

Spravato[®]
(esketamina)
pulverizador nasal



ROMPE el/ SILENCIO

MÁS oportunidades para MÁS pacientes

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.¹
IRSN: Inhibidor de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina; ISRS: Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina.

Johnson & Johnson

Respuesta inadecuada al tratamiento



Aproximadamente... **1 de cada 2** pacientes con TDM presenta una respuesta inadecuada a dos o más estrategias de tratamiento²

Respuestas parciales

▶ **Un 60% de pacientes** con respuesta inadecuada a 2 antidepresivos **no tienen un cambio de tratamiento en 12 meses**³

▶ Los respondedores parciales tienen **2.35x más probabilidades de recaer**⁴

Momentos en los que podemos reconsiderar el tratamiento de los pacientes con depresión

▶ Estancado sin evolución favorable

Aproximadamente, el **50%** de los pacientes con TDM **no alcanzan una respuesta adecuada** al tratamiento antidepresivo⁵

▶ Sintomático pese a ajustes de tratamiento

Alrededor del **57%** de los pacientes en remisión tienen dos o más **síntomas residuales**⁷

▶ Tolerabilidad limita opciones terapéuticas

El **20,4%** de los pacientes presentó **falta de adherencia** debido al temor a sufrir posibles efectos adversos⁶

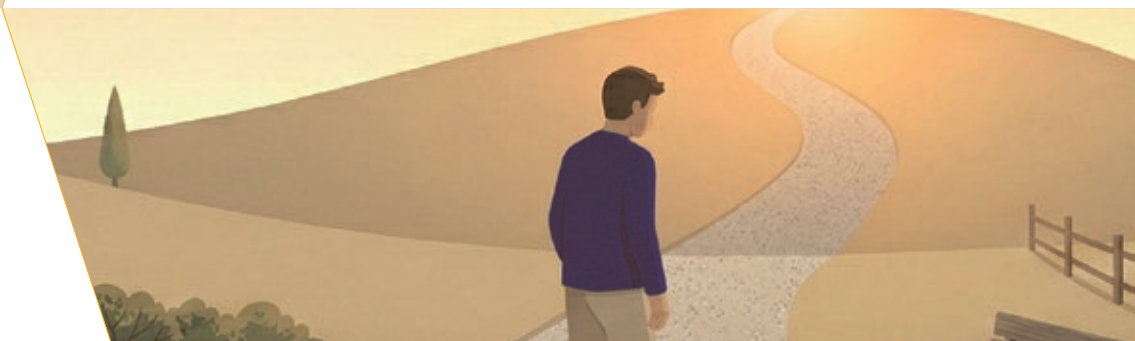
▶ Frustrados con el tratamiento

El **35,5%** de los pacientes **frustrados** con su tratamiento considera pedir a su médico **alternativas terapéuticas**⁵



▶ **¿Tienes pacientes que no alcanzan una respuesta clínicamente satisfactoria, pese a que el plan sea correcto?**

▶ **¿Tienes pacientes que no han llegado a una respuesta completa o a la remisión?**



▶ Pese a que hayan mejorado en algunos síntomas, **¿han recuperado su nivel funcional previo (laboral, social o familiar)?**



▶ **¿Se han realizado cambios para mejorar la tolerabilidad que no han modificado la trayectoria clínica del paciente?**



▶ **¿Tienes la sensación de que "algo no acaba de estar bien" y que ya no es suficiente con ajustes terapéuticos?**



Estudio prospectivo, multicéntrico y observacional en práctica clínica real, con seguimiento de hasta 12 meses en pacientes europeos con depresión resistente al tratamiento, iniciando un nuevo tratamiento según rutina clínica.³
Estudio prospectivo en 215 pacientes tratados con fluoxetina 20mg/día durante 8 semanas donde se evaluó la presencia de síntomas residuales mediante SCIP-P en los 108 pacientes que alcanzaron la remisión clínica: 19 (17.6%) de los pacientes estaban libres de SRD, 28 (25.9%) tenía un síntoma, 25 (23.2%) tenía dos síntomas, 20 (18.5%) tenía tres síntomas, 11 (10.2%) tenía cuatro síntomas, 2 (1.9%) tenía cinco síntomas y 3 (2.8%) tenía seis síntomas.⁷ Estudio prospectivo longitudinal, con seguimiento naturalístico de hasta 12 años en 431 pacientes tras su primer episodio depresivo mayor, comparando recuperación asintomática vs. con síntomas residuales.⁴
Estudio transversal basado en datos de la National Health and Wellness Survey (NHWS), una encuesta online autoadministrada. Se incluyeron adultos (>18 años) que tomaban en EE. UU. (2019) y en cinco países europeos (Francia, Alemania, Italia, España y Reino Unido) en 2020 antidepresivos diariamente. La adherencia se evaluó con la Medication Adherence Reasons Scale (MAR-Scale), que recoge 19 motivos de no adherencia y 1 ítem global sobre días de adherencia en la última semana. Se consideró no adherencia si se marcaba al menos un motivo. La gravedad de la depresión se midió con el PHQ-9.⁵
PHQ-9: Cuestionario autoinformado de 9 preguntas (por sus siglas en inglés); SCIP-P: Entrevista clínica estructurada para los trastornos del eje I del DSM-IV (por sus siglas en inglés); SRD: Síntomas Residuales; TDM: Trastorno Depresivo Mayor.

Estrategias antidepresivas tradicionales



8 de cada 10 pacientes no alcanza la remisión tras una 3ª estrategia⁸

Tasa de recaídas ▶ **70%** Pacientes con DRT (6 meses)⁹

Hasta 10 veces más riesgo de suicidio en pacientes con DRT vs. pacientes sin DRT¹⁰

Impacto en los pacientes



Atrofia neuronal progresiva:
Influye duración del episodio
+ Tiempo de tratamiento¹¹



Asociación directa:
Más tiempo de tratamiento inadecuado
⇒ Menor tasa de remisión¹²



Mecanismos neuroprogresivos asociados con:¹²

- Mayor carga neurobiológica
- ↑ Riesgo de recaída

Spravato® primer y único¹³ psicoplastógeno comercializado para la depresión resistente al tratamiento^{14*}

2,6x más posibilidades de alcanzar la remisión funcional en 6 meses frente a los tratamientos de práctica clínica real¹⁵



➔ **96,5% de pacientes libres de recaídas⁹**

Tasa anual de pacientes libres de recaída. Evaluación a lo largo de 5 años en más de 50.000 pacientes.

Estudio abierto y aleatorizado que examinó la eficacia de hasta cuatro terapias antidepresivas optimizadas y cada vez más agresivas en adultos deprimidos. Los pacientes que no obtuvieron un alivio adecuado en su ensayo de nivel 1 con citalopram, pudieron recibir hasta tres ensayos de tratamiento adicionales en los niveles 2-4.⁸ Estudio de cohortes retrospectivo que se llevó a cabo en septiembre de 2024 utilizando datos de la red de investigación de salud global TriNetX, con una ventana de tiempo de 5 años desde la primera administración de esketamina, en una muestra de n= 55.480 pacientes. Los datos de TriNetX se obtienen de entornos clínicos del mundo real y utilizan registros médicos electrónicos de más de 90 centros de atención médica en 20 países. Los adultos con DRT que fueron tratados con esketamina combinada con un ISRS o un IRSN eran elegibles para la inclusión.⁹ Revisión sistemática y meta-análisis que examinó la incidencia de conductas suicidas en adultos con DRT mediante una búsqueda bibliográfica sistemática en PubMed que seleccionó estudios originales con seguimientos de al menos tres meses.¹⁰ Un comité científico compuesto por diez psiquiatras expertos en DRT y con práctica clínica en España, revisó las publicaciones científicas y elaboró declaraciones para alcanzar un consenso sobre las definiciones y los aspectos teóricos de la DRT. El comité científico debatió las declaraciones en tres reuniones en línea para alcanzar el consenso. A partir de estos resultados se definieron los puntos clave.¹¹ DRT: Depresión Resistente al Tratamiento; IRSN: Inhibidor de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina; ISRS: Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina.

* 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.¹ Estudio de cohortes retrospectivo que se lleva a cabo en septiembre de 2024 utilizando datos de la red de investigación de salud global TriNetX, con una ventana de tiempo de 5 años desde la primera administración de esketamina, en una muestra de n= 55.480 pacientes. Los datos de TriNetX se obtienen de entornos clínicos del mundo real y utilizan registros médicos electrónicos de más de 90 centros de atención médica en 20 países. Los adultos con DRT que fueron tratados con esketamina combinada con un ISRS o un IRSN eran elegibles para la inclusión.² Estudio ICEBERG: ensayo clínico que comparó indirectamente los datos del SUSTAIN-2, un estudio a largo plazo y abierto de SPRAVATO® + ISRS/IRSN y el estudio observacional de Cohorte Observacional Europeo para el Trastorno Depresivo Resistente al Tratamiento (EOTC). Se compararon los datos entre pacientes que recibieron SPRAVATO® (SUSTAIN-2) y aquellos del EOTC tratados con estrategias de tratamiento de polifarmacia, ya sea combinación o potenciación. Los análisis se ajustaron para posibles factores de confusión, utilizando estimaciones del efecto promedio del tratamiento entre los tratados. Se realizaron análisis de umbral para evaluar el impacto potencial de los factores de confusión no medidos en la solidez de los análisis donde se encontró que SPRAVATO® era significativamente superior. En el mes 6, la probabilidad de remisión funcional en los pacientes tratados con SPRAVATO® de SUSTAIN-2 (n=512) fue del 25,6% (IC del 95%: 21,8-29,4), mientras que la probabilidad ajustada para los pacientes con RWT del EOTC (n=184) fue del 11,5% (IC del 95%: 6,9-16,1); riesgo relativo: 2,226 [IC del 95%: 1,451-3,416]; p=0,0003.³ DRT: Depresión Resistente al Tratamiento; IC: Intervalo de Confianza; IRSN: Inhibidor de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina; ISRS: Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina; RWT: Real World Treatment.

Spravato[®]
(esketamina)
pulverizador nasal



ROMPE el SILENCIO

MÁS oportunidades para MÁS pacientes

3 años en España
ayudando a tus pacientes
con depresión^{16,17*}

*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.¹

1. Ficha Técnica de SPRAVATO[®]; 2. McIntyre S, *et al.* Treatment-resistant depression: definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions. *World Psychiatry* 2023;22:394–412; 3. Heerlein K, *et al.* Real-world evidence from a European cohort study of patients with treatment resistant depression: Treatment patterns and clinical outcomes. *J Affect Disord.* 2021;290:334-344; 4. Judd LL, *et al.* Does Incomplete Recovery From First Lifetime Major Depressive Episode Herald a Chronic Course of Illness?. *Am J Psychiatry* 2000;157(9):1501-4; 5. Mago R, *et al.* Understanding the emotions of patients with inadequate response to antidepressant treatments: results of an international online survey in patients with major depressive disorder. *BMC Psychiatry* 2018;18(1):33; 6. Unni E, *et al.* Reasons for non-adherence with antidepressants using the Medication Adherence Reasons Scale in five European countries and United States. *Journal of Affective Disorders.* 2024; 7. Nierenberg AA, *et al.* Residual symptoms in depressed patients who respond acutely to fluoxetine. *J Clin Psychiatry.* 1999;60(4):221-5; 8. Pigott HE, *et al.* What are the treatment remission, response and extent of improvement rates after up to four trials of antidepressant therapies in real-world depressed patients? A reanalysis of the STAR*D study's patient-level data with fidelity to the original research protocol. *BMJ Open* 2023; 9. Del Casale A, *et al.* Esketamine Combined With SSRI or SNRI for Treatment-Resistant Depression. *JAMA Psychiatry.* 2025; 10. Bergfeld I, *et al.* Treatment-resistant depression and suicidality. *J Affect Disord.* 2018 Aug 1;235:362-367; 11. Duman RS, *et al.* Synaptic Dysfunction in Depression: Potential Therapeutic Targets. *Science.* 2012 October 5; 338(6103): 68–72; 12. Mora F, *et al.* Treatment-resistant depression and intranasal esketamine: Spanish consensus on theoretical aspects. *Front. Psychiatry.* 2025. 16:1623659; 13. González-Pinto A. Esketamina intranasal: un nuevo abordaje para el tratamiento de la depresión resistente. *Psiquiatr.* 2020;27(1):9-15; 14. Vargas M, *et al.* Psychedelics and Other Psychoplastogens for Treating Mental Illness. *Front. Psychiatry* 2021; 15. Oliveira-Maia AJ, *et al.* Estimating the benefit of esketamine nasal spray versus real-world treatment on patient reported functional remission: results from the ICEBERG study. *Frontiers in Psychiatry* vol 15;2024; 16. Ministerio de Sanidad. (2022). Informe de Posicionamiento Terapéutico de esketamina (Spravato[®]) en trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento (IPT, 17/2022 V2). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT_17-2022-Spravato.pdf Último acceso: Marzo 2026; 17. Ministerio de Sanidad. BIFIMED: Buscador de la información sobre la situación de financiación de los medicamentos – SPRAVATO 28 mg solución para pulverización nasal. Código Nacional: 727901. Nomenclátor DICIEMBRE 2025. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do?metodo=verDetalle&cn=727901> Último acceso: Marzo 2026.

IRSN: Inhibidor de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina; ISRS: Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina.

CP-570217 - Marzo 2026 - Janssen-Cilag, S.A.

Ficha técnica disponible.

Johnson & Johnson

1. NOMBRE DEL COMPLEMENTO: Spravato 28 mg solución para pulverización nasal. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada pulverización nasal contiene (dilatada) de esketamina correspondiente a 20 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 ISRS, 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 o 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. Psicología y forma de administración:** La decisión de prescribir este medicamento debe ser tomada por un psiquiatra. Está diseñado para su administración por el propio paciente bajo la supervisión directa de un profesional sanitario. Una sesión de tratamiento consiste en la administración nasal y un periodo de observación tras la administración. Tanto la administración como la observación posterior a la administración se deben realizar en un entorno clínico adecuado. **Valorción antes de la administración:** Antes de la administración de Spravato se debe determinar la presión arterial. Si la presión arterial basal es elevada, deben suspenderse los riesgos de aumento de cada plazo de la presión arterial y el beneficio del tratamiento (ver sección 4.4). No se debe administrar el medicamento si el aumento de la presión arterial o de la presión intracraneal supera un riesgo grave (ver sección 4.3). Los pacientes con enfermedades cardiovasculares o respiratorias crónicas significativas o inestables pueden presentar precauciones adicionales. En estos pacientes, el medicamento se debe administrar en un entorno en el que se disponga de un equipo de reanimación adecuado y de profesionales sanitarios con formación en reanimación cardiopulmonar (ver sección 4.4). **Usación 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, excitación 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). **Psicología:** Trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento. La dosis recomendada para el trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento se muestra en la Tabla 1 y Tabla 2 (adultos ≥ 65 años). Se recomienda mantener en la fase de mantenimiento de la dosis que reduce el paciente al final de la fase de inducción. Se deben hacer ajustes de dosis basados en la eficacia y la tolerabilidad de la dosis previa. Durante la fase de mantenimiento, la dosis se debe individualizar o la frecuencia más baja para mantener la remisión/respuesta.

Fase de inducción	Fase de mantenimiento
Semanas 1-4: Dosis inicial del día 1: 56 mg Dosis posteriores: 56 mg o 84 mg dos veces por semana	Semanas 5-8: 56 mg o 84 mg una vez por semana Desde la Semana 9: 56 mg o 84 mg cada 2 semanas o una vez por semana

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. Si es necesario, se debe reexaminar periódicamente.

Fase de inducción	Fase de mantenimiento
Semanas 1-4: Dosis inicial del día 1: 28 mg Dosis posteriores: 28 mg, 56 mg o 84 mg dos veces por semana, todos los cambios de dosis se deben hacer en incrementos de 28 mg	Semanas 5-8: 28 mg, 56 mg o 84 mg una vez por semana, todos los cambios de dosis se deben hacer en incrementos de 28 mg Desde la Semana 9: 28 mg, 56 mg o 84 mg cada 2 semanas o una vez por semana, todos los cambios de dosis se deben hacer en incrementos de 28 mg

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. Si es necesario, se debe reexaminar periódicamente.

Una vez que mejoren los síntomas depresivos, se recomienda tratamiento durante al menos 6 meses. **Tratamiento agudo o corto plazo de una emergencia psiquiátrica debida a trastorno depresivo mayor.** La dosis recomendada en pacientes adultos (< 65 años) es de 84 mg dos veces a la semana durante 4 semanas. La reducción de la dosis a 56 mg se debe hacer en función de la tolerabilidad. Después de 4 semanas de tratamiento con Spravato, la terapia antidepresiva (AD) oral se debe continuar, según el criterio clínico. En estos pacientes, el tratamiento con Spravato debe formar parte del plan integral de atención clínica. **Recomendaciones sobre la ingesta de alimentos y líquidos antes de la administración:** Dado que algunos pacientes pueden sufrir náuseas y vómitos tras la administración de este medicamento, se debe aconsejar a los pacientes que no coman durante al menos 2 horas antes de la administración y que no beban líquidos durante los 30 minutos antes de la administración (ver sección 4.8). **Contraindicaciones:** Este medicamento no se debe utilizar en pacientes que necesitan un catetértesis nasal o desconvulsivo nasal en un día de administración se debe aconsejar que no se apliquen estos medicamentos en la hora previa a la administración. **Omisión de sesión(es) de tratamiento:** Los pacientes que han omitido sesión(es) de tratamiento durante las primeras 4 semanas de tratamiento, deben continuar con su pauta psicología usual. En los pacientes con trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento que omitieron sesión(es) de la pauta psicología durante la fase de mantenimiento y presentan un empeoramiento de sus síntomas depresivos, según criterio clínico, se considerará volver a la pauta psicología usual (ver tablas 1 y 2). **Relaciones especiales:** **Pacientes de edad avanzada (> 65 años):** 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 o 84 mg en función de la eficacia y la tolerabilidad. Spravato no ha sido evaluado en pacientes de edad avanzada como tratamiento agudo o corto plazo de una emergencia psiquiátrica debido a trastorno depresivo mayor. **Influencia hepática:** No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve (dosis A de Child-Pugh) o moderada (dosis 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 evaluado en pacientes con insuficiencia hepática grave (dosis C de Child-Pugh). No se recomienda su uso en esta población (ver secciones 4.4 y 5.2). **Influencia renal:** No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal de leve a grave. No se estudia en pacientes en diálisis. **Polifarmacia:** No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Spravato en pacientes pediátricos de 17 o menos años de edad. No hay un uso relevante de Spravato en niños menores de 7 años. **Forma de administración:** Este medicamento es para uso nasal únicamente. El pulverizador nasal es un dispositivo de un solo uso que administra un total de 28 mg de esketamina en seis pulverizaciones (una por cada dosis). Para evitar la pérdida de medicamento, se debe preparar (abrir) el dispositivo antes de su uso. Está diseñado 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. **Estudios 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 dosis nasal durante 2 pulverizaciones consecutivas:** En caso de administración en el mismo sitio nasal, no se debe utilizar un dispositivo de sustitución. La suspensión del tratamiento no exige una reducción gradual; según los datos de los ensayos clínicos, el riesgo de síntomas de abstinencia es bajo. **4.3. Contraindicaciones:** **Hipersensibilidad al principio activo, ketamina, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.** **Pacientes en quienes el aumento de la presión arterial o de la presión intracraneal supera un riesgo grave (ver sección 4.4).** **Pacientes con vómitos/países anormales (incluido el vómito intracraneal, náuseas, tórnicos o de otro tipo) o de otros períodos.** **Pacientes con antecedentes de hemorragia intracraneal.** **Episodio de convulsión reciente (en los 5 meses previos), incluido el infarto de miocardio (MI) (4.4).** **Advertencias y precauciones especiales de empleo:** **Síntomas/presentaciones sintomáticas o empeoramiento clínico.** La eficacia de esketamina en la prevención del suicidio o en la reducción del comportamiento suicida no ha sido demostrada (ver sección 5.1). El uso de esketamina no impide la necesidad de hospitalización si está clínicamente justificada, incluso si los síntomas mejoran una mejoría después de una dosis inicial de esketamina. El tratamiento debe ir acompañado de una estrecha supervisión de los pacientes y en particular en aquellos con alto riesgo, especialmente al principio del tratamiento y después de un cambio de dosis. Se debe advertir a los pacientes (y a sus cuidadores) de la necesidad de vigilar cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o pensamientos suicidas y cambios inusuales en el comportamiento, y de buscar asesoramiento médico de inmediato si estos síntomas se presentan. La presencia de estos síntomas puede ser un signo de empeoramiento de los síntomas, autolesiones o suicidio (episodios relacionados con suicidio). Este efecto puede ser grave y puede ser una remisión significativa, por lo que se debe vigilar estrechamente a los pacientes. La agitación clínica puede indicar que el riesgo de suicidio puede aumentar en los primeros días de la recuperación. Se sabe que los pacientes con antecedentes de episodios relacionados con suicidio o los que muestran un comportamiento 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. **Debilitamiento neuropsiquiátrico y mareos:** Durante los ensayos clínicos se ha comunicado que esketamina ha causado somnolencia, sedación, síntomas disociativos, alteraciones de la percepción, mareos, vértigo y ansiedad (ver sección 4.8). Estos efectos pueden alterar la atención, el juicio, el sentimiento, la velocidad de reacción y las habilidades motrices. En caso de sesión de tratamiento, se debe vigilar a los pacientes bajo la supervisión de un profesional sanitario no valorado cuando se considere que el paciente está estable según el criterio clínico (ver sección 4.7). **Insuficiencia respiratoria:** Puede producirse insuficiencia respiratoria con dosis altas tras la inyección intravenosa aguda de esketamina cuando se utiliza por vía intravenosa. Se han notificado casos raros de sedación profunda. El uso concomitante de esketamina con depresores del SNC puede aumentar el riesgo de sedación (ver sección 4.5). Durante el uso concomitante, se han observado casos raros de depresión respiratoria. La mayoría de estos casos se han notificado con el uso en combinación con depresores del SNC y/o en pacientes con comorbilidades como obesidad, ansiedad, enfermedades cardiovasculares o respiratorias. Estos episodios fueron de naturaleza transitoria y se resolvieron después de estimulación verbal/haciendo un suero suplementario. Se precisa una estrecha vigilancia de la aparición de sedación y depresión respiratoria. **Efectos sobre la presión arterial:** Esketamina puede causar aumentos transitorios de la presión arterial sistólica y/o diastólica que alcanzan su máximo alrededor de 40 minutos después de la administración del medicamento y duran aproximadamente 1-2 horas (ver sección 4.8). Se puede producir un aumento considerable de la presión arterial después de cualquier sesión de tratamiento. Esketamina está contraindicada en pacientes en quienes un aumento de la presión arterial o de la presión intracraneal supera un riesgo grave (ver sección 4.3). Antes de prescribir esketamina, hay que valorar cuidadosamente a los pacientes con otros medicamentos cardiovasculares y neurológicos para determinar si los beneficios potenciales de esketamina superan sus riesgos. En los pacientes que presión arterial antes de administrar la dosis se considere elevada (como orientación general) $> 140/90$ mmHg en los pacientes de edad < 65 años y $> 150/90$ mmHg en los pacientes de edad ≥ 65 años, se agrupó aquellos pacientes de alto y/o tratamientos farmacológicos para reducir la presión arterial antes de iniciar el tratamiento con esketamina. Si la presión arterial está elevada antes de la administración de esketamina, habrá que tener en cuenta el balance beneficio y riesgo en cada paciente para tomar la decisión de retrasar el tratamiento con esketamina. La presión arterial debe ser supervisada después de la administración de la dosis. Se debe medir la presión arterial antes de unos 40 minutos después de la dosis y posteriormente cuando esté clínicamente justificado hasta que desaparezcan los síntomas. Si la presión arterial se mantiene elevada durante un periodo prolongado de tiempo, hay que solicitar cambios tanto al apoyo de médicos con experiencia en el control de la presión arterial. Los pacientes que sufren los síntomas de una crisis hipertensiva deben ser remitidos inmediatamente para recibir asistencia urgente. **Pacientes con enfermedades cardiovasculares o respiratorias crónicas significativas o inestables:** El tratamiento con esketamina en pacientes con enfermedades cardiovasculares o respiratorias crónicas significativas o inestables solo se debe iniciar si el beneficio se espera que supere el riesgo. En estos pacientes, esketamina se debe administrar en un entorno en el que se disponga de un equipo de reanimación adecuado y de profesionales sanitarios con formación en reanimación cardiopulmonar. Entre los antecedentes de interés para la administración de Spravato, se debe considerar: **Insuficiencia pulmonar significante, incluida la EPOC.** **Aguja del suelo con obesidad mórbida (IMC ≥ 35).** **Pacientes con tórnicos o de otro tipo o taquicardias no controladas que causan inestabilidad hemodinámica.** **Pacientes con antecedentes de MI.** **Estos pacientes deben estar clínicamente estables y sus síntomas cardiovasculares antes de la administración.** **Cardiografía y/o insuficiencia cardiaca hemodinámica significante (Clase III-IV de la NYHA) y/o mal de Parkison.** **Dependencia, abstinencia.** Las personas con antecedentes de abuso de drogas o dependencia pueden sufrir con un mayor riesgo de náuseas y vómitos de esketamina. Antes de prescribir esketamina, se debe evaluar el riesgo de abuso o mal uso de los productos, y en los pacientes que reciben 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 debe vigilar la necesidad de dependencia y tolerancia con el uso prolongado de tratamiento. En personas dependientes de la ketamina, se han notificado síntomas de abstinencia de deseo compulsivo de droga, ansiedad, fatiga, somnolencia y paji-

tos de ansiedad o un efecto de ketamina. La ketamina, la mezcla racémica de arketamina y esketamina, es un medicamento para el que se ha notificado una interacción elusiva. El potencial de abuso, mal uso y uso ilícito de esketamina se minimiza porque la administración se realiza bajo la supervisión directa de un profesional sanitario. Spravato contiene esketamina y puede ser objeto de abuso y uso ilícito. **Otros productos en riesgo:** Spravato se debe utilizar con precaución en pacientes con los siguientes medicamentos. Se debe valorar cuidadosamente a estos pacientes antes de prescribir Spravato, e iniciar el tratamiento solo si el beneficio supera el riesgo. **Presencia o antecedentes de psicosis:** Presencia o antecedentes de manía o trastorno bipolar; **hiperfrotidismo que no ha sido suficientemente tratado;** **Antecedentes de lesión cerebral, encefalopatía hepática, lesión intracerebral con devianciones verticales o cualquier otra condición asociada con aumento de la presión intracraneal.** **Pacientes de edad avanzada (> 65 años):** Los pacientes de edad avanzada tratados con Spravato pueden tener un mayor riesgo de caídas y/o de vómitos, por lo que los efectos posteriores deben ser vigilados cuidadosamente. **Insuficiencia hepática grave:** Debido al aumento progresivo de la exposición y a la falta de experiencia clínica, no se recomienda el uso de Spravato en pacientes con insuficiencia hepática grave de clase C de Child-Pugh (gme). Se ha notificado hepatotoxicidad con el uso crónico de ketamina, por lo que no se puede descartar la posibilidad de tal efecto debido al uso a largo plazo de Spravato. No se observó evidencia de hepatotoxicidad en un ensayo clínico a largo plazo con pacientes tratados con una exposición de una duración total media de 42,9 meses (hasta 79 meses). **Síntomas del tracto urinario:** Se han notificado síntomas vesicales y del tracto urinario con el uso de Spravato (ver sección 4.8). Se recomienda vigilar los síntomas del tracto urinario y vesicales durante el curso del tratamiento y consultar a un profesional sanitario adecuado cuando los síntomas persistan. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otros formas de interacción:** El uso concomitante de Spravato con depresores del SNC (p.ej., benzodiazepínicos, opioides, alcohol) puede aumentar la sedación, que puede ocasionar debilidad estecheamiento. La presión arterial se debe controlar estrictamente cuando se utiliza Spravato junto con psicofármacos (p.ej., antelminticos, metilfenidato, modafinilo, amfetaminas) o otros medicamentos que pueden aumentar la presión arterial (p.ej., derivatos de amíngos, ergonomas, hormonas tiroideas, vasopresinas o IMAOs como trancoprolol, selegilina, fenilmetil). **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 sus datos 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 potencial riesgo de su hijo 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/descontinúa 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 afectó negativamente a la fertilidad ni a la capacidad reproductiva. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** Spravato puede tener 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 requieran atención y coordinación motriz completas, como conducir un vehículo o manejar maquinaria, hasta el día siguiente después de un suero regular (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%), vómitos (23%), somnolencia (18%), depresión (18%), vértigo (16%), hipotensión (11%), vómitos (11%), y aumento de la presión arterial (10%). **Lista tabulada de reacciones adversas:** Las reacciones adversas notificadas con frecuencia se enumeran en la Tabla 3. Dentro de la clasificación por órganos y sistemas designado, las reacciones adversas se enumeran bajo secciones de frecuencia, incluido el siguiente criterio: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ o $< 1/100$); raras ($\geq 1/1000$ o $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa al medicamento			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos psiquiátricos	disociación	ansiedad, estado de ánimo eufórico, estado confusional, desorientación, inhibición, alucinaciones incluyendo alucinaciones visuales, agitación, insomnio, crisis de ansiedad, alteración de la percepción del tiempo	entorpecimiento psicomotor, estrés emocional, delirio	
Trastornos del sistema nervioso	mareos, cefalea, somnolencia, depresión, hipotensión	parestesia, sedación, temblor, debilidad, entorpecimiento, dolor, disautonomía, alteración de la atención	ataxia, hipersensibilidad psicómotora	convulsión
Trastornos oculares		visión borrosa		
Trastornos del oído y del laberinto	vértigo	acúfenos, hipersusibilidad		
Trastornos cardíacos	taquicardia	bradicardia		
Trastornos vasculares	hipertensión	hipotensión		
Trastornos respiratorios, tórnicos y mediastínicos	mareos, náuseas, vómitos	mareos, náuseas, vómitos, irritación de garganta, dolor orofaríngeo, sequedad nasal incluyendo orofaríngeo, náuseas, prurito nasal	depresión respiratoria	
Trastornos gastrointestinales	náuseas, vómitos	hipotensión oral, sequedad de boca	hipersecreción salival	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		hipertidrosis	surto frío	
Trastornos renales y urinarios		poliquinuria, disuria, urgencia miccional		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		sensación normal, sensación de embriaguez, estornudo, llanto, sensación de cambio de temperatura corporal	alteración de la marcha	
Exploraciones complementarias	aumento de la presión arterial			

Seguridad a largo plazo: La seguridad a largo plazo se evaluó en un estudio de extensión fase 3, multicéntrico, abierto (TRO3000) en 1 149 pacientes adultos con trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento, representando una exposición de 3 777 pacientes al sitio. Los pacientes fueron tratados con esketamina con una exposición de duración total media de 42,9 meses (hasta 79 meses) donde un 63% y un 28% de los pacientes recibieron tratamiento al menos 3 y 5 años, respectivamente. El perfil de seguridad de esketamina fue consistente con el perfil de seguridad conocido observado en los ensayos clínicos piloto. No se han identificado nuevos señales de seguridad. **Descripción de determinados efectos adversos:** **Disociación:** La disociación (27%) fue uno de los efectos psicológicos más frecuentes de esketamina. Otros términos relacionados incluyen desorientación (2%), desproporción (2%), insomnio (1%), y distorsión del tiempo (1%). Estos efectos adversos se notificaron como transitorios y autoresolubles y se presentaron 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 meses. Los síntomas de disociación se resolvieron normalmente a la hora y media después de la dosis, y la gravedad tendió a disminuir en el tiempo con el tratamiento regular. **Sedación/somnolencia/depresión respiratoria:** En los ensayos clínicos, las reacciones adversas de sedación (9,3%) y somnolencia (18,2%) fueron principalmente de intensidad leve a 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 se observaron síntomas de dificultad respiratoria, y los parámetros hemodinámicos (incluidos los constantes vitales y la saturación de oxígeno) se mantuvieron dentro de los límites normales. Durante el uso concomitante, se han observado casos raros de depresión respiratoria (ver sección 4.4). **Cambios de la presión arterial:** En los ensayos clínicos para el trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento, los aumentos de la presión arterial sistólica y diastólica (PAS/PAD) a lo largo del tiempo fueron de 7,9 mmHg en la PAS y de 4,6 mmHg en la PAD 40 minutos después de la dosis, y de 2,5 mmHg en la PAS y de 1,3 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 anormales 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 antidepresivos oral. La incidencia de aumento de la PAS (≥ 180 mmHg) fue del 3% y de la PAD (≥ 110 mmHg) del 4%. **Defecto cognitivo y de la memoria:** Se ha notificado defecto cognitivo y de la memoria con el uso de abuso de drogas a largo plazo de ketamina. Estos efectos no aumentaron con el tiempo y eran reversibles después de suspender el uso de ketamina. En los ensayos clínicos a largo plazo, incluyendo un ensayo clínico con pacientes tratados con una exposición de duración total media de 42,9 meses (hasta 79 meses), se evaluó a lo largo del tiempo el efecto del pulverizador nasal de esketamina sobre el funcionamiento cognitivo y el rendimiento se mantuvo estable. **Síntomas del tracto urinario:** Se han comunicado casos de cistitis intersticial con el uso diario y prolongado de ketamina a dosis altas. En los ensayos clínicos con esketamina no hubo casos de cistitis intersticial, pero se observó una mayor tasa de síntomas del tracto urinario inferior (poliquinuria, disuria, urgencia miccional, irritación y/o ardor) en los pacientes tratados con esketamina que con los pacientes tratados con placebo. No se observaron casos de cistitis intersticial en un ensayo clínico a largo plazo con pacientes tratados con una exposición de duración total media de 42,9 meses (hasta 79 meses). **Notificación de episodios de reacciones adversas:** Es importante notificar los episodios de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo de los medicamentos. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar los sospechosos de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, www.notificam.es. **4.9. Sobreexposición:** La posibilidad de sobreexposición de Spravato por parte del paciente se minimizó debido al diseño del producto y a la administración se realizó bajo la supervisión de un profesional sanitario (ver sección 4.2). **Síntomas:** La dosis única mínima del pulverizador nasal de esketamina probada en voluntarios sanos fue de 112 mg, sin que hubieran indicios de toxicidad y/o resultados clínicos adversos. Sin embargo, en combinación 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, hipotensión, somnolencia, hipotensión, sensación normal, náuseas y vómitos. Cabe esperar síntomas anécdotos por lo alto basados en la experiencia en la administración de ketamina en cantidades 25 veces superiores a dosis anestésicas habituales. Los síntomas clínicos se describen como convulsiones, amnesia cardiaca y parosia respiratoria. Es improbable que sea viable la administración de una dosis superpotenciada comparable de esketamina por vía intranasal. **Tratamiento:** No existe ningún antídoto específico para los síntomas de esketamina. En caso de sobreexposición, se debe considerar la posibilidad de involucrar a múltiples medicamentos. El tratamiento de la sobreexposición de Spravato debe consistir en el tratamiento de los síntomas clínicos y la vigilancia pasiva. Se deben mantener una supervisión y una vigilancia estrecha hasta que el paciente se recupere. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS: 5.1. Propiedades farmacodinámicas:** Grupo farmacoterapéutico: **Psicoanestésicos;** Otros antidepresivos, código ATC: **N04AK27.** **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. El efecto del antagonismo del receptor de NMDA, esketamina produce un aumento transitorio de la liberación de glutamato que genera la estimulación del receptor de α_2 -adrenérgico-1-indol-3-pirrol-2,3,4-triazolopirrolidina (AMPA) y causa posteriormente aumento de la señalización neurotrófica que pueden contribuir al establecimiento de la función a largo plazo en estas regiones cerebrales implicadas en la regulación del estado de ánimo y del comportamiento emocional. El establecimiento de la neuroplasticidad homeostática en las regiones cerebrales implicadas en la recompensa y la motivación, y la disminución de la estimulación de las regiones cerebrales implicadas en la adicción, 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) con el fármaco control activo ketamina (150 mg/kg infundidos en 40 minutos), produjeron subjetivamente significativamente mayores que placebo en las valoraciones subjetivas de "apetencia por el fármaco" y en otros métodos de los efectos subjetivos del fármaco. **Eficacia clínica**

y seguridad. La eficacia y seguridad del pulverizador nasal de esketamina fue investigada en cinco ensayos clínicos de fase 3 (TRO3001, TRO3002, TRO3003, TRO3004 y TRO3005) en pacientes adultos (de 18 a 86 años) con depresión resistente al tratamiento (DR) que cumplían los criterios del DSM-5 de trastorno depresivo mayor y no habían respondido al menos a dos tratamientos con antidepresivos orales (AO) a dosis y duración adecuadas en el episodio depresivo mayor actual. Se incluyeron a 1 833 pacientes adultos de los que 1 601 se expusieron a esketamina. Además de ello, en el estudio de fase 2 TRO3005 de Japón se elevaron 202 pacientes (122 pacientes recibieron esketamina), en el estudio de fase 3 TRO3001, realizado principalmente en China, se elevaron 252 pacientes (126 pacientes recibieron esketamina) y en el estudio de fase 3 TRO3001-3 se elevaron 6 176 pacientes (334 pacientes recibieron esketamina). La eficacia y seguridad del pulverizador nasal de esketamina fue investigada en dos ensayos 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 ≥ 20) 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 hacerse 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 ("diferenciación de actuar bajo pensamientos de suicidarse en los últimos 24 horas"). Se incluyeron a 456 pacientes adultos de los que 227 se expusieron a Spravato. **Depresión resistente al tratamiento: estudios a corto plazo.** Se evaluó esketamina en tres ensayos de fase 3 a corto plazo (4 semanas) aleatorizados, doble ciego, con control activo en pacientes con DR. Los estudios TRANSFORM-1 (TRO3001) y TRANSFORM-2 (TRO3002) se realizaron en adultos de 18 a < 65 años, y el estudio TRANSFORM-3 (TRO3003) en adultos ≥ 65 años de edad. Los pacientes de los estudios TRO3001 y TRO3002 iniciaron el tratamiento con 56 mg de esketamina más un AO diario de nuevo inicio o un AO diario de nuevo inicio más pulverizador nasal de placebo en el día 1. Los datos de esketamina se mantuvieron luego en 56 mg o se ajustaron a 84 mg o su equivalente en pulverizador nasal de placebo administrados dos veces por semana durante una fase de inducción doble ciego de 4 semanas. Los datos de 56 mg o 84 mg de pulverizador nasal de placebo fueron fijos en los estudios TRO3001 y flectibles en el estudio TRO3002. En el estudio TRO3005, los pacientes (≥ 65 años) iniciaron el tratamiento con 28 mg de esketamina más un AO diario de nuevo inicio o un AO diario de nuevo inicio más pulverizador nasal de placebo (día 1). Los datos de esketamina se ajustaron a 56 mg o a 84 mg o el pulverizador nasal de placebo equivalente administrados dos veces por semana durante una fase de inducción doble ciego de 4 semanas. En los estudios de dosis fijas TRO3001, TRO3002 y TRO3005, el criterio de ajuste de la dosis de esketamina se basó en el criterio clínico, y el uso podía reducirse en función de la tolerabilidad. En todos los estudios, se incluyó en el día 1 un AO oral en régimen abierto con nuevo inicio (ISRS: duloxetina, venlafaxina de liberación prolongada; ISRS: escitalopram, sertralina). La decisión del AO oral de nuevo inicio la tomó 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 los características demográficas y de la enfermedad basales de los pacientes de los estudios TRO3002, TRO3001 y TRO3005.

	Estudio TRO3002 (N=223)	Estudio TRO3001 (N=342)	Estudio TRO3005 (N=137)
Edad, años			
Mediana (intervalo)	47,0 (19; 64)	47,0 (18; 64)	69,0 (65; 84)
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 (93,0%)	262 (76,6%)	120 (84,9%)
Negro o afroamericano	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 (%)			
ISRS	152 (68,2%)	196 (57,3%)	61 (44,5%)
ISRS	71 (31,8%)	146 (42,7%)	76 (55,5%)
Retirado del estudio (por cualquier motivo), n/N (%)	30/227 (13,2%)	31/346 (9,0%)	14/138 (10,1%)

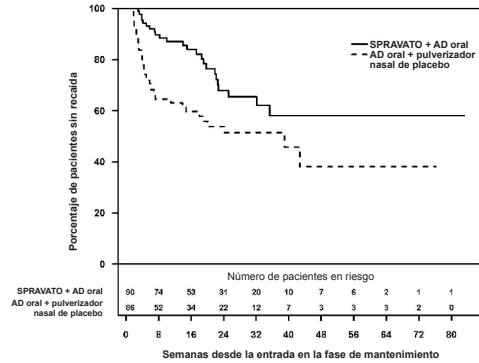
En el estudio de dosis fijas TRO3002, en el día 28, el 67% de los pacientes aleatorizados a esketamina habían recibido 84 mg. En el estudio TRO3002, esketamina más un AO de nuevo inicio mostraron superioridad clínicamente significativa y estadística en comparación con un AO oral de nuevo inicio (ISRS: duloxetina, venlafaxina de liberación prolongada; ISRS: escitalopram, sertralina) más pulverizador nasal de placebo (Tabla 5), y se observó reducción de los síntomas al cabo de solo 24 horas tras la dosis. En el estudio TRO3001, se observó un efecto clínicamente significativo del tratamiento en el cambio de las puntuaciones totales de la MADRS respecto a los basales al final de la fase de inducción de 4 semanas; however, esketamina más un AO oral de nuevo inicio en comparación con un AO oral de nuevo inicio (ISRS: duloxetina, venlafaxina de liberación prolongada; ISRS: escitalopram, sertralina) más pulverizador nasal de placebo (Tabla 5). En el estudio TRO3001, el efecto del tratamiento en el grupo con 84 mg de esketamina más un AO no fue estadísticamente significativo comparado con AO oral más placebo. En el estudio TRO3005, se observó un efecto clínicamente significativo, pero no estadísticamente significativo del tratamiento en el cambio de las puntuaciones totales de la MADRS respecto a los basales al final de la fase de inducción de 4 semanas; however, esketamina más un AO oral de nuevo inicio en comparación con un AO oral de nuevo inicio (ISRS: 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 ^a	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%) ^b
TRO3001	Spravato 56 mg + AD oral	115	37,4 (4,8)	-18,9 (1,3)	-4,3 (-7,8; -0,8) ^c
	Spravato 84 mg + AD oral	114	37,8 (5,6)	-16,2 (1,3)	-1,2 (-4,7; 2,3) ^c
TRO3002	AD oral + pulverizador nasal de placebo	113	37,5 (6,2)	-14,7 (1,3)	
	Spravato (56 mg o 84 mg) + AD oral	114	37,0 (5,7)	-17,7 (1,3)	-3,5 (-6,7; -0,3) ^c
TRO3005	AD oral + pulverizador nasal de placebo	109	37,3 (5,7)	-14,3 (1,3)	
	Spravato (28 mg, 56 mg o 84 mg) + AD oral	72	35,5 (5,9)	-10,1 (1,7)	-2,9 (-6,5; 0,6) ^c

AD = antidepresivo; EE = error estándar; media MC = media de mínimos cuadrados; EE = 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). ^bAdministración oral de esketamina a placebo, AD oral + AD de nuevo inicio (ISRS: duloxetina, venlafaxina de liberación prolongada; ISRS: escitalopram, sertralina). ^cDiferencia (Spravato + AD oral más AO oral + pulverizador

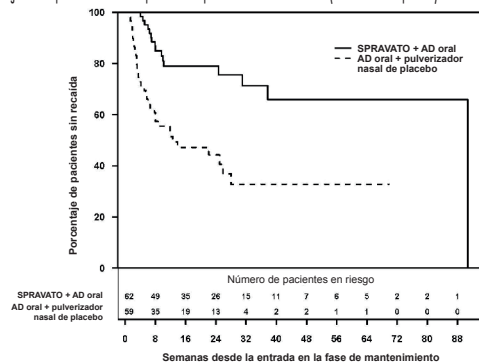
optimización, pero sin remisión estable. Remisión estable. Los pacientes en remisión estable que continuaron el tratamiento con esquetimina más AD oral mostraron un tiempo estadísticamente significativo mayor hasta el recado de los síntomas depresivos que los que recibieron un AD oral de nuevo inicio (RSN: duloxetina, venlafaxina de liberación prolongada, SRS: escitalopram, sertralina) más puzoverazol nasal de placebo (Figura 1). Se definió el recado como una puntuación total de la MADRS ≥ 22 durante 2 semanas consecutivas o a la hospitalización por empeoramiento de la depresión o cualquier otro acontecimiento de importancia clínica indicativo de recado. La mediana del tiempo hasta el recado en el grupo con AD oral de nuevo inicio (RSN: duloxetina, venlafaxina de liberación prolongada, SRS: escitalopram, sertralina) más puzoverazol nasal de placebo fue de 273 días, mientras que en el de esquetimina más AD oral no pudo calcularse la mediana, ya que este grupo nunca alcanzó una puntuación total de recado del 50%.

Figura 1. Tiempo hasta la recada de los pacientes en remisión estable del estudio TR3003 (análisis del total de pacientes)



En los pacientes en remisión estable, la tasa de recado basada en estimaciones de Kaplan-Meier durante el período de seguimiento doble ciego de 12 y 24 semanas fue del 13% y 32% con esquetimina y del 37% y 46% con puzoverazol nasal de placebo, respectivamente. Respuesta estable. Los resultados de eficacia también fueron consistentes en los pacientes con respuesta estable que continuaron el tratamiento con esquetimina más AD oral. Los pacientes mostraron un tiempo hasta la recada de los síntomas depresivos estadísticamente significativo mayor que los pacientes con un AD oral de nuevo inicio (RSN: duloxetina, venlafaxina de liberación prolongada, SRS: escitalopram, sertralina) más puzoverazol nasal de placebo (Figura 2). La mediana del tiempo hasta la recada en el grupo con AD oral de nuevo inicio (RSN: duloxetina, venlafaxina de liberación prolongada, SRS: escitalopram, sertralina) más puzoverazol nasal de placebo (88 días) fue menor que en el grupo con esquetimina más AD oral (335 días).

Figura 2. Tiempo hasta la recada de los pacientes con respuesta estable del estudio TR3003 (análisis del total de pacientes)



En los pacientes con respuesta estable, la tasa de recado basada en estimaciones de Kaplan-Meier durante el período de seguimiento doble ciego de 12 y 24 semanas fue del 21% y 21% con esquetimina y del 47% y 54% con puzoverazol nasal de placebo, respectivamente. El decaimiento en TR3003 se escalonó durante el periodo de 6 meses. La fase de mantenimiento fue de duración variable y continuó hasta que el paciente sufrió una recada de los síntomas depresivos o se retiró por cualquier otro motivo, o se concluyó el estudio porque se había producido el número necesario de episodios de recado. Los números absolutos fueron influidos por la interrupción del estudio o el abandono un número predefinido de episodios de recado en los análisis intermedios. Después de los 15 meses iniciales de tratamiento con esquetimina más AD oral, la mediana de duración de la exposición a esquetimina en la fase de mantenimiento fue de 4,2 meses (intervalo: 1 día a 21,2 meses). En los pacientes tratados con esquetimina (remisión estable y respuesta estable). En este estudio, el 31,4% de los pacientes recibieron esquetimina durante más de 6 meses, y el 7,9% de los pacientes recibieron esquetimina 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 descontinuados o esquetimina, 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 TR3003)

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

Estudio TR3003 (ESCAPE-TR). La eficacia de esquetimina se evaluó en un estudio a largo plazo, aleatorizado, ciego, tipo control por el evolucionar y con control ciego (TR3003) en el que se comparó el uso de esquetimina con el de la quinolona de liberación prolongada (QRP) en 675 pacientes adultos (18-74 años) con DRT, que siguieron tomando AD oral (SRS o RSN) actualmente postado. Los pacientes fueron tratados con dosis fijas de esquetimina (28, 56 o 84 mg) o quinolona QRP, siguiendo las recomendaciones de dosificación de las fichas técnicas vigentes al comenzar el estudio. La variable primaria de eficacia fue la remisión (puntuación total de la MADRS ≤ 10) en la semana 8, mientras que la variable secundaria principal fue el tiempo hasta la recada hasta la semana 32. La remisión en la MADRS se definió como una puntuación total de la MADRS ≥ 22 durante 2 semanas consecutivas o a la hospitalización por empeoramiento de la depresión o cualquier otro acontecimiento de importancia clínica indicativo de recado. Las características basales demográficas y de enfermedad de los pacientes fueron similares entre los grupos de esquetimina más AD oral y quinolona QRP más AD oral. Las puntuaciones totales medias (DE) basales de la MADRS fueron 31,4 (6,0) para el grupo de esquetimina más AD oral y 31,0 (5,3) para el grupo de quinolona QRP más AD oral. El uso de esquetimina más AD oral demostró una superioridad estadística y clínicamente significativa en comparación con quinolona QRP más AD oral tanto para la variable primaria (Tabla 8) como para la principal variable secundaria (Tabla 9) de eficacia.

Tabla 8. Resultados de la variable primaria de eficacia del estudio TR3003

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

IC = intervalo de confianza; AD = antidepressivo; XR = liberación prolongada. *El paciente que discontinuó la intervención del estudio antes de la semana 8 no se consideró como resultado negativo (éxito, sin remisión). En el caso de los pacientes para los que no se dispone de un resultado de la MADRS en la visita de la semana 8, pero que no discontinuaron la intervención ni se retiraron del estudio antes de la semana 8, se utilizó la LOF de la MADRS. Se utilizó la estimación de Mantel-Haenszel de la diferencia de riesgo ajustada por grupos de edad (18-64 ≥ 65 años) y el número total de horas del tratamiento. Este análisis estimó indirectamente un tiempo para la esquetimina. Test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) ajustado por grupos de edad (18-64 ≥ 65 años) y número total de horas del tratamiento.

Tabla 9. Resultados de la variable secundaria principal de eficacia del estudio TR3003

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

IC = intervalo de confianza; AD = antidepressivo; XR = liberación prolongada. *El paciente que discontinuó la intervención del estudio era considerado como resultado negativo. En el caso de los pacientes para los que no se dispone de un resultado de la MADRS en la visita de la semana 8, pero que no discontinuaron la intervención ni se retiraron del estudio antes de la semana 8, se utilizó la LOF de la MADRS. Se utilizó la estimación de Mantel-Haenszel de la diferencia de riesgo ajustada por grupos de edad (18-64 ≥ 65 años) y el número total de horas del tratamiento. Este análisis estimó indirectamente un tiempo para la esquetimina. Test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) ajustado por grupos de edad (18-64 ≥ 65 años) y número total de horas del tratamiento.

Las tasas de discontinuación del tratamiento durante el periodo de tratamiento de 32 semanas debido a acontecimientos adversos, falta de eficacia y dolor fueron del 4,2%, el 8,3% y el 23,2% respectivamente para los pacientes del grupo de esquetimina más AD oral y del 11,5%, el 15,0% y el 40,3% respectivamente para los pacientes del grupo de quetiapina XR más AD oral. Depresión resistente al tratamiento: estudio a corto plazo en pacientes japoneses. La eficacia de Spravato también se evaluó en un estudio a corto plazo (4 semanas) aleatorizado, doble ciego y con control ciego (TR2005) en 2022 pacientes japoneses adultos con DRT. Los pacientes recibieron 4 semanas de tratamiento de inducción con esquetimina a dosis fijas de 28 mg, 56 mg, 84 mg o puzoverazol 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 del día 28. Las características basales demográficas y de enfermedad de los pacientes fueron similares entre los grupos de esquetimina más AD oral y de puzoverazol nasal de placebo más AD oral. En el estudio TR2005, 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 ninguno de los dosis de esquetimina más AD oral en comparación con AD oral más puzoverazol nasal de placebo (Tabla 10).

Tabla 10. Resultados de eficacia primaria del cambio en la puntuación total de la MADRS durante 4 semanas en el estudio TR2005 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)	0,8 -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 + puzoverazol 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 = antidepressivo. *Diferencia (Spravato + AD oral menos AD oral + puzoverazol 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 ciego en 252 pacientes adultos (224 pacientes chinos, 28 pacientes no chinos) con DRT. Los pacientes recibieron 4 semanas de tratamiento de inducción con esquetimina o dosis fijas (56 mg o 84 mg) o puzoverazol 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 del día 28. Las características basales demográficas y de enfermedad de los pacientes fueron similares entre los grupos de esquetimina más AD oral y de puzoverazol nasal de placebo más AD oral. En el estudio TR3006, 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 esquetimina más AD oral en comparación con AD oral más puzoverazol nasal de placebo (Tabla 11).

Tabla 11. Resultados de eficacia primaria del cambio en la puntuación total de la MADRS durante 4 semanas en el estudio TR3006 (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 o 84 mg) + AD oral	124	36,5 (5,2)	-11,7 (1,0)	-2,0 -4,64; 0,55
AD oral + puzoverazol nasal de placebo	126	35,9 (4,5)	-9,7 (1,0)	-
Población china				
Spravato (56 mg o 84 mg) + AD oral	110	36,2 (5,0)	-8,8 (0,9)	-0,7 -3,35; 1,94
AD oral + puzoverazol nasal de placebo	112	35,9 (4,9)	-8,1 (0,9)	-

DE = desviación estándar; EE = error estándar; media MC = media de mínimos cuadrados; IC = intervalo de confianza; AD = antidepressivo. *Diferencia (Spravato + AD oral menos AD oral + puzoverazol 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, Aspie I (SUI3001) y Aspie 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 83 ("¿Pensamientos [incluso momentáneos] de dañarse o de herirse o de lesionarse a uno mismo: con al menos alguna intención o conciencia de que como resultado puede llegar a morir o pensamiento de suicidio [es decir, de suicidarse?]" y) B10 ("¿Intencionadamente de actuar bajo pensamientos de suicidarse en las últimas 24 horas?"). En estos estudios, los pacientes recibieron tratamiento con el puzoverazol nasal de esquetimina 84 mg o de placebo dos veces a la semana durante 4 semanas. Todos los pacientes recibieron el tratamiento de referencia inicial (TR), incluyendo una hospitalización inicial y una terapia con un antidepressivo (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 permitió la reducción de la dosis a una única vez a esquetimina 56 mg en los pacientes que no podían tolerar la dosis de 84 mg. Las características basales demográficas y de enfermedad de los pacientes en SUI3001 y SUI3002 fueron similares entre los grupos de esquetimina más TR o puzoverazol 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 4% de raza negra; y el 63% de los pacientes habían intentado suicidarse al menos una vez. Antes de la inclusión en el estudio, el 92% de los pacientes estaban recibiendo terapia antidepressiva. 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 AD en monoterapia/AD más un punto de potenciación. El criterio de valoración de la eficacia primaria fue la reducción de los síntomas del trastorno depresivo mayor 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 TR demostró una superioridad estadística en el criterio de valoración de la eficacia primaria en comparación con el puzoverazol nasal de placebo más TR (ver Tabla 12).

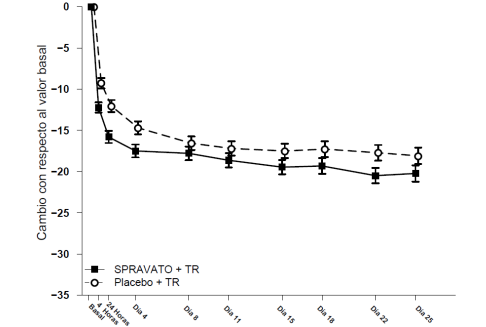
Tabla 12. Resultados de eficacia primaria del cambio respecto al valor basal en la puntuación total de la MADRS a las 24 horas después de la primera dosis (estudios SUI3001 y SUI3002) (ANCOVA BOCF)

Estudio N°	Grupo de tratamiento ^a	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 MC (IC del 95%)*
Estudio 1 (SUI3001)	Spravato 84 mg + TR	112	41,2 (6,6)	-15,7 (1,0)	-3,7 (-4,41; -0,92) P=0,006
	Puzoverazol nasal de placebo + TR	112	41,0 (6,8)	-12,1 (1,0)	-
Estudio 2 (SUI3002)	Spravato 84 mg + TR	114	39,5 (5,1)	-15,9 (1,0)	-3,9 (-4,65; -1,12) P=0,006
	Puzoverazol nasal de placebo + TR	113	39,9 (5,7)	-12,0 (1,0)	-
Estudios 1 y 2 agrupados	Spravato 84 mg + TR	226	40,3 (6,0)	-15,8 (0,7)	-3,8 (-5,69; -1,82)
	Puzoverazol nasal de placebo + TR	225	40,4 (6,0)	-12,1 (0,7)	-

DE = desviación estándar; EE = error estándar; media MC = media de mínimos cuadrados; IC = intervalo de confianza; TR = tratamiento de referencia. *Análisis ANCOVA con imputación de los sujetos sin datos en SUI3002. (Sujetos [1 sujeto en cada grupo] no tuvieron la puntuación total de la MADRS al día 2 (24 horas después de la primera dosis) en SUI3002, 6 sujetos (4 en el grupo de esquetimina y 2 en el de placebo) no tuvieron la puntuación total de la MADRS al día 2 (24 horas después de la primera dosis). Para estos sujetos, se usó como el grupo de depresión leve el valor basal (es decir, el grupo de depresión de menor gravedad al inicio del tratamiento) y las puntuaciones totales de la MADRS con respecto al valor basal se imputaron por el mismo. ^aAdministración nasal de esquetimina o placebo. Diferencia (Spravato + TR menos puzoverazol nasal de placebo + TR) en el cambio de la media de mínimos cuadrados respecto al valor basal. ^bGrupos de tratamiento que fueron estadísticamente significativos respecto al puzoverazol 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 al día 2 (24 horas después de la primera dosis) entre esquetimina + TR (placebo + TR fueron -4,70 (-7,16; -2,24) para la subpoblación que recibió un intento de suicidio (pero N = 284) y -2,34 (-5,59; 0,91) para la subpoblación que no recibió un intento de suicidio (pero N = 164). Evolución de la respuesta al tratamiento. Tanto en SUI3001 como en SUI3002, la diferencia entre el tratamiento de esquetimina en comparación con placebo se observó a partir de las 4 horas. Entre las 4 horas y el día 2, al final de la fase de tratamiento, los grupos tomaron la esquetimina como de placebo siguiendo temporalmente; la diferencia entre los grupos se mantuvo en general pero no pareció incrementarse con el tiempo hasta el día 25. En 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 o 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 permitió 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 14% de los pacientes se redujo la dosis de Spravato de 84 mg a 56 mg dos veces a lo largo del estudio.

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 esquetimina + TR que en el grupo de placebo + TR en todos los puntos temporales durante la fase de tratamiento doble ciego de 4 semanas (Tabla 13).

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

	SUI3001	SUI3002	Estudios agrupados (SUI3001 y SUI3002)	
	Placebo + TR	Spravato + TR	Placebo + TR	Spravato + TR
	112	112	113	114
			225	226

Tabla 14. 4 horas después de la primera dosis

Pacientes con remisión del trastorno depresivo mayor	9,0 (0,6%)	12,0 (10,7%)	4,0 (3,5%)	12,0 (10,5%)	13,0 (5,8%)	24,0 (10,6%)
--	------------	--------------	------------	--------------	-------------	--------------

Tabla 15. 24 horas después de la primera dosis

Pacientes con remisión del trastorno depresivo mayor	10,0 (8,9%)	21,0 (18,8%)	12,0 (10,6%)	25,0 (21,9%)	22,0 (9,8%)	46,0 (20,4%)
--	-------------	--------------	--------------	--------------	-------------	--------------

Tabla 16. 24 horas antes de la dosis

Pacientes con remisión del trastorno depresivo mayor	38,0 (33,9%)	46,0 (41,1%)	31,0 (27,4%)	49,0 (43,0%)	69,0 (30,7%)	95,0 (42,0%)
--	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------

Tabla 17. 4 horas después de la dosis

Pacientes con remisión del trastorno depresivo mayor	42,0 (37,5%)	60,0 (53,6%)	42,0 (37,2%)	54,0 (47,4%)	84,0 (37,3%)	114,0 (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 consideran que estén en remisión.

Efectos en la suicidabilidad. En general, los pacientes de los dos grupos de tratamiento experimentaron una mejora 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 Suicidability - revised (CGI-SR)) a las 24 horas, si bien la diferencia no fue estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento. La escala a largo plazo de esquetimina en la prevención del suicidio no ha sido establecida. Publicación pública. La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido un otorgamiento por presentar los resultados de los estudios realizados con Spravato en el tratamiento del trastorno depresivo mayor en un más subconjunto de la población pediátrica (véase la información sobre el pediatría en la sección 4.2). 5.2. Propiedades farmacológicas. Absorción. La biodisponibilidad absoluta media de 84 mg de esquetimina administrada por vía oral en ayunas a los sujetos de esquetimina más AD oral fue aproximadamente del 49%. Esquetimina se absorbe rápidamente en la mucosa nasal tras administración nasal y puede ingresar en el plasma en 7 minutos después de una dosis de 28 mg. El tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima (t_{max}) 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_{max}) y en el área bajo la curva (concentración plasmática-tiempo AUC) de esquetimina administrada en pulverización nasal. El perfil farmacocinético de esquetimina es similar tras la administración de una dosis única y repetida, sin acumulación en el plasma cuando esquetimina se administra dos veces por semana. Distribución. El volumen de distribución media en estado estacionario de esquetimina administrada por vía intravenosa es de 709 L. La proporción de la concentración total de esquetimina que se encuentra en los tejidos del epitelio humano es en promedio del 43 al 45%. El grupo de unión de esquetimina a los tejidos plasmáticos no depende de la función hepática ni renal. Esquetimina no es sustrato de las transportadoras glucoproteína P (P-gp), proteína de multiresistencia o fármacos 1), proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) o el transportador de aniones orgánicos (OATP) 1/B1 o OATP13. Esquetimina no inhibe estos transportadores ni el de expulsión de moléculas grandes y tóxicas 1 (MATE) 1 o el MATE 2, o el transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2), OAT1 o OAT3. Biotransformación. Esquetimina se metaboliza ampliamente en el hígado. La ruta metabólica principal de esquetimina en los micromosomas hepáticos humanos es la N-desmetilación por medio de la monoaminooxidasa. Los principales ácidos del cromosoma P450 (CYP) responsables de la N-desmetilación de esquetimina son CYP2D6 y CYP3A4. Otros enzimas CYP como CYP2C19, CYP2C9, CYP2C8 y CYP2C9 no muestran actividad con esquetimina administrada por vía oral en ayunas. Efectos de otros metabolitos de los que algunos experimentan glucuronidación. Eliminación. El aclaramiento medio de esquetimina administrada por vía intravenosa fue de aproximadamente 819 ml/hora. Después de administrarse la C_{max}, la administración nasal, el descenso de los concentraciones plasmáticas de esquetimina fue rápido durante las primeras pocas horas luego de su administración. El sustrato terminal medio de la administración en pulverización nasal oscilaba generalmente entre 7 y 12 horas. Tras la administración intravenosa de esquetimina radiomarcada, aproximadamente el 70% y el 2% de la radiocifera administrada se recuperó en la orina y las heces, respectivamente. Tras la administración oral de esquetimina radiomarcada, aproximadamente el 84% y el 2% de la radiocifera administrada se recuperó en la orina y las heces, respectivamente. La excreción de esquetimina se detectó principalmente en metabolitos de esquetimina. Con las vías de administración intravenosa oral, < 1% de la dosis se excretó en la orina como fármaco intacto. Seguridad/Inseguridad. La exposición a esquetimina aumenta con la dosis desde las 28 mg a las 84 mg. El aumento de los valores de C_{max} y AUC fue menos proporcional a la dosis entre las 28 mg y las 56 mg o 84 mg, pero fue casi proporcional a la dosis entre las 56 mg y las 84 mg. Interacciones. Efectos de otros medicamentos en esquetimina. Inhibidores de enzimas hepáticas. El tratamiento previo de sujetos sanos con itraconazol oral, un inhibidor de la actividad de la CYP2B6 hepática (250 mg dos veces al día durante 9 días) antes y el día de la administración de esquetimina no tuvo efecto alguno sobre la C_{max} de esquetimina administrada en pulverización nasal. El AUC de esquetimina aumentó aproximadamente un 29%. La semivida terminal de esquetimina no se vio afectada por el tratamiento previo con itraconazol. 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 esquetimina) aumentó la C_{max} media y el AUC de esquetimina administrada por vía oral en ayunas aproximadamente el 11% y el 4%, respectivamente. La semivida terminal de esquetimina 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 esquetimina) redujo los valores medios de la C_{max} y el AUC de esquetimina administrada en pulverización nasal alrededor del 17% y el 22%, respectivamente. Otros productos fitoquímicos. El tratamiento previo de sujetos con antecederentes de nitrito de sodio y exposición prevenida del grupo de ginseng con extracto de ginseng administrado en pulverización nasal (2 pulverizaciones de solución al 0,05% administradas) 1 hora antes de la administración nasal de esquetimina tuvo efectos leves sobre la farmacocinética de esquetimina. El tratamiento previo de sujetos sanos con administración nasal de burato de metformina (2000 µg al día durante 2 semanas; habiéndose administrado el último dosis de burato de metformina 1 hora antes de la administración nasal de esquetimina) tuvo efectos leves sobre la farmacocinética de esquetimina. Efectos de esquetimina en otros medicamentos. La administración nasal de 84 mg de esquetimina 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 esquetimina 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 esquetimina administrada en pulverización nasal entre sujetos de edad avanzada pero sanos y adultos jóvenes sanos. Los valores medios de la C_{max} y AUC de esquetimina producidos por una dosis de 28 mg eran un 21% y un 18% mayores, respectivamente, en los sujetos de edad avanzada (intervalo de dosis: 65-91 años) que en los adultos más jóvenes (intervalo de dosis: 22-50 años). Los valores medios de C_{max} y AUC de esquetimina producidos por una dosis de 84 mg eran un 67% y un 38% mayores, respectivamente, en los sujetos de edad avanzada (intervalo de dosis: 75-95 años) que en los adultos más jóvenes (intervalo de dosis: 24-54 años). La semivida terminal de esquetimina era similar en los sujetos de edad avanzada y en los adultos más jóvenes (ver sección 4.2). Ineficacia/rend. En comparación con los sujetos con función renal normal (tratamiento de creatinina (CL_{cr}) ≥ 80 a 140 ml/min), la C_{max} de esquetimina en promedio del 2% a 26% mayor en los sujetos con insuficiencia renal leve (CL_{cr} 50 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 esquetimina administrada en pulverización nasal. El AUC en un 13 a 36% mayor en los sujetos con insuficiencia renal de leve a grave. No hay experiencia clínica con la administración de esquetimina en pulverización nasal a pacientes con insuficiencia. Insuficiencia hepática. La C_{max} y el AUC de esquetimina 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_{max} y el AUC de esquetimina eran un 81% 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 esquetimina en pulverización nasal o pacientes con insuficiencia hepática de clase C de Child-Pugh (grave) (ver secciones 4.2 y 4.4). Raza. Se comparó la farmacocinética de esquetimina administrada en pulverización nasal entre sujetos sanos y sujetos caucásicos. Los valores medios de la C_{max} y el AUC de esquetimina en plasma producidos por una sola dosis de 84 mg de esquetimina eran alrededor del 14% y el 33% mayores, respectivamente, en los sujetos chinos que en los caucásicos. En promedio, la C_{max} de esquetimina fue un 10% menor y el AUC un 17% mayor en los sujetos coreanos que en los caucásicos. Se realizó un análisis de la farmacocinética poblacional que incluyó pacientes con depresión resistente al tratamiento, adultos de sujetos japoneses sanos. Según este análisis, para una dosis determinada, la C_{max} y el AUC de esquetimina en plasma en sujetos japoneses eran aproximadamente un 20% superiores con respecto a los sujetos caucásicos. La semivida terminal media de esquetimina en el plasma de sujetos caucásicos osciló entre 7 y 11,9 horas y fue de 6,8 horas en los sujetos coreanos. Sexo y peso corporal. Según el análisis de FC poblacional, no se observaron diferencias importantes en la farmacocinética de esquetimina administrada en pulverización nasal en función del sexo y el peso corporal total (> 29 a 170 kg). Rinitis alérgica. La farmacocinética de una dosis de 56 mg de esquetimina administrada en pulverización nasal era similar en los sujetos con rinitis alérgica o rinitis no alérgica o rinitis no alérgica y en los sujetos sanos. 5.3. Datos preclínicos sobre toxicidad. 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,