incluyen ansiedad, disforia, desorientación, insomnio, reviviscencias, alucinaciones y sensación de flotar, de desapego y de estar "ido". Se recomienda monitorear los signos de abuso y mal uso.

### Estudio de potencial de abuso

Se realizó un estudio cruzado, doble ciego del potencial de abuso de SPRAVATO y ketamine en consumidores recreativos de múltiples drogas (N=34) que tenían experiencia con fármacos que alteran la percepción, incluida la ketamine. La ketamine, la mezcla racémica de arketamine y esketamine, es una sustancia controlada de la Lista III y tiene un potencial de abuso conocido. En este estudio, las puntuaciones medias de "inclinación por el fármaco en el momento" y "tomar de nuevo el fármaco" para dosis únicas de SPRAVATO intranasal (84 mg y 112 mg, la dosis máxima recomendada, y 1.3 veces la dosis máxima recomendada, respectivamente) fueron similares a estas puntuaciones en el grupo de control para la ketamine intravenosa (0.5 mg/kg infundida durante 40 minutos). Sin embargo, estas puntuaciones fueron mayores en los grupos de SPRAVATO y ketamine en comparación con el grupo de placebo. La dosis de 112 mg de SPRAVATO intranasal se asoció con puntuaciones significativamente más altas de "alucinando", "flotando", "desconectado" e "ido" que la dosis de 84 mg de SPRAVATO intranasal y la dosis de ketamine intravenosa.

## 9.3 Dependencia

Se ha informado de dependencia física con el uso prolongado de ketamine. La dependencia física es un estado que se desarrolla como resultado de la adaptación fisiológica en respuesta al uso repetido de fármacos, que se manifiesta a través de signos y síntomas de abstinencia después de una interrupción abrupta o una reducción significativa de la dosis de un fármaco. No se registraron síntomas de abstinencia hasta 4 semanas después de la interrupción del tratamiento con esketamine. Se han notificado síntomas de abstinencia después de la interrupción del uso frecuente (más de una semana) de grandes dosis de ketamine durante largos períodos. Es probable que se produzcan estos síntomas de abstinencia si se abusa de la esketamine de manera similar. Los síntomas notificados de abstinencia asociados con la ingesta diaria de grandes dosis de ketamine incluyen ansias de consumir, fatiga, falta de apetito y ansiedad. Por lo tanto, controle a los pacientes tratados con SPRAVATO para detectar síntomas y signos de dependencia física al suspender el medicamento.

Se ha informado tolerancia con el uso prolongado de ketamine. La tolerancia es un estado fisiológico caracterizado por una respuesta reducida a un fármaco después de la administración repetida (es decir, se requiere una dosis mayor de un fármaco para producir el mismo efecto que una vez se obtuvo con una dosis menor). Se esperaría una tolerancia similar con el uso prolongado de esketamine.

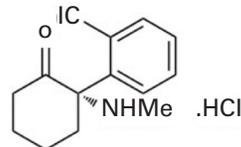
## 10 SOBREDOSIS

### Manejo de la sobredosis

No se conoce un antídoto específico para la sobredosis de esketamine. En caso de sobredosis, debe considerarse la posibilidad de implicación de varios fármacos. Comuníquese con un centro certificado de control de intoxicaciones para obtener la información más actualizada sobre el tratamiento de una sobredosis (1-800-222-1222 o en [www.poisson.org](http://www.poisson.org)).

## 11 DESCRIPCIÓN

SPRAVATO® contiene clorhidrato de esketamine, antagonista no competitivo del receptor de *N*-metil-*D*-aspartato (NMDA). La esketamine es el enantiómero S de la ketamine racémica. El nombre químico es clorhidrato de (*S*)-2-(*o*-clorofenil)-2-(metilamino) ciclohexanona. Su fórmula molecular es  $C_{13}H_{16}ClNO.HCl$  y su peso molecular es 274.2. La fórmula estructural es:



El clorhidrato de esketamine es un polvo cristalino blanco o casi blanco que es libremente soluble en agua y en metanol, y soluble en etanol.

El aerosol nasal SPRAVATO está destinado a la administración nasal. El clorhidrato de esketamine se envasa como solución en un vial de vidrio con tapón dentro del dispositivo de pulverización nasal. Cada dispositivo administra dos pulverizaciones con un total de 32.3 mg de hidrocloreto de esketamine (equivalente a 28 mg de esketamine) en 0.2 ml de una solución acuosa transparente e incolora con un pH de 4.5.

Los ingredientes inactivos son ácido cítrico monohidrato, edetato sódico, hidróxido de sodio y agua para inyección.

## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1 Mecanismo de acción

La esketamine, el enantiómero S de la ketamine racémica, es un antagonista no selectivo y no competitivo del receptor *N*-metil-*D*-aspartato (NMDA), un receptor ionotrópico de glutamato. Se desconoce el mecanismo por el cual la esketamine ejerce su efecto antidepresivo. El principal metabolito circulante de la esketamine (noresketamine) demostró actividad en el mismo receptor con menos afinidad.

### 12.2 Farmacodinámica

#### Electrofisiología cardíaca

El efecto de SPRAVATO (84 mg de aerosol nasal y 0.8 mg/kg esketamine infundida por vía intravenosa durante 40 minutos) sobre el intervalo QTc se evaluó en un estudio cruzado, aleatorizado, doble ciego, con placebo y con control positivo (400 mg de moxifloxacina),

de 4 períodos y cruzado en 60 sujetos sanos. Se observó un gran aumento de la frecuencia cardíaca (es decir, >10 bpm) en los grupos de tratamiento con esketamine intranasal e intravenosa. La totalidad de la evidencia de los datos clínicos y no clínicos indica una falta de prolongación del intervalo QTc clínicamente relevante con la dosis terapéutica de esketamine.

**12.3 Farmacocinética**

La exposición a la esketamine aumenta con la dosis de 28 mg a 84 mg. El aumento en los valores de C<sub>máx</sub> y AUC fue menos que proporcional con la dosis de entre 28 mg y 56 mg u 84 mg, pero fue casi proporcional con la dosis de entre 56 mg y 84 mg. No se observó acumulación de esketamine en plasma después de la administración dos veces por semana.

**Absorción**

La biodisponibilidad absoluta media es aproximadamente del 48 % después de la administración del aerosol nasal.

El tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima de esketamine es de 20 a 40 minutos después de la última administración del aerosol nasal en una sesión de tratamiento.

La variabilidad interindividual de la esketamine varía del 27 % al 66 % para la C<sub>máx</sub> y del 18 % al 45 % para el AUC<sub>∞</sub>. La variabilidad interindividual de la esketamine es aproximadamente del 15 % para la C<sub>máx</sub> y del 10 % para el AUC<sub>∞</sub>.

**Distribución**

El volumen medio de distribución en estado estacionario de la esketamine administrada por vía intravenosa es de 709 l.

La unión a proteínas de la esketamine fue aproximadamente del 43 % al 45 %.

La relación cerebro-plasma de la noresketamine es de 4 a 6 veces menor que la de la esketamine.

**Eliminación**

Después de que se alcanzó la C<sub>máx</sub> tras la administración intranasal, la disminución de las concentraciones plasmáticas de esketamine fue bifásica, con una rápida disminución durante las 2 a 4 horas iniciales y una semivida media terminal (t<sub>1/2</sub>) que osciló entre 7 y 12 horas. La depuración media de esketamine es de aproximadamente 89 l/hora después de la administración intravenosa. La eliminación del principal metabolito, la noresketamine, del plasma es más lenta que la de la esketamine. La disminución de las concentraciones plasmáticas de noresketamine es bifásica, con una rápida disminución durante las primeras 4 horas y una semivida terminal media t<sub>1/2</sub> de aproximadamente 8 horas.

**Metabolismo**

La esketamine se metaboliza principalmente a noresketamine a través de las enzimas del citocromo P450 (CYP) CYP2B6 y CYP3A4 y, en menor medida, CYP2C9 y CYP2C19. La noresketamine se metaboliza a través de vías dependientes de CYP y algunos metabolitos posteriores experimentan glucuronidación.

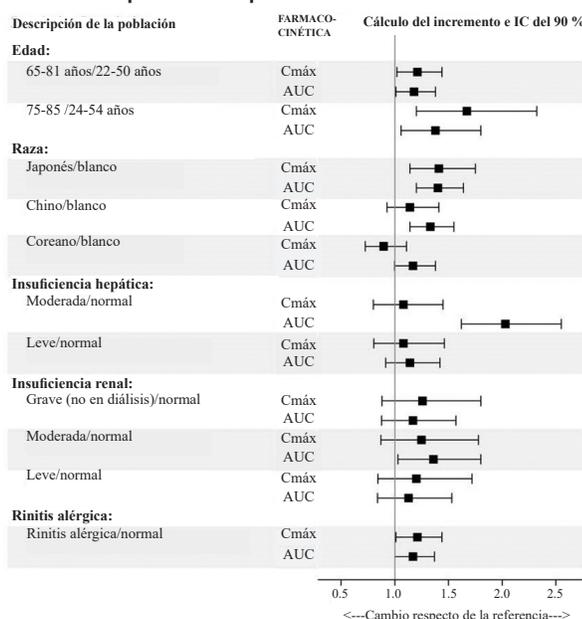
**Excreción**

Menos del 1 % de una dosis de esketamine nasal se excreta como fármaco inalterado en la orina. Tras la administración intravenosa u oral, los metabolitos derivados de la esketamine se recuperaron principalmente en la orina (≥78 % de una dosis radiomarcada) y en menor medida en las heces (≤2 % de una dosis radiomarcada).

**Poblaciones específicas**

Las exposiciones de esketamine en poblaciones específicas se resumen en la Figura 1. No se observaron diferencias significativas en la farmacocinética del aerosol nasal SPRAVATO según el sexo y el peso corporal total (>39 a 170 kg) sobre la base del análisis farmacocinético poblacional. No hay experiencia clínica con el aerosol nasal SPRAVATO en pacientes en diálisis renal o con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

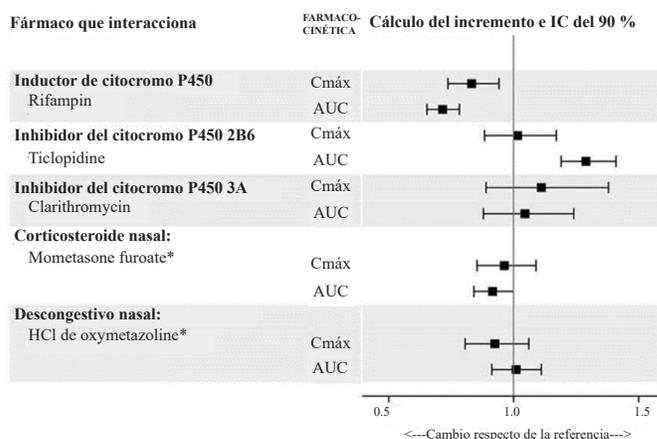
**Figura 1: Efecto de las poblaciones específicas sobre la farmacocinética de esketamine**



**Estudios de interacción farmacológica**

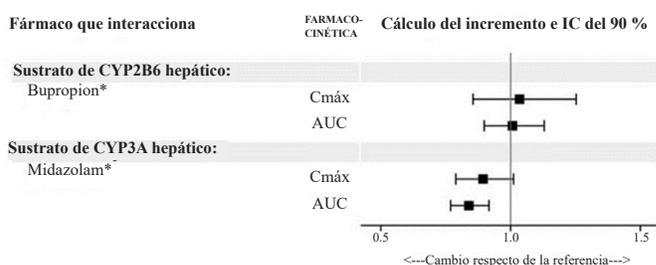
El efecto de otros fármacos sobre las exposiciones de esketamine administrada por vía intranasal se resume en la Figura 2. Los efectos de SPRAVATO sobre las exposiciones de otros medicamentos se resumen en la Figura 3. Según estos resultados, ninguna de las interacciones medicamentosas es clínicamente significativa.

**Figura 2: Efecto de los medicamentos de coadministración sobre la farmacocinética de esketamine**



\*Administrado 1 hora antes de la esketamine intranasal

**Figura 3: Efectos de la esketamine sobre la farmacocinética de medicamentos de coadministración**



\*Se evaluó el potencial de la esketamine con inducción del citocromo P450. Se administró esketamine intranasal (84 mg) dos veces por semana durante 2 semanas. Se administró bupropion o midazolam al inicio del estudio y 24 horas después de la última dosis de esketamine.

**Estudios in vitro**

**Sistemas enzimáticos:** la esketamine tiene efectos de inducción moderados sobre CYP2B6 y CYP3A4 en hepatocitos humanos. La esketamine y sus metabolitos principales no inducen CYP1A2. La esketamine y sus principales metabolitos circulantes no mostraron potencial de inhibición contra CYP y UGT, excepto por una inhibición reversible débil de noresketamine sobre CYP3A4.

**Sistemas de transportadores:** la esketamine no es un sustrato de los transportadores de glucoproteína-P (P-gp; proteína de resistencia a múltiples fármacos 1), proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) o transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1 u OATP1B3. La esketamine y sus principales metabolitos circulantes no inhiben estos transportadores ni la extrusión de múltiples fármacos y toxinas 1 (MATE1) y MATE2-K, ni el transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2), OAT1 u OAT3.

**13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

**13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad**

**Carcinogénesis**

La administración intranasal una vez al día de esketamine en dosis equivalentes a 4.5, 15 y 45 mg/kg/día (basado en una rata de 200 gramos) no aumentó la incidencia de tumores en un estudio de 2 años de carcinogenicidad en ratas. A la dosis más alta, la exposición AUC a la esketamine fue menor que la exposición humana (AUC) a la dosis humana máxima recomendada (MRHD) de 84 mg. La administración subcutánea una vez al día de esketamine hasta 75 mg/kg/día (reducida a 40 mg/kg/día durante la semana 17) no aumentó la incidencia de tumores en un estudio de 6 meses en ratones transgénicos (Tg.rash2).

**Mutagénesis**

La esketamine no resultó mutagénica con y sin activación metabólica en el ensayo de Ames. Se observaron efectos genotóxicos con la esketamine en una prueba de detección de micronúcleos *in vitro* en presencia de activación metabólica. Sin embargo, la esketamine administrada por vía intravenosa carecía de propiedades genotóxicas en una prueba de micronúcleo de médula ósea *in vivo* en ratas y en un ensayo Comet *in vivo* en células de hígado de rata.

**Disminución de la fertilidad**

Se administró esketamine por vía intranasal a ratas machos y hembras antes del apareamiento, durante todo el período de apareamiento y hasta el día 7 de gestación en dosis equivalentes a 4.5, 15 y 45 mg/kg/día (basado en una rata de 200 gramos), que son aproximadamente 0.05, 0.3 y 0.6 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de 84 mg/día en función de exposiciones medias del AUC, respectivamente. Se observaron irregularidades en el ciclo estral con la dosis alta de 45 mg/kg/día y se observó un mayor tiempo de apareamiento con dosis  $\geq 15$  mg/kg/día sin un efecto general sobre los índices de apareamiento o fertilidad. El nivel sin efectos adversos observados (NOAEL) para el apareamiento y la fertilidad es de 45 mg/kg/día lo que representa 0.6 veces la exposición a esketamine con MRHD de 84 mg/día.

**13.2 Toxicidad o farmacología animal**

**Neurotoxicidad**

En un estudio de toxicidad neuronal de dosis única en ratas adultas, en el que se administró esketamine por vía intranasal a ratas hembras adultas, no hubo hallazgos de vacuolación neuronal en el cerebro hasta una dosis equivalente estimada de 45 mg/kg para una rata de 200 gramos con un margen de seguridad de 1.8 y 4.5 veces las exposiciones clínicas para AUC y  $C_{m\acute{a}x}$ , respectivamente, a la MRHD de 84 mg/día. En un segundo estudio de toxicidad neuronal de dosis única en el que se administró esketamine por vía intranasal a ratas hembras adultas, no hubo hallazgos de necrosis neuronal hasta una dosis equivalente estimada de 270 mg/kg para una rata de 200 gramos con un margen de seguridad de 18 y 23 veces las exposiciones clínicas para AUC y  $C_{m\acute{a}x}$ , respectivamente, a la MRHD de 84 mg/día. En este estudio no se examinó la vacuolación neuronal.

En un estudio de toxicidad neuronal de dosis única en ratas adultas, la ketamine racémica administrada por vía subcutánea causó vacuolación neuronal en la capa I de la corteza retrosplenial del cerebro sin necrosis neuronal a una dosis de 60 mg/kg. El NOAEL para la vacuolización en este estudio fue de 15 mg/kg. Si se estima que el 50 % de la exposición proviene de la esketamine, el NOAEL para la vacuolación neuronal es 1.6 veces y 4.5 veces las exposiciones y el NOAEL para la necrosis neuronal es 10 veces y 16 veces las exposiciones para el AUC y la  $C_{m\acute{a}x}$ , respectivamente, a la exposición clínica con la MRHD de 84 mg/día. No se conoce la relevancia de estos resultados para el riesgo humano.

**14 ESTUDIOS CLÍNICOS**

**14.1 Depresión resistente al tratamiento**

**Estudio a corto plazo**

Se evaluó SPRAVATO en un estudio de fase 3 aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, multicéntrico, a corto plazo (4 semanas) (Estudio 1; NCT02418585) en pacientes adultos de 18 a <65 años con depresión resistente al tratamiento (TRD). Los pacientes del Estudio 1 cumplían los criterios de DSM-5 para el trastorno depresivo mayor (MMD) y, en el episodio depresivo actual, no habían respondido adecuadamente a al menos dos antidepresivos diferentes con dosis y duración adecuadas. Después de suspender los tratamientos antidepresivos anteriores, los pacientes del Estudio 1 fueron aleatorizados para recibir dosis de SPRAVATO intranasal dos veces por semana (dosis flexible; 56 mg u 84 mg) o placebo intranasal. Todos los pacientes también recibieron tratamiento concomitante de etiqueta abierta con un antidepresivo oral (AD) diario recién iniciado (duloxetina, escitalopram, sertralina o venlafaxina de liberación prolongada, según lo determinado por el investigador sobre la base de los antecedentes de tratamientos previos del paciente). La dosis de SPRAVATO podía ajustarse hasta 84 mg a partir de la segunda dosis según el criterio del investigador.

Las características demográficas y basales de la enfermedad de los pacientes del Estudio 1 fueron similares para los grupos de aerosol nasal SPRAVATO y placebo. Los pacientes tenían una mediana de edad de 47 años (rango de 19 a 64 años) y el 62 % eran mujeres, el 93 % caucásicos y el 5 % negros. El AD oral recién iniciado fue un IRSR en el 32 % de los pacientes y un IRSN en el 68 % de los pacientes.

En el Estudio 1, la medida de eficacia principal fue el cambio desde el valor inicial en la puntuación total de la escala de calificación de depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS) al final de la fase de inducción doble ciego de 4 semanas. La MADRS es una escala de diez ítems calificada por médicos que se utiliza para evaluar la gravedad de los síntomas depresivos. Las puntuaciones de la MADRS oscilan entre 0 y 60, y las puntuaciones más altas indican una depresión más grave. El uso de SPRAVATO más un AD oral recién iniciado demostró superioridad estadística en la medida de eficacia principal en comparación con el aerosol nasal con placebo más un AD oral recién iniciado (consulte la Tabla 10).

**Tabla 10: Resultados de eficacia principal para el cambio desde el inicio en la puntuación total de MADRS en la semana 4 en pacientes con TRD del Estudio 1**

Grupo de tratamiento	Cantidad de pacientes	Puntuación media de los valores iniciales (SD)	Cambio de media de LS (SE) desde los valores iniciales hasta el final de la semana 4	Diferencia de la media de LS (IC del 95 %)
SPRAVATO (56 mg u 84 mg) + AD oral <sup>†</sup>	114	37.0 (5.7)	-19.8 (1.3)	-4.0 (-7.3; -0.6)
aerosol nasal con placebo + AD oral	109	37.3 (5.7)	-15.8 (1.3)	-

SD: desviación estándar; SE: error estándar; media de LS: media de mínimos cuadrados; IC: intervalo de confianza; AD: antidepresivo

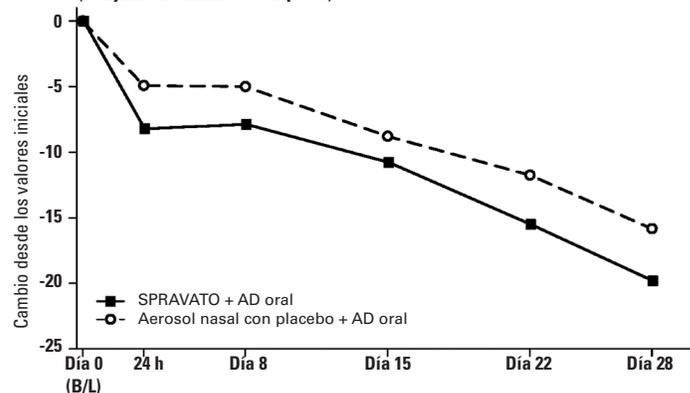
\* Diferencia (SPRAVATO + AD oral menos aerosol nasal con placebo + AD oral) en el cambio de media de mínimos cuadrados con respecto al valor inicial

<sup>†</sup> SPRAVATO + AD oral fue superior desde el punto de vista estadístico y significativo al aerosol nasal de placebo + AD oral

**Cronología de la respuesta al tratamiento**

La Figura 4 muestra la cronología de la respuesta para la medida de eficacia principal (MADRS) en el Estudio 1. La mayor parte de la diferencia del tratamiento de SPRAVATO en comparación con el placebo se observó a las 24 horas. Entre las 24 horas y el día 28, tanto el grupo de SPRAVATO como el de placebo continuaron mejorando; la diferencia entre los grupos se mantuvo en general, pero no pareció aumentar con el tiempo hasta el día 28. El día 28, el 67 % de los pacientes aleatorizados a SPRAVATO estaban recibiendo 84 mg dos veces por semana.

**Figura 4: Cambio de media de mínimos cuadrados desde el inicio en la puntuación total de MADRS a lo largo del tiempo en pacientes con TRD del Estudio 1\* (conjunto de análisis completo)**



\* Nota: en este estudio de dosis flexible, la dosificación se individualizó en función de la eficacia y la tolerabilidad. A pocos sujetos (<10 %) se les redujo la dosis de SPRAVATO de 84 mg a 56 mg dos veces por semana.

**Depresión resistente al tratamiento – Estudio a largo plazo**

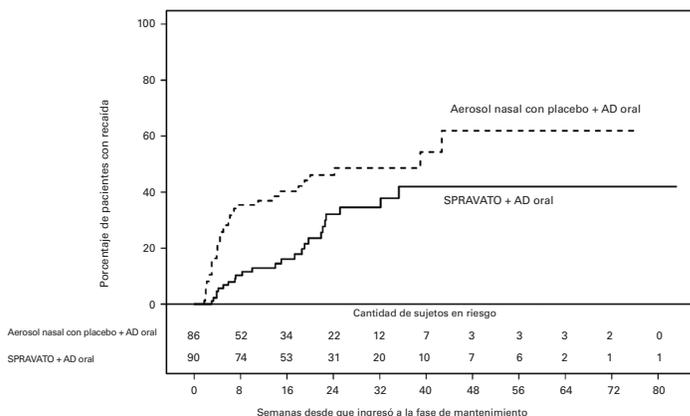
El estudio 2 (NCT02493868) fue un estudio multicéntrico de mantenimiento del efecto de grupos paralelos, aleatorizado a largo plazo, doble ciego, en adultos de 18 a <65 años remitentes y respondedores conocidos a SPRAVATO. Los pacientes de este estudio respondieron en uno de los dos ensayos controlados a corto plazo (Estudio 1 y otro estudio de 4 semanas) o en un estudio abierto de inscripción directa en el que recibieron SPRAVATO en dosis flexibles (56 mg u 84 mg dos veces por semana) más un AD oral diariamente en una fase inicial de 4 semanas.

La remisión estable se definió como una puntuación total MADRS  $\leq 12$  durante al menos 3 de las últimas 4 semanas. La respuesta estable se definió como una reducción de la puntuación total MADRS  $\geq 50$  % durante las últimas 2 semanas de optimización y no en remisión. Después de al menos 16 semanas iniciales de tratamiento con SPRAVATO y un AD oral, los remitentes estables y los respondedores estables se aleatorizaron por separado para continuar el tratamiento intranasal con SPRAVATO o para cambiar por un aerosol nasal con placebo, en ambos casos con la continuación de su AD oral. El criterio de valoración principal del estudio fue el tiempo transcurrido hasta la recaída en el grupo de remitentes estables. La recaída se definió como una puntuación total MADRS  $\geq 22$  durante 2 semanas consecutivas u hospitalización por empeoramiento de la depresión o cualquier otro evento clínicamente relevante que indique recaída.

Las características demográficas y de base de la enfermedad de los dos grupos fueron similares. Los pacientes tenían una mediana de edad de 48 años (rango de 19 a 64 años) y el 66 % eran mujeres, el 90 % caucásicos y el 4 % negros.

Los pacientes en remisión estable que continuaron el tratamiento con SPRAVATO más AD oral experimentaron un tiempo más largo desde el punto de vista significativo y estadístico hasta la recaída de los síntomas depresivos que los pacientes que recibieron un aerosol nasal con placebo más un AD oral (consulte la Figura 5).

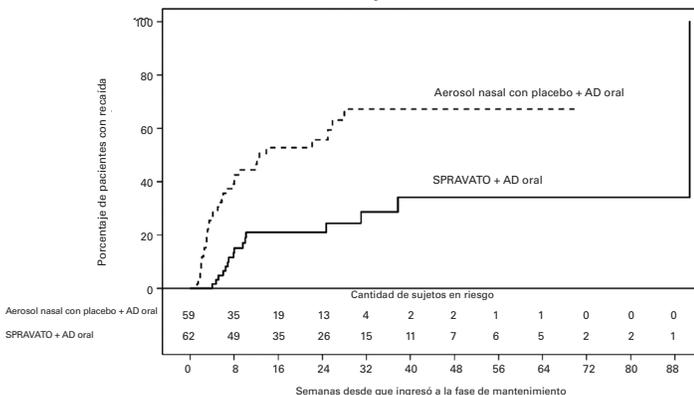
**Figura 5: Tiempo hasta la recaída en pacientes con TRD en remisión estable en el Estudio 2\* (conjunto de análisis completo)**



\* Nota: el cociente de riesgo estimado (IC del 95 %) de SPRAVATO + AD oral en relación con el aerosol nasal con placebo + AD oral sobre la base de estimaciones ponderadas fue de 0.49 (IC del 95 %: 0.29, 0.84). No obstante, se debe tener en cuenta que el cociente de riesgo no fue constante durante todo el ensayo.

El tiempo hasta la recaída también se retrasó significativamente en la población de respuesta estable. Estos pacientes experimentaron un tiempo más largo desde el punto de vista significativo y estadístico hasta la recaída de los síntomas depresivos que los pacientes que recibieron un aerosol nasal con placebo más un AD oral (consulte la Figura 6).

Figura 6: Tiempo hasta la recaída en pacientes con TRD con respuesta estable en el Estudio 2\* (conjunto de análisis completo)



\* Nota: el cociente de riesgo estimado (IC del 95 %) de SPRAVATO + AD oral en relación con el aerosol nasal con placebo + AD oral sobre la base del modelo de riesgos proporcionales Cox fue de 0.30 (IC del 95 %: 0.16, 0.55).

En el Estudio 2, que se basó en la sintomatología depresiva, la mayoría de los remitentes estables (69 %) recibió dosis en semanas alternas durante la mayor parte del tiempo durante la fase de mantenimiento; el 23 % de los remitentes estables recibieron dosis semanales. Entre los respondedores estables, el 34 % recibió dosis semana por medio y el 55 % recibió dosis semanales la mayor parte del tiempo durante la fase de mantenimiento. De los pacientes aleatorizados a SPRAVATO, el 39 % recibió la dosis de 56 mg y el 61 % recibió la dosis de 84 mg.

Estudio de monoterapia

SPRAVATO se evaluó en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (Estudio 3; NCT04599855) en pacientes adultos con depresión resistente al tratamiento (TRD) para evaluar la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad del aerosol anasal de SPRAVATO, 56 mg y 84 mg, administrado como monoterapia. Los pacientes del Estudio 3 cumplían los criterios de DSM-5 para el trastorno depresivo mayor (MMD) y, en el episodio depresivo actual, no habían respondido adecuadamente a al menos dos antidepresivos diferentes con dosis y duración adecuadas. Después de suspender los tratamientos antidepresivos anteriores, si corresponde, los pacientes del Estudio 3 fueron aleatorizados en una proporción 1:1:2 para recibir dosis de SPRAVATO intranasal de 56 mg u 84 mg o placebo intranasal durante cuatro semanas.

Las características demográficas y basales de la enfermedad de los pacientes del Estudio 3 fueron similares para los grupos de aerosol nasal SPRAVATO y placebo. Los pacientes tenían una mediana de edad de 46 años (rango de 19 a 76 años) y el 61 % eran mujeres, el 87 % caucásicos y el 7 % negros.

En el estudio 3, la medición principal de la eficacia fue la variación de la puntuación total (MADRS) entre el momento basal y el día 28. SPRAVATO 56 mg y 84 mg en monoterapia demostró superioridad estadística en el criterio de valoración principal de la eficacia en comparación con el aerosol nasal de placebo (consulte la Tabla 11).

Tabla 11: Resultados de eficacia principal para el cambio desde el inicio en la puntuación total de MADRS en el día 28 en pacientes con TRD del Estudio 3

Grupo de tratamiento	Cantidad de pacientes	Puntuación media de los valores iniciales (SD)	Variación de la media de LS (SE) entre el valor inicial y el día 28	Diferencia de la media de LS (IC del 95 %)
SPRAVATO (56 mg)†	86	37.5 (5.2)	-11.4 (1.2)	-5.1 (-7.9; -2.3)
SPRAVATO (84 mg)†	95	36.6 (4.5)	-13.0 (1.2)	-6.8 (-9.5; -4.1)
Aerosol nasal con placebo	197	37.5 (4.9)	-6.3 (0.8)	-

SD: desviación estándar; SE: error estándar; media de LS: media de mínimos cuadrados; IC: intervalo de confianza

† Diferencia (SPRAVATO menos aerosol nasal con placebo) en el cambio de media de mínimos cuadrados con respecto al valor inicial

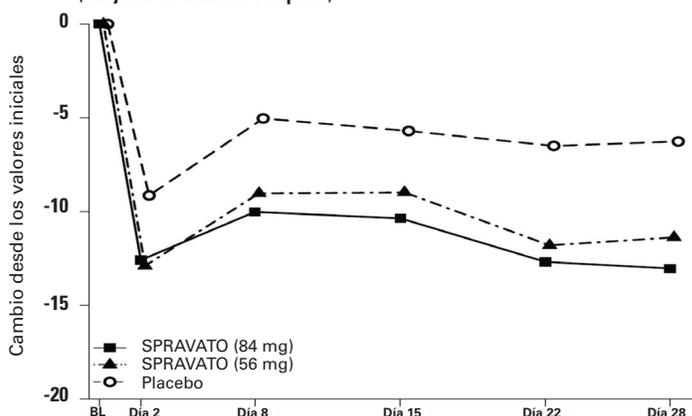
† SPRAVATO como monoterapia superior desde el punto de vista estadístico y significativo al aerosol nasal de placebo

En el Estudio 3, el criterio de valoración secundario fundamental fue la variación de la puntuación total de la MADRS entre el valor inicial y el día 2 (aproximadamente 24 horas). La mejora en el Día 2 con SPRAVATO 56 mg y 84 mg en monoterapia demostró superioridad estadística en comparación con el aerosol nasal de placebo.

Cronología de la respuesta al tratamiento

La Figura 7 muestra la cronología de la respuesta para la medida de eficacia principal (MADRS) en el Estudio 3. El efecto de SPRAVATO (56 mg y 84 mg) se observó el día 2 (aproximadamente 24 horas) y se mantuvo hasta el día 28.

Figura 7: Cambio de media de mínimos cuadrados desde el inicio en la puntuación total de MADRS a lo largo del tiempo en pacientes con TRD del Estudio 3\* (conjunto de análisis completo)



14.2 Síntomas depresivos en pacientes con trastorno depresivo mayor con comportamiento o pensamientos suicidas agudos

SPRAVATO se evaluó en dos estudios idénticos de Fase 3, a corto plazo (4 semanas), aleatorizados, doble ciego, multicéntricos y controlados con placebo, el Estudio 4 (NCT03039192) y el Estudio 5 (NCT03097133), en adultos con MDD de moderado a grave (puntuación total MADRS >28) que tenían pensamientos e intenciones suicidas activas. En estos estudios, los pacientes recibieron tratamiento con 84 mg de SPRAVATO o aerosol nasal con placebo dos veces por semana durante 4 semanas. Después de la primera dosis, se permitió una reducción única de la dosis a 56 mg de SPRAVATO para los pacientes que no podían tolerar la dosis de 84 mg. Todos los pacientes recibieron un tratamiento estándar de atención integral, incluida una hospitalización psiquiátrica inicial y un antidepresivo oral (AD) recién iniciado u optimizado (AD como monoterapia o AD más terapia de aumento) según lo determinado por el investigador. Después de completar el período de tratamiento de 4 semanas con SPRAVATO/placebo, el seguimiento del estudio continuó hasta el día 90.

Las características demográficas basales y de la enfermedad de los pacientes del Estudio 4 y el Estudio 5 fueron similares entre los grupos con SPRAVATO más el estándar de atención o con aerosol nasal con placebo más el estándar de atención. La mediana de edad de los pacientes fue de 40 años (rango de 18 a 64 años), el 61 % eran mujeres; 73 % caucásicos y 6 % negros; y el 63 % de los pacientes habían tenido al menos un intento de suicidio previo. Antes de ingresar al estudio, el 92 % de los pacientes estaban recibiendo tratamiento antidepresivo. Durante el estudio, como parte del tratamiento estándar de atención, el 40 % de los pacientes recibió AD en monoterapia, el 54 % de los pacientes recibió AD más terapia de aumento, y 6 % recibió monoterapia de AD/AD más terapia de aumento.

La medida de eficacia principal fue el cambio desde el inicio en la puntuación total MADRS a las 24 horas después de la primera dosis (día 2). En el Estudio 4 y el Estudio 5, SPRAVATO más el estándar de atención demostró una superioridad estadística en la medida de eficacia primaria en comparación con el aerosol nasal con placebo más el estándar de atención (consulte la Tabla 12).

**Tabla 12: Resultados de eficacia principal para el cambio desde el inicio en la puntuación total de MADRS a las 24 horas después de la primera dosis (Estudios 4 y 5)**

N.º de estudio	Grupo de tratamiento <sup>§</sup>	Cantidad de pacientes	Puntuación media de los valores iniciales (SD)	Cambio de la media de LS con respecto a los valores iniciales hasta 24 h después de la primera dosis (SE)	Diferencia de la media de LS (IC del 95 %) <sup>†</sup>
Estudio 4	SPRAVATO 84 mg + SOC <sup>‡</sup>	111	41.3 (5.87)	-15.9 (1.04)	-3.8 (-6.56; -1.09)
	Aerosol nasal con placebo + SOC	112	41.0 (6.29)	-12.0 (1.02)	-
Estudio 5	SPRAVATO 84 mg + SOC <sup>‡</sup>	113	39.4 (5.21)	-16.0 (1.02)	-3.9 (-6.60; -1.11)
	Aerosol nasal con placebo + SOC	113	39.9 (5.76)	-12.2 (1.05)	-

SD: desviación estándar; SE: error estándar; media de LS: media de mínimos cuadrados; IC: intervalo de confianza; SOC: estándar de atención.

§ El tratamiento con SOC incluyó una hospitalización psiquiátrica inicial y un antidepresivo oral recién iniciado u optimizado (monoterapia con antidepresivos o monoterapia con antidepresivos más terapia de aumento).

† Diferencia (SPRAVATO + SOC oral menos aerosol nasal con placebo + SOC) en el cambio de media de mínimos cuadrados con respecto al valor inicial

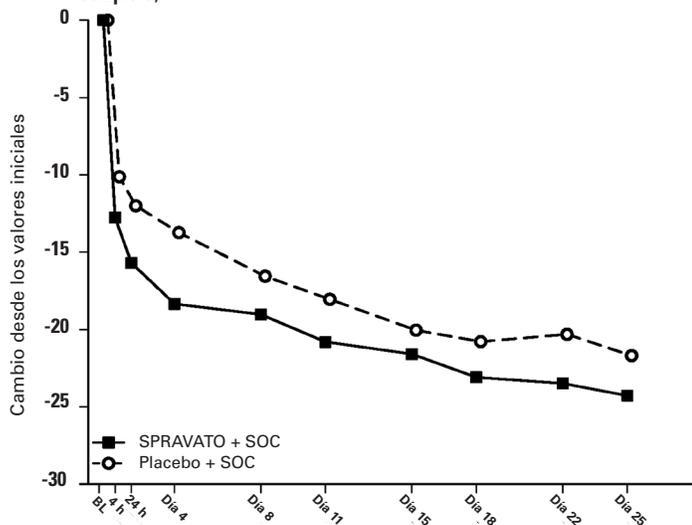
‡ SPRAVATO + SOC oral fue superior desde el punto de vista estadístico y significativo al aerosol nasal con placebo + SOC.

La medida de eficacia secundaria fue el cambio en la puntuación de la Impresión clínica global de la gravedad del suicidio - Revisada (CGI-SS-r) 24 horas después de la primera dosis (día 2). El CGI-SS-r es una evaluación de un solo elemento, calificada por el médico, que se utiliza para evaluar la gravedad actual de los pensamientos y comportamientos suicidas de un paciente. Las puntuaciones en el CGI-SS-r varían de 0 a 6, y las puntuaciones más altas indican pensamientos y comportamientos suicidas más graves. En el Estudio 4 y el Estudio 5, SPRAVATO más el estándar de atención no demostró superioridad en comparación con el aerosol nasal con placebo más el estándar para mejorar la CGI-SS-r.

**Cronología de la respuesta al tratamiento**

En el Estudio 4 y el Estudio 5, la diferencia del tratamiento de SPRAVATO en comparación con el placebo se observó a partir de las 4 horas. Entre las 4 horas y el día 25, tanto el grupo de SPRAVATO como el de placebo continuaron mejorando; la diferencia entre los grupos se mantuvo en general, pero no pareció aumentar con el tiempo hasta el día 25. La Figura 8 muestra la cronología de la medida de eficacia principal del cambio en la puntuación total MADRS del Estudio 4.

**Figura 8: Cambio de media de mínimos cuadrados desde el inicio en la puntuación total de MADRS a lo largo del tiempo en el Estudio 4\* (conjunto de análisis completo)**



\* Nota: En el Estudio 4, después de la primera dosis, se permitió una reducción única de la dosis a 56 mg de SPRAVATO para los pacientes que no podían tolerar la dosis de 84 mg. A aproximadamente el 19 % de los pacientes se les redujo la dosis de SPRAVATO de 84 mg a 56 mg dos veces por semana.

**14.3 Estudios especiales de seguridad**

**Efectos sobre la conducción**

Se realizaron dos estudios para evaluar los efectos de SPRAVATO en las habilidades de conducción; un estudio en pacientes adultos con trastorno depresivo mayor (Estudio 6) y un estudio en sujetos sanos (Estudio 7). El rendimiento de la conducción en carretera se evaluó mediante la desviación estándar media de la posición lateral (SDLP), una medida de la discapacidad en la conducción.

Un estudio simple ciego controlado con placebo en 25 pacientes adultos con trastorno depresivo mayor evaluó los efectos de una dosis única de 84 mg de SPRAVATO intranasal durante la conducción al día siguiente y el efecto de la administración repetida de 84 mg de SPRAVATO intranasal durante la conducción el mismo día. (Estudio 6). Para la fase de tratamiento de dosis única, se utilizó una bebida que contenía etanol como control positivo. La SDLP después de la administración de una dosis única de 84 mg de SPRAVATO aerosol nasal fue similar al placebo 18 horas después de la administración de la dosis. Para la fase de tratamiento de dosis múltiples, la SDLP después de la administración repetida de 84 mg de SPRAVATO intranasal fue similar al placebo 6 horas después de la administración de la dosis el día 11, el día 18 y el día 25.

Un estudio aleatorizado, doble ciego, cruzado y controlado con placebo en 23 sujetos sanos evaluó los efectos al conducir de una dosis única de 84 mg de aerosol nasal de esketamine (Estudio 7). Se utilizó mirtazapina (30 mg) como control positivo. La capacidad de conducción se evaluó 8 horas después de la administración de SPRAVATO o mirtazapina. La SDLP 8 después de la administración de SPRAVATO aerosol nasal fue similar al placebo. Dos sujetos interrumpieron la prueba de conducción después de recibir SPRAVATO debido a una percepción de incapacidad para conducir después de experimentar reacciones adversas posteriores a la administración de la dosis; un sujeto refirió presión detrás de los ojos y parestesia en las manos y los pies, el otro refirió dolor de cabeza con sensibilidad a la luz y ansiedad.

**16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN**

SPRAVATO® aerosol nasal está disponible como una solución acuosa de clorhidrato de esketamine en un vial de vidrio con tapón dentro de un dispositivo de pulverización nasal. Cada dispositivo de aerosol nasal administra dos pulverizaciones que contienen un total de 28 mg de esketamine (suministrados como 32.3 mg de clorhidrato de esketamine).

SPRAVATO está disponible en las siguientes presentaciones:

- Kit de dosis de 56 mg: caja de dosis unitaria que contiene dos dispositivos de aerosol nasal de 28 mg (dosis total de 56 mg) (NDC 50458-028-02).
- Kit de dosis de 84 mg: caja de dosis unitaria que contiene tres dispositivos de aerosol nasal de 28 mg (dosis total de 84 mg) (NDC 50458-028-03).

Dentro de cada kit, cada dispositivo de 28 mg está empaquetado individualmente en un blíster sellado (NDC 50458-028-00).

**Almacenamiento**

Almacene a una temperatura de entre 20°C y 25°C (68°F y 77°F); se permiten oscilaciones de 15°C a 30°C (59°F a 86°F) [consulte Temperatura ambiente controlada de la USP].

**Eliminación**

Los dispositivos de pulverización nasal SPRAVATO deben manipularse con la seguridad, la responsabilidad y la eliminación adecuadas, según el procedimiento del centro para un medicamento de Lista III y según las regulaciones federales, estatales y locales vigentes.

**17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE**

Aconseje al paciente que lea el prospecto para el paciente aprobado por la FDA (Guía del medicamento).

**Sedación disociación y depresión respiratoria**

Informe a los pacientes que SPRAVATO puede causar sedación, síntomas disociativos (incluidas alteraciones de la percepción), mareos, vértigo, ansiedad y depresión respiratoria. Informe a los pacientes que deberán ser vigilados por un proveedor de atención médica hasta que estos efectos se resuelvan [consulte el Recuadro de advertencias, Advertencias y precauciones (5.1, 5.2, 5.3)].

**Riesgo potencial de abuso, uso indebido o dependencia**

Informe a los pacientes que SPRAVATO es una sustancia controlada por el gobierno federal porque se puede abusar de ella o puede provocar dependencia [consulte Advertencias y precauciones (5.4), Abuso y dependencia del fármaco (9)].

**Estrategia de mitigación y evaluación de riesgos (REMS) de SPRAVATO**

SPRAVATO está disponible solo a través de un programa restringido llamado SPRAVATO REMS [consulte Advertencias y precauciones (5.5)]. Informe al paciente sobre los siguientes requisitos a tener en cuenta:

- Los pacientes tratados en entornos ambulatorios (por ej., consultorios médicos y clínicas) deben estar inscritos en el programa SPRAVATO REMS antes de la administración del medicamento.
- SPRAVATO debe administrarse bajo la vigilancia directa de un proveedor de atención médica.
- Los pacientes deben ser controlados por un proveedor de atención médica durante al menos 2 horas después de la administración de SPRAVATO.

**Pensamientos y comportamientos suicidas**

Indique a los pacientes y cuidadores que estén atentos ante la aparición de tendencias suicidas, especialmente al principio del tratamiento y cuando se ajusta la dosis [consulte el Recuadro de advertencias, Advertencias y precauciones (5.6)].

**Aumento de la presión arterial**

Informe a los pacientes que SPRAVATO puede provocar aumentos de la presión

## **SPRAVATO® (esketamine) aerosol nasal, CIII**

---

arterial. Informe a los pacientes que después de las sesiones de tratamiento podrán ser vigilados por un proveedor de atención médica hasta que estos efectos se resuelvan [*consulte Advertencias y precauciones (5.7)*].

### **Deterioro de la capacidad para conducir y operar máquinas**

Advierta a los pacientes que SPRAVATO puede afectar su capacidad para conducir o utilizar máquinas. Informe a los pacientes que no deben participar en actividades potencialmente peligrosas que requieren agudeza mental y coordinación motora completas, como conducir un vehículo motorizado u operar máquinas, hasta el día siguiente después de un sueño reparador. Informe a los pacientes que necesitarán que alguien los lleve a su casa después de cada sesión de tratamiento [*consulte Advertencias y precauciones (5.9)*].

### **Embarazo**

Se debe informar a las mujeres embarazadas y a las mujeres con capacidad de reproducción acerca del posible riesgo para el feto. Aconseje a las pacientes que notifiquen a su proveedor de atención médica si están embarazadas o tienen la intención de quedar embarazadas durante el tratamiento con SPRAVATO. Informe a las pacientes que existe un registro de exposición durante el embarazo que supervisa los resultados del embarazo en las mujeres expuestas a SPRAVATO durante el embarazo [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

### **Lactancia**

Informe a las mujeres que no deben amamantar durante el tratamiento con SPRAVATO [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.2)*].

Fabricado para:  
Janssen Pharmaceuticals, Inc.  
Titusville, NJ 08560, EE. UU.

Para información de patentes: [www.janssenpatents.com](http://www.janssenpatents.com)  
© 2019 Janssen Pharmaceutical Companies

**GUÍA DEL MEDICAMENTO**  
**SPRAVATO®** (sprah vah toe)  
(esketamine)  
aerosol nasal, CIII

**¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre SPRAVATO?**

**SPRAVATO puede causar efectos secundarios graves, como:**

- **Sedación disociación y depresión respiratoria.** SPRAVATO puede causar somnolencia (sedación), desmayos, mareos, sensación de dar vueltas, ansiedad o sentirse desconectado de usted mismo, de sus pensamientos, sensaciones, del espacio y el tiempo (disociación) y problemas respiratorios (depresión respiratoria y paro respiratorio).
  - Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si siente que no puede permanecer despierto o si siente que se va a desmayar.
  - Su proveedor de atención médica debe vigilarlo para detectar efectos secundarios graves durante al menos 2 horas después de la administración de SPRAVATO. Su proveedor de atención médica decidirá cuándo está listo para dejar el entorno de atención médica.
- **Abuso y uso indebido.** Existe un riesgo de abuso y uso indebido con SPRAVATO, lo que puede causar dependencia física y psicológica. Su proveedor de atención médica debe examinarlo para detectar signos de abuso, uso indebido y dependencia antes y durante el tratamiento.
  - Informe a su proveedor de atención médica si alguna vez ha abusado o ha sido dependiente del alcohol, medicamentos recetados o drogas ilegales.
  - Su proveedor de atención médica puede brindarle más información sobre las diferencias entre la dependencia física y psicológica y la adicción a las drogas.
- **Estrategia de mitigación y evaluación de riesgos (REMS) de SPRAVATO.** Debido a los riesgos de sedación, disociación, depresión respiratoria, abuso y uso indebido, SPRAVATO solo está disponible a través de un programa restringido llamado programa de estrategia de evaluación y mitigación de riesgos (REMS) de SPRAVATO. SPRAVATO solo puede administrarse en entornos sanitarios certificados en el programa SPRAVATO REMS. Los pacientes tratados en entornos de salud ambulatorios (como consultorios médicos y clínicas) deben estar inscritos en el programa.
- **Mayor riesgo de pensamientos y acciones suicidas.** Los medicamentos antidepresivos pueden aumentar los pensamientos y acciones suicidas en algunas personas menores de 24 años, **especialmente durante los primeros meses de tratamiento o cuando se cambia la dosis. SPRAVATO no se debe usar en niños.**
  - La depresión y otras enfermedades mentales graves son la causa más importante de pensamientos y acciones suicidas. Algunas personas pueden tener un mayor riesgo de tener pensamientos y acciones suicidas. Entre ellas, están aquellas personas que tienen (o tienen antecedentes familiares) depresión o antecedentes de pensamientos y acciones suicidas.

**¿Cómo puedo vigilar y tratar de prevenir pensamientos y acciones suicidas en mí o en un miembro de mi familia?**

- Preste atención a cualquier cambio, especialmente cambios repentinos en el estado de ánimo, las conductas, los pensamientos o los sentimientos.
- Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta cambios nuevos o repentinos en el estado de ánimo, el comportamiento, los pensamientos o los sentimientos, o si presenta pensamientos o acciones suicidas.
- No deje de asistir a todas las visitas de seguimiento programadas con su proveedor de atención médica. Llame a su proveedor de atención médica entre visitas según sea necesario, especialmente si está preocupado por los síntomas.

**Llame a un proveedor de atención médica o busque ayuda de emergencia de inmediato si usted o un familiar presenta cualquiera de estos síntomas, especialmente si son nuevos, empeoran o le preocupan:**

- |   |   |
|---|---|
| ◦ pensamientos de suicidio o muerte                     | ◦ intentos de suicidio  |
| ◦ aparición o empeoramiento de la depresión             | ◦ aparición o empeoramiento de la ansiedad                          |
| ◦ sensación de mucha agitación o inquietud              | ◦ ataques de pánico   |
| ◦ dificultad para dormir (insomnio)                     | ◦ aparición o empeoramiento de la irritabilidad                     |
| ◦ comportamiento agresivo, enojado o violento           | ◦ actuar en función de impulsos peligrosos                          |
| ◦ un aumento extremo de la actividad y el habla (manía) | ◦ otros cambios inusuales en el comportamiento o el estado de ánimo |

Consulte “**¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de SPRAVATO?**” para obtener más información acerca de los efectos secundarios.

**¿Qué es SPRAVATO?**

SPRAVATO es un medicamento con receta que se utiliza:

- con o sin un antidepresivo tomado por vía oral, para tratar a adultos con depresión resistente al tratamiento (TRD).
- con antidepresivo tomado por boca, para tratar síntomas depresivos en adultos con trastorno depresivo mayor (MDD) con comportamiento o pensamientos suicidas agudos.

SPRAVATO no se usa como medicamento para prevenir o aliviar el dolor (anestésico). Se desconoce si SPRAVATO es seguro y eficaz como medicamento anestésico.

No se sabe si SPRAVATO es seguro y eficaz para su uso en la prevención del suicidio o en la reducción de pensamientos o acciones suicidas. SPRAVATO no debe usarse en lugar de la hospitalización si su proveedor de atención médica determina que es necesaria la hospitalización, incluso si se experimenta una mejoría después de la primera dosis de SPRAVATO.

Se desconoce si SPRAVATO es seguro y eficaz en niños.

**No tome SPRAVATO si:**

- tiene una enfermedad de los vasos sanguíneos (aneurisma) (por ejemplo, en el cerebro, el pecho, la aorta abdominal, los brazos y las piernas).
- existe una conexión anormal entre sus venas y arterias (malformación arteriovenosa).
- tiene antecedentes de hemorragia cerebral.
- es alérgico a esketamine, ketamine o cualquiera de los demás componentes de SPRAVATO. Consulte el final de esta Guía del medicamento para conocer la lista completa de ingredientes de SPRAVATO.

Si no está seguro de tener alguna de las afecciones anteriores, hable con su proveedor de atención médica antes de usar SPRAVATO.

**Antes de administrarse SPRAVATO, informe al proveedor de atención médica sobre todas las demás enfermedades que padezca, incluso:**

- si tiene problemas cardíacos o cerebrales, que incluyen:
  - presión arterial alta (hipertensión)
  - latidos cardíacos lentos o rápidos que causan dificultad para respirar, dolor en el pecho, aturdimiento o desmayo
  - antecedentes de ataque cardíaco
  - antecedentes de accidente cerebrovascular
  - enfermedad de las válvulas cardíacas o insuficiencia cardíaca
  - antecedentes de lesión cerebral o cualquier afección en la que haya un aumento de la presión en el cerebro
- tiene problemas hepáticos.
- ha tenido alguna vez una afección llamada "psicosis" (ver, sentir u oír cosas que no existen, o creer en cosas que no son ciertas).
- está embarazada o planea quedar embarazada. SPRAVATO puede dañar a su bebé nonato. No debe administrarse SPRAVATO si está embarazada.
  - Informe a su proveedor de atención médica si queda embarazada durante el tratamiento con SPRAVATO.
  - Si puede quedar embarazada, hable con su proveedor de atención médica sobre los métodos para prevenir el embarazo durante el tratamiento con SPRAVATO.
  - Existe un registro de embarazos para las mujeres que reciben SPRAVATO durante el embarazo. El objetivo del registro es recolectar información sobre la salud de las mujeres expuestas a SPRAVATO y sus bebés. Si queda embarazada durante el tratamiento con SPRAVATO, hable con su proveedor de atención médica sobre su inscripción en el Registro Nacional de Embarazos para Antidepresivos llamando al teléfono 1-844-405-6185 o en línea en <https://womensmentalhealth.org/clinical-and-research-programs/pregnancyregistry/antidepressants/>.
- está amamantando o tiene previsto hacerlo. SPRAVATO pasa a la leche materna. No debe amamantar durante el tratamiento con SPRAVATO.

**Informe al proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos que toma**, incluso los medicamentos con receta y de venta libre, las vitaminas o los suplementos naturales. Usar SPRAVATO con ciertos medicamentos puede causar efectos secundarios.

**En especial, informe a su proveedor de atención médica si toma** medicamentos depresores del sistema nervioso central (SNC), psicoestimulantes o inhibidores de la monoaminoxidasa (MAOI). Hable con su proveedor de atención médica si no está seguro de si recibe alguno de estos medicamentos. Su proveedor de atención médica puede decirle si es seguro administrarse SPRAVATO con otros medicamentos.

Conozca los medicamentos que toma. Haga una lista para mostrársela a su proveedor de atención médica o farmacéutico cuando reciba un nuevo medicamento.

**¿Cómo usará SPRAVATO?**

- Usted mismo se administrará el aerosol nasal SPRAVATO, bajo la supervisión de un proveedor de atención médica en un entorno de atención médica. Su proveedor de atención médica le mostrará cómo utilizar el dispositivo de pulverización nasal SPRAVATO.
- Su proveedor de atención médica le dirá cuánto SPRAVATO se administrará y cuándo lo hará.
- Debe seguir el cronograma de tratamiento de SPRAVATO exactamente como se lo indique su proveedor de atención médica.
- Durante y después de cada uso del dispositivo de pulverización nasal SPRAVATO, un proveedor de atención médica lo revisará y decidirá cuándo está listo para abandonar el centro de atención médica.
- Deberá planificar que un cuidador o un familiar lo lleve a su casa después de administrarse SPRAVATO.
- Si omite un tratamiento con SPRAVATO, su proveedor de atención médica puede cambiar su dosis y horario de tratamiento.
- Algunas personas que usan SPRAVATO tienen náuseas y vómitos. No debe comer durante al menos 2 horas antes de administrarse SPRAVATO y no beber líquidos al menos 30 minutos antes de administrarse SPRAVATO.
- Si toma un corticosteroide nasal o un medicamento descongestivo nasal, tome estos medicamentos al menos 1 hora antes de administrarse SPRAVATO.

**¿Qué debo evitar mientras esté usando SPRAVATO?**

- **No** conduzca, opere máquinas ni haga nada donde deba estar completamente alerta después de administrarse SPRAVATO. **No** participe en estas actividades hasta el día siguiente después de un sueño reparador. Consulte **“¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre SPRAVATO?”**

**¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de SPRAVATO?**

**SPRAVATO puede causar efectos secundarios graves, como:**

- Consulte **“¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre SPRAVATO?”**
- **Aumento de la presión arterial.** SPRAVATO puede provocar un aumento temporal de la presión arterial que puede durar unas 4 horas después de la administración de una dosis. Su proveedor de atención médica controlará su presión arterial antes de administrarse SPRAVATO y durante al menos 2 horas después de administrarse SPRAVATO. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene dolor de pecho, dificultad para respirar, dolor de cabeza repentino e intenso, cambios en la visión o convulsiones después de administrarse SPRAVATO.
- **Problemas para pensar con claridad.** Informe a su proveedor de atención médica si tiene problemas para pensar o recordar.
- **Problemas de vejiga.** Informe a su proveedor de atención médica si tiene problemas para orinar, como una necesidad frecuente o urgente de orinar, dolor al orinar u si orina con frecuencia por la noche.

**Los efectos secundarios más comunes de SPRAVATO incluyen:**

- |   |                                    |
|---|------------------------------------|
| • se siente desconectado de sí mismo, de sus pensamientos, sentimientos y cosas que le rodean | • se siente ansioso                |
| • mareos  | • falta de energía                 |
| • náuseas   | • aumento de la presión arterial   |
| • se siente con sueño   | • vómitos                          |
| • sensación de dar vueltas  | • sensación de embriaguez          |
| • disminución de la sensibilidad (entumecimiento)   | • dolor de cabeza                  |
|   | • se siente muy feliz o emocionado |

Si ocurren estos efectos secundarios comunes, generalmente ocurren inmediatamente después de la administración de SPRAVATO y desaparecen el mismo día.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de SPRAVATO.

Llame al médico para pedir asesoría médica sobre los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios llamando a la FDA al 1-800-FDA-1088.

**Información general sobre SPRAVATO.**

Los medicamentos algunas veces se recetan para fines distintos a los enumerados en una Guía del medicamento. Puede pedir a su proveedor de atención médica o farmacéutico información sobre SPRAVATO que está dirigida a profesionales de la salud.

**¿Cuáles son los componentes de SPRAVATO?**

**Componente activo:** clorhidrato de esketamine

**Componentes inactivos:** ácido cítrico monohidratado, edetato disódico, hidróxido de sodio y agua para inyección

Fabricado para: Janssen Pharmaceuticals, Inc., Titusville, NJ 08560, EE. UU.

Para información de patentes: [www.janssenpatents.com](http://www.janssenpatents.com)

© 2019 Janssen Pharmaceutical Companies

Para obtener más información, visite [www.SPRAVATO.com](http://www.SPRAVATO.com) o llame al 1-800-526-7736.