

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Spravato 28 mg solución para pulverización nasal

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para pulverización nasal.
Solución acuosa, transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

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

Ver sección 5.1 para una descripción de las poblaciones estudiadas.

4.2 Posología y forma de administración

La decisión de prescribir Spravato debe ser tomada por un psiquiatra.

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

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

Valoración antes del tratamiento

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

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

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

Observación después de la administración

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

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

Posología

Trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento

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

Tabla 1: Posología recomendada de Spravato en adultos < 65 años con trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento	
Fase de inducción	Fase de mantenimiento
<p>Semanas 1-4: Dosis inicial del día 1: 56 mg Dosis posteriores: 56 mg u 84 mg dos veces por semana</p>	<p>Semanas 5-8: 56 mg u 84 mg una vez por semana</p> <p>Desde la Semana 9: 56 mg u 84 mg cada 2 semanas o una vez por semana</p>
Se debe evaluar los signos de efectos beneficiosos del tratamiento al final de la fase de inducción para determinar la necesidad de continuar el tratamiento.	La necesidad de continuar el tratamiento se debe reexaminar periódicamente.

Tabla 2: Posología recomendada de Spravato en adultos ≥ 65 años con trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento	
Fase de inducción	Fase de mantenimiento
<p>Semanas 1-4: Dosis inicial del día 1: 28 mg Dosis posteriores: 28 mg, 56 mg u 84 mg dos veces por semana, todos los cambios de dosis se deben hacer en incrementos de 28 mg</p>	<p>Semanas 5-8: 28 mg, 56 mg u 84 mg una vez por semana, todos los cambios de dosis se deben hacer en incrementos de 28 mg</p> <p>Desde la Semana 9: 28 mg, 56 mg u 84 mg cada 2 semanas o una vez por semana, todos los cambios de dosis se deben hacer en incrementos de 28 mg</p>
Se debe evaluar los signos de efectos beneficiosos del tratamiento al final de la fase de inducción para determinar la necesidad de continuar el tratamiento.	La necesidad de continuar el tratamiento se debe reexaminar periódicamente.

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

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

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

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

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

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

Corticosteroide nasal o descongestivo nasal

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

Omisión de sesión(es) de tratamiento

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

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

Poblaciones especiales

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

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

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

Insuficiencia hepática

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

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

Insuficiencia renal

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

Pacientes japoneses y chinos con trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento

Se ha estudiado la eficacia de Spravato en pacientes japoneses y chinos, pero no ha sido establecida (ver sección 5.1).

Población pediátrica

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

Forma de administración

Spravato es para vía nasal únicamente. El pulverizador nasal es un dispositivo de un solo uso que administra un total de 28 mg de esketamina en dos pulverizaciones (una por fosa nasal). Para evitar la

pérdida de medicamento, no se debe preparar (cebar) el dispositivo antes de su uso. Está destinado para la administración por el propio paciente bajo la supervisión de un profesional sanitario, utilizando un dispositivo (para una dosis de 28 mg), dos dispositivos (para una dosis de 56 mg) o tres dispositivos (para una dosis de 84 mg), con un intervalo de 5 minutos de descanso entre el uso de cada dispositivo.

Estornudos después de la administración

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

Uso de la misma fosa nasal durante 2 pulverizaciones consecutivas

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

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

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico

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

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

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

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

Deterioros neuropsiquiátricos y motores

Durante los ensayos clínicos se ha comunicado que Spravato ha causado somnolencia, sedación, síntomas disociativos, alteraciones de la percepción, mareos, vértigo y ansiedad (ver sección 4.8).

Estos efectos pueden alterar la atención, el juicio, el pensamiento, la velocidad de reacción y las habilidades motrices. En cada sesión de tratamiento, se debe vigilar a los pacientes bajo la supervisión de un profesional sanitario para valorar cuándo se considera que el paciente está estable según el criterio clínico (ver sección 4.7).

Depresión respiratoria

Puede producirse depresión respiratoria con dosis altas tras la inyección intravenosa rápida de esketamina o ketamina cuando se utiliza para anestesia. No se observaron casos de depresión respiratoria en los ensayos clínicos con el pulverizador nasal de esketamina (Spravato); se han notificado casos raros de sedación profunda. El uso concomitante de Spravato con depresores del SNC puede aumentar el riesgo de sedación (ver sección 4.5). Se precisa una estrecha vigilancia de la aparición de sedación y depresión respiratoria.

Efecto sobre la presión arterial

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

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

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

Pacientes con enfermedades cardiovasculares o respiratorias clínicamente significativas o inestables

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

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

Abuso de drogas, dependencia, abstinencia

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

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

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

Otras poblaciones en riesgo

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

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

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

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

Insuficiencia hepática grave

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

Se ha notificado hepatotoxicidad con el uso crónico de ketamina, por lo que no se puede descartar la posibilidad de tal efecto debido al uso a largo plazo de Spravato.

Síntomas del tracto urinario

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

La presión arterial se debe controlar estrechamente cuando se utilice Spravato junto con psicoestimulantes (p.ej, anfetaminas, metilfenidato, modafinilo, armodafinilo) u otros medicamentos que puedan aumentar la presión arterial (p.ej, derivados de xantinas, ergometrina, hormonas tiroideas, vasopresina o IMAOs como tranilcipromina, selegilina, fenelzina).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

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

Embarazo

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

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas con esketamina se enumeran en la Tabla 3. Dentro del sistema de clasificación de órganos designado, las reacciones adversas se enumeran bajo secciones de frecuencia, utilizando el siguiente criterio: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 3: Listado de reacciones adversas			
Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa al medicamento		
	Frecuencia		
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos	disociación	ansiedad, estado de ánimo eufórico, estado confusional, desrealización, irritabilidad, alucinaciones incluyendo alucinaciones visuales, agitación, ilusión, crisis de angustia, alteración de la percepción del tiempo	enlentecimiento psicomotor, estrés emocional, disforia
Trastornos del sistema nervioso	mareos, cefalea, somnolencia, disgeusia, hipoestesia	parestesia, sedación, temblor, deterioro mental, letargo, disartria, alteración de la atención	nistagmo, hiperactividad psicomotora
Trastornos oculares		visión borrosa	
Trastornos del oído y del laberinto	vértigo	acúfenos, hiperacusia	
Trastornos cardíacos		taquicardia	
Trastornos vasculares		hipertensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		molestias nasales, irritación de garganta, dolor orofaríngeo, sequedad nasal incluyendo costras nasales, prurito nasal	
Trastornos gastrointestinales	náuseas, vómitos	hipoestesia oral, sequedad de boca	hipersecreción salival
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		hiperhidrosis	sudor frío
Trastornos renales y urinarios		polaquiuria, disuria, urgencia miccional	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		sensación anormal, sensación de embriaguez, astenia, llanto, sensación de cambio de temperatura corporal	alteración de la marcha
Exploraciones complementarias	aumento de la presión arterial		

Descripción de determinadas reacciones adversas

Disociación

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

Sedación/somnolencia

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

Cambios de la presión arterial

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

Deterioro cognitivo y de la memoria

Se han notificado deterioro cognitivo y de la memoria con el uso o abuso de drogas a largo plazo de ketamina. Estos efectos no aumentaban con el tiempo y eran reversibles después de suspender el uso de ketamina. En los ensayos clínicos a largo plazo se evaluó a lo largo del tiempo el efecto del pulverizador nasal de esketamina sobre el funcionamiento cognitivo y el rendimiento se mantuvo estable.

Síntomas del tracto urinario

Se han comunicado casos de cistitis intersticial con el uso diario y prolongado de ketamina a dosis altas. En los ensayos clínicos con esketamina no hubo casos de cistitis intersticial, pero se observó una mayor tasa de síntomas del tracto urinario inferior (polaquiuria, disuria, urgencia miccional, nicturia y cistitis) en los pacientes tratados con esketamina que en los pacientes tratados con placebo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9 Sobredosis

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

Síntomas

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

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

Tratamiento

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

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

Efectos farmacodinámicos

Potencial de abuso

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

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y seguridad del pulverizador nasal de Spravato fue investigada en cinco estudios clínicos de fase 3 en pacientes adultos (de 18 a 86 años) con depresión resistente al tratamiento (DRT) que cumplieran los criterios del DSM-5 de trastorno depresivo mayor y no habían respondido al menos a dos tratamientos con antidepresivos orales (ADs) a una dosis y duración adecuadas en el episodio depresivo mayor actual. Se incluyeron a 1.833 pacientes adultos, de los que 1.601 se expusieron a Spravato.

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

Depresión resistente al tratamiento: estudios a corto plazo

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

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

Tabla 4: Características demográficas basales de TRD3002, TRD3001 y TRD3005 (análisis del total de pacientes)			
	Estudio TRD3002 (N=223)	Estudio TRD3001 (N=342)	Estudio TRD3005 (N=137)
Edad, años			
Mediana (intervalo)	47,0 (19; 64)	47,0 (18; 64)	69,0 (65; 86)
Sexo, n (%)			
Varones	85 (38,1%)	101 (29,5%)	52 (38,0%)
Mujeres	138 (61,9%)	241 (70,5%)	85 (62,0%)
Raza, n (%)			
Blanca	208 (93,3%)	262 (76,6%)	130 (94,9%)
Negra o afroamericanos	11 (4,9%)	19 (5,6%)	--
Antidepresivos orales previos sin respuesta (es decir, antidepresivos que no han tenido éxito)			
Número de antidepresivos específicos, n (%)			
2	136 (61,0%)	167 (48,8%)	68 (49,6%)
3 o más	82 (36,8%)	167 (48,8%)	58 (42,3%)
Medicación antidepresiva oral de nuevo inicio instaurada en la aleatorización, n (%)			
IRSN	152 (68,2%)	196 (57,3%)	61 (44,5%)
ISRS	71 (31,8%)	146 (42,7%)	76 (55,5%)
Retirada del estudio (por cualquier motivo), n/N (%)	30/227 (13,2%)	31/346 (9,0%)	16/138 (11,6%)

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

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

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

Nº de estudio	Grupo de tratamiento[§]	Número de pacientes	Puntuación basal media (DE)	Cambio de la media de MC desde el momento basal al final de la semana 4 (EE)	Diferencia de media MC (IC del 95 %)†
TRD3001	Spravato 56 mg + AD oral	115	37,4 (4,8)	-18,9 (1,3)	-4,3 (-7,8; -0,8) [#]
	Spravato 84 mg + AD oral	114	37,8 (5,6)	-16,2 (1,3)	-1,2 (-4,7; 2,3) [#]
	AD oral + pulverizador nasal de placebo	113	37,5 (6,2)	-14,7 (1,3)	
TRD3002	Spravato (56 mg u 84 mg) + AD oral	114	37,0 (5,7)	-17,7 (1,3)	-3,5 (-6,7; -0,3) [‡]
	AD oral + pulverizador nasal de placebo	109	37,3 (5,7)	-14,3 (1,3)	
TRD3005 (≥ 65 años)	Spravato (28 mg, 56 mg u 84 mg) + AD oral	72	35,5 (5,9)	-10,1 (1,7)	-2,9 (-6,5; 0,6) [#]
	AD oral + pulverizador nasal de placebo	65	34,8 (6,4)	-6,8 (1,7)	

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

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

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

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

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

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

Tasas de respuesta y remisión

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

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

Tabla 6: Tasas de respuesta y remisión en los ensayos clínicos de 4 semanas basadas en los datos de BOCF*							
Nº de estudio	Grupo de tratamiento[§]	Número de pacientes (%)					
		Tasa de respuesta[†]					Tasa de remisión[‡]
		24 horas	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 4
TRD3001	Spravato 56 mg + AD oral	20 (17,4 %)	21 (18,3 %)	29 (25,2 %)	52 (45,2 %)	61 (53,0 %)	40 (34,8 %)
	Spravato 84 mg + AD oral	17 (14,9 %) [#]	16 (14,0 %)	25 (21,9 %)	33 (28,9 %)	52 (45,6 %)	38 (33,3 %)
	AD oral + pulverizador nasal de placebo	8 (7,1 %)	5 (4,4 %)	15 (13,3 %)	25 (22,1 %)	42 (37,2 %)	33 (29,2 %)

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

AD = antidepresivo; ND = no disponible

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

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

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

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

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

Depresión resistente al tratamiento: estudios a largo plazo

Estudio de prevención de recaídas

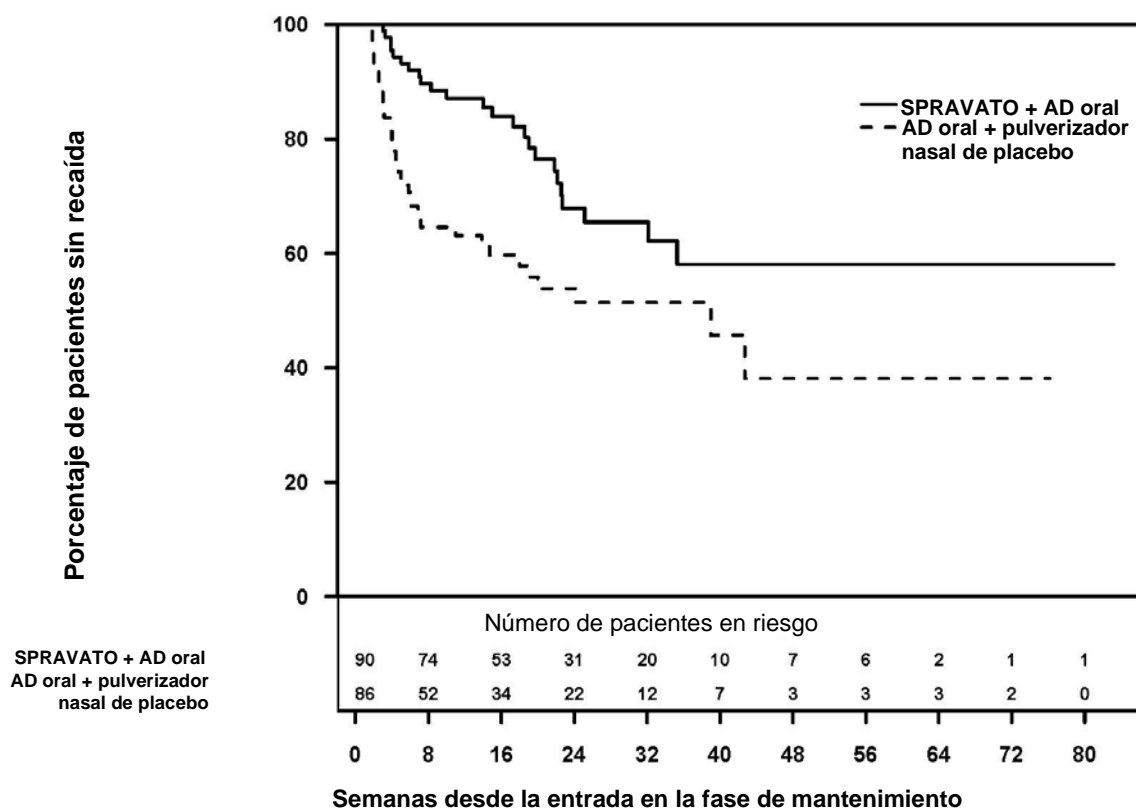
Se demostró el mantenimiento de la eficacia antidepresiva en un ensayo de prevención de recaídas. El estudio SUSTAIN-1 (TRD3003) fue un estudio multicéntrico a largo plazo aleatorizado, doble ciego, con grupos paralelos y con control activo de prevención de recaídas. La variable primaria para valorar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

Remisión estable

Los pacientes en remisión estable que continuaron el tratamiento con Spravato más AD oral mostraron un tiempo estadísticamente significativo mayor hasta la recaída de los síntomas depresivos que los que

recibieron un AD oral de nuevo inicio (IRSN: duloxetina, venlafaxina de liberación prolongada; ISRS: escitalopram, sertralina) más pulverizador nasal de placebo (figura 1). Se definió la recaída como una puntuación total de la MADRS ≥ 22 durante 2 semanas consecutivas o la hospitalización por empeoramiento de la depresión o cualquier otro acontecimiento de importancia clínica indicativo de recaída. La mediana del tiempo hasta la recaída en el grupo con AD oral de nuevo inicio (IRSN: duloxetina, venlafaxina de liberación prolongada; ISRS: escitalopram, sertralina) más pulverizador nasal de placebo fue de 273 días, mientras que en el de Spravato más AD oral no pudo calcularse la mediana, ya que este grupo nunca alcanzó una tasa de recaída del 50 %.

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

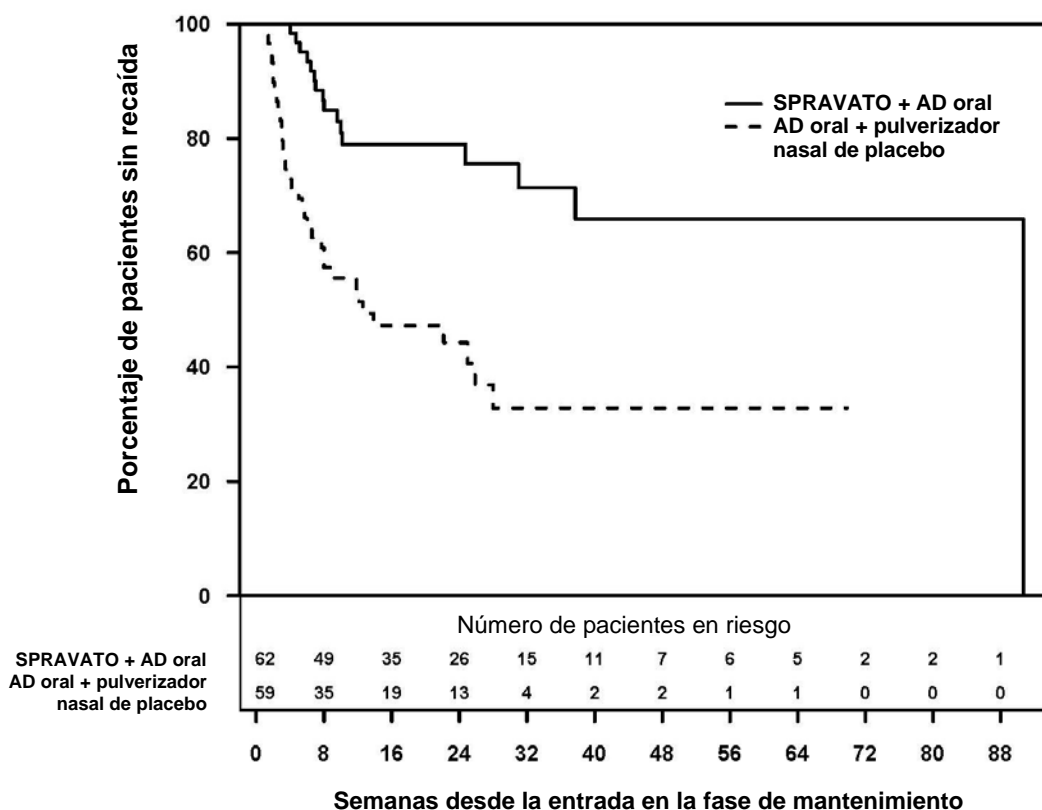


En los pacientes en remisión estable, la tasa de recaída basada en estimaciones de Kaplan-Meier durante el período de seguimiento doble ciego de 12 y 24 semanas fue del 13% y 32% con Spravato y del 37% y 46% con pulverizador nasal de placebo, respectivamente.

Respuesta estable

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

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



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

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

Frecuencia de administración

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

Tabla 7: Frecuencia de administración utilizada la mayor parte del tiempo; fase de mantenimiento (estudio TRD3003)				
	Remisión estable		Respuesta estable	
	Spravato + AD oral (N=90)	AD oral + pulverizador nasal de placebo (N=86)	Spravato + AD oral (N=62)	AD oral + pulverizador nasal de placebo (N=59)
Frecuencia de administración mayoritaria				
Semanal	21 (23,3%)	27 (31,4%)	34 (54,8%)	36 (61,0%)
En semanas alternas	62 (68,9%)	48 (55,8%)	21 (33,9%)	19 (32,2%)
Semanal o en semanas alternas	7 (7,8%)	11 (12,8%)	7 (11,3%)	4 (6,8%)

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

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

En el estudio TRD2005, no se observó diferencia estadísticamente significativa en el cambio de las puntuaciones totales de la MADRS respecto al valor basal al final de la fase de inducción de 4 semanas en ninguna de las dosis de Spravato más AD oral en comparación con AD oral más pulverizador nasal de placebo (Tabla 8).

Tabla 8: Principales resultados de eficacia del cambio en la puntuación total de la MADRS durante 4 semanas en el estudio TRD2005 en pacientes japoneses (MMMR)				
Grupo de tratamiento	Número de pacientes	Puntuación basal media (DE)	Cambio de la media de MC desde el momento basal al final de la semana 4 (EE)	Diferencia de media MC (IC del 90 %)†,#
Spravato 28 mg + AD oral	41	38,4 (6,1)	-15,6 (1,8)	-1,0 -5,77; 3,70
Spravato 56 mg + AD oral	40	37,9 (5,4)	-14,0 (1,9)	0,6 -4,32; 5,47
Spravato 84 mg + AD oral	41	35,9 (5,3)	-15,5 (1,8)	-0,9 -5,66; 3,83
AD oral + pulverizador nasal de placebo	80	37,7 (5,7)	-14,6 (1,3)	

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

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

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

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

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

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

En el estudio TRD3006, no se observó diferencia estadísticamente significativa en el cambio de las puntuaciones totales de la MADRS respecto al valor basal al final de la fase de inducción de 4 semanas en Spravato más AD oral en comparación con AD oral más pulverizador nasal de placebo (Tabla 9).

Tabla 9: Principales resultados de eficacia del cambio en la puntuación total de la MADRS durante 4 semanas en el estudio TRD3006 (MMMR)				
Grupo de tratamiento	Número de pacientes[#]	Puntuación basal media (DE)	Cambio de la media de MC desde el momento basal al final de la semana 4 (EE)	Diferencia de media MC (IC del 95%)[†]
Todos los pacientes				
Spravato (56 mg u 84 mg) + AD oral	124	36,5 (5,21)	-11,7 (1,09)	-2,0 -4,64; 0,55
AD oral + pulverizador nasal de placebo	126	35,9 (4,50)	-9,7 (1,09)	
Población china				
Spravato (56 mg u 84 mg) + AD oral	110	36,2 (5,02)	-8,8 (0,95)	-0,7 -3,35; 1,94
AD oral + pulverizador nasal de placebo	112	35,9 (4,49)	-8,1 (0,95)	

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

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

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

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

Spravato fue investigado en dos estudios idénticos de fase 3 a corto plazo (4 semanas), aleatorizados, doble ciego, multicéntricos y controlados con placebo, Aspire I (SUI3001) y Aspire II (SUI3002) en pacientes adultos con trastorno depresivo mayor de moderado a grave (puntuación total de la MADRS > 28) que tenían respuesta afirmativa a preguntas MINI B3 (“¿Pensamiento [incluso momentáneamente] de dañarse o de herirse o de lesionarse a uno mismo: con al menos alguna intencionalidad o conciencia de que como resultado puede llegar a morir; o pensamiento de suicidio [es decir, de suicidarse]?”) y B10 (“¿Intencionalidad de actuar bajo pensamientos de suicidarse en las últimas 24 horas?”). En estos estudios, los pacientes recibieron tratamiento con el pulverizador nasal de Spravato 84 mg o de placebo dos veces a la semana durante 4 semanas. Todos los pacientes recibieron el tratamiento de referencia integral (TR), incluyendo una hospitalización inicial y una terapia con un antidepresivo (AD) oral recién iniciado u optimizado (AD en monoterapia o AD más potenciación) según el criterio del investigador. En la opinión del clínico, la hospitalización

psiquiátrica aguda estaba clínicamente justificada debido al riesgo inmediato de suicidio del sujeto. Después de la primera dosis, se permitía la reducción de la dosis una única vez a Spravato 56 mg en los pacientes que no podían tolerar la dosis de 84 mg.

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

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

En SUI3001 y SUI3002, Spravato más el TR demostró una superioridad estadística en el criterio principal de valoración de la eficacia en comparación con el pulverizador nasal de placebo más el TR (ver Tabla 10).

Tabla 10: Principales resultados de eficacia del cambio respecto al valor basal en la puntuación total de la MADRS a las 24 horas después de la primera dosis (estudios SUI3001 y SUI3002) (ANCOVA BOCF*)					
Estudio N°	Grupo de tratamiento‡	Número de pacientes	Puntuación media basal (DE)	Cambio de la media de MC desde el momento basal hasta 24 horas después de la primera dosis (EE)	Diferencia de media de MC (IC del 95%)§
Estudio 1 (SUI3001)	Spravato 84 mg + TR	112	41,2 (5,87)	-15,7 (1,05)	-3,7 (-6,41; -0,92) [¶] P=0,006
	Pulverizador nasal de placebo + TR	112	41,0 (6,29)	-12,1 (1,03)	–
Estudio 2 (SUI3002)	Spravato 84 mg + TR	114	39,5 (5,19)	-15,9 (1,02)	-3,9 (-6,65; -1,12) [¶] P=0,006
	Pulverizador nasal de placebo + TR	113	39,9 (5,76)	-12,0 (1,06)	–
Estudios 1 y 2 agrupados	Spravato 84 mg + TR	226	40,3 (5,60)	-15,8 (0,73)	-3,8 (-5,69; -1,82)
	Pulverizador nasal de placebo + TR	225	40,4 (6,04)	-12,1 (0,73)	–

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

TR = tratamiento de referencia

* Análisis ANCOVA con imputación de la observación basal realizada: En SUI3001, 2 sujetos (1 sujeto en cada grupo) no tuvieron la puntuación total de la MADRS el día 2 (24 horas después de la primera dosis) y, en SUI3002, 6 sujetos (4 en el grupo de esketamina y 2 en el del placebo) no tuvieron la puntuación total de la MADRS el día 2 (24 horas después de la primera dosis). Para estos sujetos, se asume que el

grado de depresión vuelve al valor basal (es decir, el grado de depresión es el mismo que al inicio del tratamiento) y las puntuaciones totales de la MADRS con respecto al valor basal se imputaron para el análisis.

‡ Administración nasal de esketamina o placebo

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

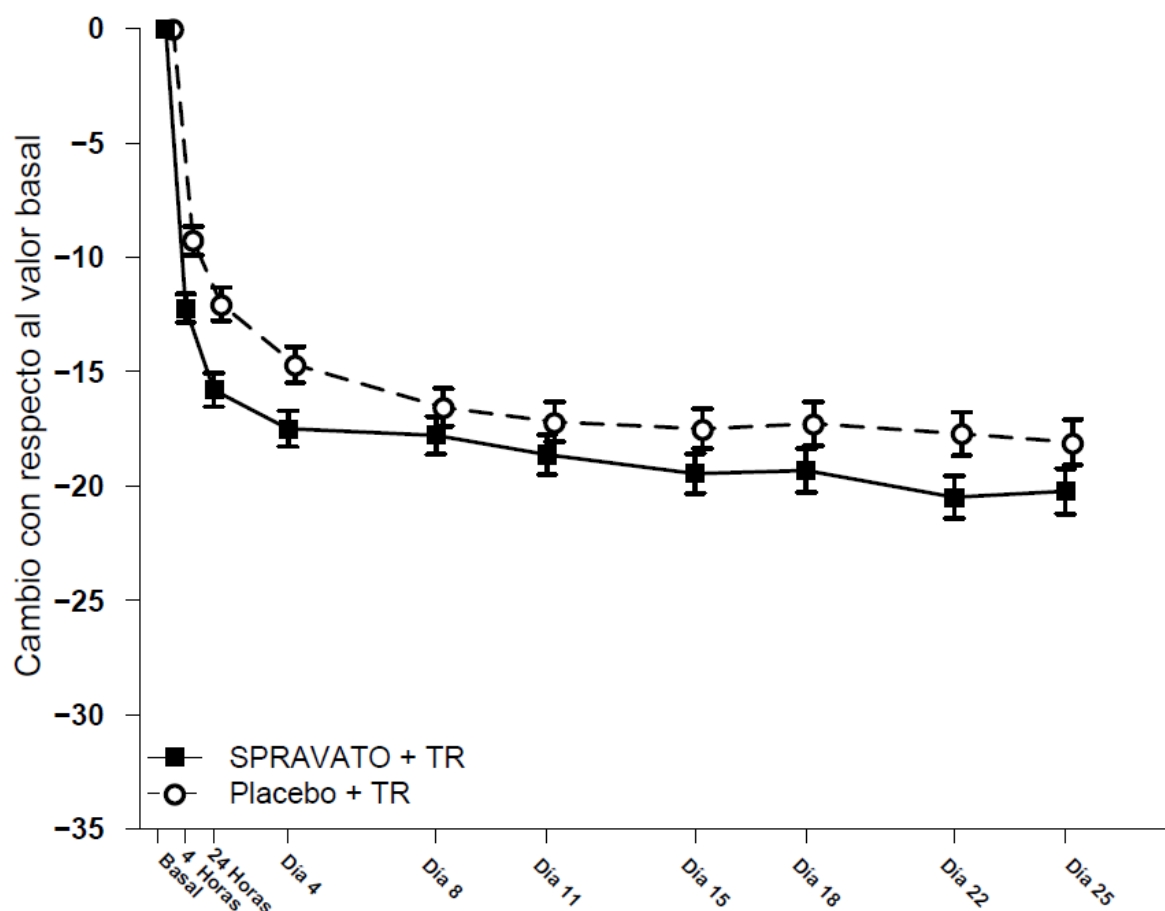
¶ Grupos de tratamiento que fueron estadísticamente significativos superiores al pulverizador nasal de placebo + TR.

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

Evolución de la respuesta al tratamiento

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

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



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

Tasas de remisión

En los estudios de fase 3, el porcentaje de pacientes que alcanzaron la remisión (puntuación total de la MADRS ≤ 12 en cualquier momento durante el estudio) fue mayor en el grupo de Spravato + TR que en el grupo de placebo + TR en todos los puntos temporales durante la fase de tratamiento doble ciego de 4 semanas (Tabla 11).

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

TR = tratamiento de referencia

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

Efectos en la suicidabilidad

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

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

Población pediátrica

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

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

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

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

Distribución

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

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

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

Biotransformación

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

Eliminación

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

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

Linealidad/no linealidad

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

Interacciones

Efectos de otros medicamentos en esketamina

Inhibidores de las enzimas hepáticas

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

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

Inductores de enzimas hepáticas

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

Otros productos intranasales

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

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

Efectos de esketamina en otros medicamentos

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

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

Poblaciones especiales

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

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

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

Insuficiencia renal

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

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

Insuficiencia hepática

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

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

Raza

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

Sexo y peso corporal

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

Rinitis alérgica

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

Genotoxicidad

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

Toxicidad para la reproducción

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

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

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

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

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

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

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

Fecha de la primera autorización: 18 Diciembre 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

08/2022

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