

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

Tolerabilidad limita opciones terapéuticas

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

Sintomático pese a ajustes de tratamiento

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

Frustrados con el tratamiento

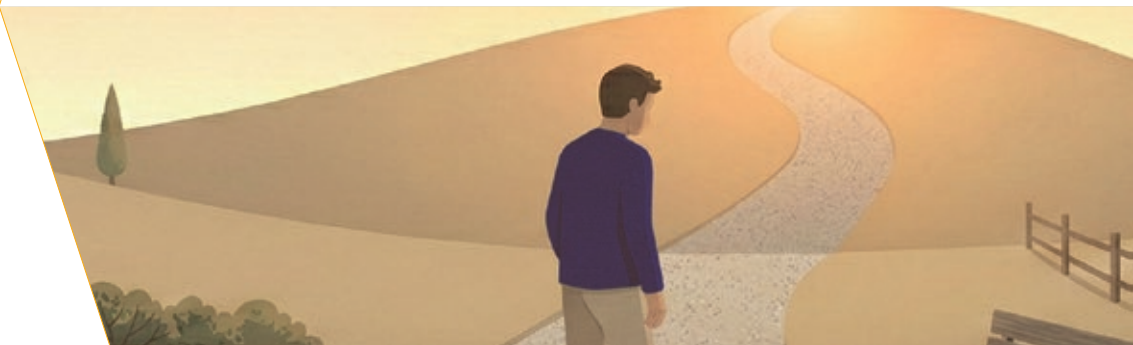
El **35,5%** de los pacientes **frustrados** con su tratamiento considera pedir a su médico **alternativas terapéuticas**⁵

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-9.⁶
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.



◀ ¿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?

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 tentativa 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

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.¹²

DRT: Depresión Resistente al Tratamiento; **ISRS:** Inhibidor de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina; **ISRS:** Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina.

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.

* 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=0,0003.¹⁵

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 Psiquiatría* 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 Psiquiatría* 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.

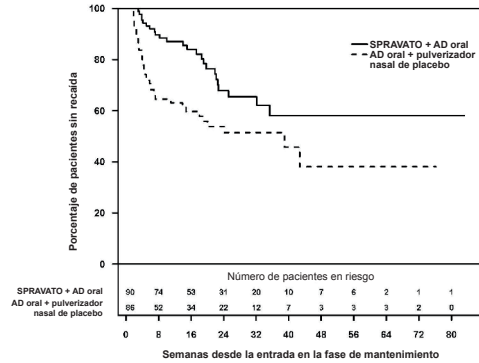
CP-570217 - Marzo 2026 - Janssen-Cilag, S.A.

Ficha técnica disponible.

Johnson & Johnson

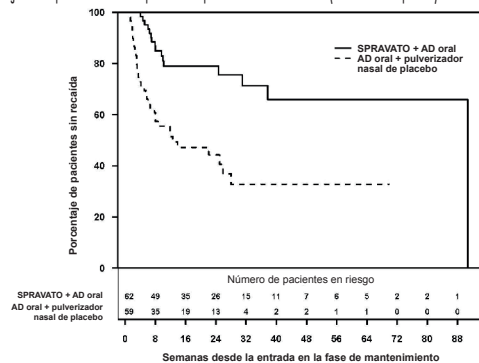
optimización, pero sin remisión estable. Remisión estable. Los pacientes en remisión estable que continuaron el tratamiento con esquetamina más AD oral mostraron un tiempo establecimiento significativo mayor hasta el recado de los síntomas depresivos que los que recibieron un AD oral de nuevo inicio (RSN: duloxetina, venlafaxina de liberación prolongada, SRS: escitalopram, sertralina) más puzosivazol 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 puzosivazol nasal de placebo fue de 273 días, mientras que en el de esquetamina 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 basado en estimaciones de Kaplan-Meier durante el período de seguimiento doble ciego de 12 y 24 semanas fue del 13% y 32% con esquetamina y del 37% y 46% con puzosivazol nasal de placebo, respectivamente. Respuesta estable. Los resultados de eficacia también fueron consistentes en los pacientes con respuesta estable que continuaron el tratamiento con esquetamina más AD oral. Los pacientes mostraron un tiempo hasta la recada de los síntomas depresivos establecimiento significativo mayor que los pacientes con un AD oral de nuevo inicio (RSN: duloxetina, venlafaxina de liberación prolongada, SRS: escitalopram, sertralina) más puzosivazol 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 puzosivazol nasal de placebo (88 días) fue menor que en el grupo con esquetamina 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 basado en estimaciones de Kaplan-Meier durante el período de seguimiento doble ciego de 12 y 24 semanas fue del 21% y 21% con esquetamina y del 47% y 54% con puzosivazol nasal de placebo, respectivamente. El establecimiento en TR3003 se escalonó durante el periodo de 12 a 24 semanas. 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 proporcional de recados basados en el análisis intermedio. Después de las 15 semanas iniciales de tratamiento con esquetamina más AD oral, la mediana de duración de la exposición a esquetamina en la fase de mantenimiento fue de 4,2 meses (intervalo: 1 día a 21,2 meses). Los números tratados con esquetamina (remisión estable y respuesta estable). En este estudio, el 31,4% de los pacientes recibieron esquetamina durante más de 6 meses, y el 7,9% de los pacientes recibieron esquetamina 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 desautorizados o esquetamina, 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 + puzosivazol nasal de placebo (N=86)	Spravato + AD oral (N=62)	AD oral + puzosivazol 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 esquetamina se evaluó en un estudio a largo plazo, aleatorizado, abierto, ciego para el evaluador y con control ciego (TR3003) en el que se comparó el uso de esquetamina con el de la quinaprina de liberación prolongada (QP) en 675 pacientes adultos (18-74 años) con DRT, que siguieron tomando AD oral (un IRS o un RSN) actualmente postado. Los pacientes fueron tratados con dosis fijas de esquetamina (28, 56 o 84 mg) o quinaprina QP, 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 porcentaje libre de recado hasta la semana 32. Se definió la recada 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 esquetamina más AD oral y quinaprina QP más AD oral. Las puntuaciones totales medias (DE) basales de la MADRS fueron 31,4 (6,0) para el grupo de esquetamina más AD oral y 31,0 (5,3) para el grupo de quinaprina QP más AD oral. El uso de esquetamina más AD oral demostró una superioridad estadística y clínicamente significativa en comparación con quinaprina QP 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 ajustado en porcentaje (IC del 95%) ^a	9,5 (8,3, 10,8)	-
Valor de P	P = 0,003	-

IC = intervalo de confianza; AD = antidepressivo; XR = liberación prolongada. ^aEl 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. ^bSe 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 esquetamina. ^cTest 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 ajustado en porcentaje (IC del 95%) ^a	7,7 (6,0, 13,5)	-
Valor de P	P = 0,008	-

IC = intervalo de confianza; AD = antidepressivo; XR = liberación prolongada. ^aEl 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. ^bSe 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 esquetamina. ^cTest 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 esquetamina más AD oral y del 11,5%, el 15,0% y el 40,3% respectivamente para los pacientes del grupo de quinaprina QP 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 esquetamina a dosis fijas de 28 mg, 56 mg, 84 mg o puzosivazol 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 esquetamina más AD oral y de puzosivazol 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 esquetamina más AD oral en comparación con AD oral más puzosivazol 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%) ^a
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 + puzosivazol nasal de placebo	80	37,7 (5,7)	-14,6 (1,3)	-

EE = desviación estándar; EE = error estándar; media MC = media de mínimos cuadrados; IC = intervalo de confianza; AD = antidepressivo. ^aDiferencia (Spravato + AD oral menos AD oral + puzosivazol nasal de placebo) en el cambio de la media de mínimos cuadrados respecto al valor basal. ^bEl 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 esquetamina o dosis fijas (56 mg o 84 mg) o puzosivazol 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 esquetamina más AD oral y de puzosivazol 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 esquetamina más AD oral en comparación con AD oral más puzosivazol 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%) ^a
Todos los pacientes				
Spravato (56 mg o 84 mg) + AD oral	124	36,5 (5,2)	-11,7 (1,09)	-2,0 (-4,64; 0,55)
AD oral + puzosivazol nasal de placebo	126	35,9 (4,50)	-9,7 (1,09)	-
Población china				
Spravato (56 mg o 84 mg) + AD oral	110	36,2 (5,02)	-8,8 (0,95)	-0,7 (-3,35; 1,94)
AD oral + puzosivazol nasal de placebo	112	35,9 (4,49)	-8,1 (0,95)	-

EE = desviación estándar; EE = error estándar; media MC = media de mínimos cuadrados; IC = intervalo de confianza; AD = antidepressivo. ^aLos pacientes no recibieron AD oral y no fueron incluidos en el análisis de eficacia. ^bDiferencia (Spravato + AD oral menos AD oral + puzosivazol 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 puzosivazol nasal de esquetamina 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 esquetamina 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 esquetamina más TR o puzosivazol 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 puzosivazol nasal de placebo más TR (ver Tabla 12).

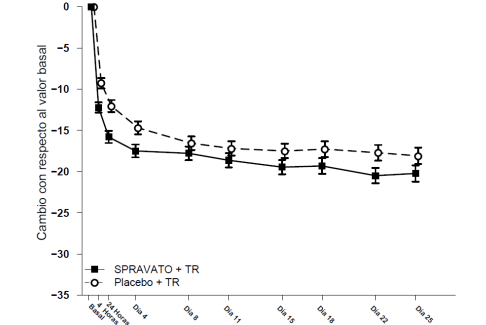
Tabla 12. Resultados de eficacia primaria del cambio respecto al valor basal en la puntuación total de la MADRS a las 24 horas después de la primera dosis (estudios SUI3001 y SUI3002) (ANCOVA BOCF)

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%) ^b
Estudio 1 (SUI3001)	Spravato 84 mg + TR	112	41,2 (6,67)	-15,7 (1,05)	-3,7 (-4,41; -0,92) P=0,006
	Puzosivazol nasal de placebo + TR	112	41,0 (6,28)	-12,1 (1,02)	-
Estudio 2 (SUI3002)	Spravato 84 mg + TR	114	39,5 (5,19)	-15,9 (1,02)	-3,9 (-4,65; -1,12) P=0,006
	Puzosivazol nasal de placebo + TR	113	39,9 (5,76)	-12,0 (1,04)	-
Estudios 1 y 2 agrupados	Spravato 84 mg + TR	226	40,3 (6,40)	-15,8 (0,73)	-3,8 (-5,69; -1,82)
	Puzosivazol nasal de placebo + TR	225	40,4 (6,04)	-12,1 (0,73)	-

EE = desviación estándar; EE = error estándar; media MC = media de mínimos cuadrados; IC = intervalo de confianza; TR = tratamiento de referencia. ^aAnálisis ANCOVA con imputación de los sujetos sin datos en SUI3001. Los 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 esquetamina 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. ^bAdministración nasal de esquetamina o placebo. ^cDiferencia (Spravato + TR menos puzosivazol nasal de placebo + TR) en el cambio de la media de mínimos cuadrados respecto al valor basal. ^dGrupos de tratamiento que fueron estadísticamente significativos respecto al puzosivazol 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 esquetamina + 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 esquetamina 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 esquetamina 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 esquetamina + 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

Die 1, 4 horas después de la primera dosis

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

Die 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%)
--	-----------	------------	------------	------------	-----------	------------

Die 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%)
--	------------	------------	------------	------------	------------	------------

Die 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 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 esquetamina en la prevención del suicidio no ha sido establecida. Publicación pública. La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido un etiquetado por presentar los resultados de los estudios realizados con Spravato en el tratamiento del trastorno depresivo mayor en uno de sus subgrupos de la publicación pública (véase la información sobre el pediatría en la sección 4.2). 5.2. Preocupaciones farmacológicas. Absorción. La biodisponibilidad absoluta media de 84 mg de esquetamina administrada por vía oral en ayunas es de aproximadamente el 49%. Esquetamina 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 (C_{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 producen aumentos dependientes de la dosis en la concentración plasmática máxima (C_{max}) y en el área bajo la curva (concentración plasmática-tiempo AUC) de esquetamina administrada en pulverización nasal. El perfil farmacocinético de esquetamina es similar tras la administración de una única dosis y repetida, sin acumulación en el plasma cuando esquetamina se administra dos veces por semana. Distribución. El volumen de distribución media en estado estacionario de esquetamina administrada por vía intravenosa es de 709 L. La proporción de la concentración total de esquetamina que se une a las proteínas del plasma humano es en promedio del 43 al 45%. El grado de unión de esquetamina a las proteínas plasmáticas no depende de la función hepática ni renal. Esquetamina no es sustrato de los transportadores glucoproteína P (P-gp; proteína de multiresistencia o fármacos 1), la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) o el transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1 o OATP1B3. Esquetamina no inhibe estos transportadores ni el de expulsión de moléculas grandes y tóxicas 1 (MATE1) ni el MATE2A, o el transportador de cationes orgánicas 2 (OCT2), OAT1 o OAT3. Biotransformación. Esquetamina se metaboliza ampliamente en el hígado. La ruta metabólica principal de esquetamina es la oxidación de esquetamina a sus derivados de una única dosis y repetida, sin acumulación en el plasma cuando esquetamina se administra dos veces por semana. Distribución. El volumen de distribución media en estado estacionario de esquetamina administrada por vía intravenosa es de 709 L. La proporción de la concentración total de esquetamina que se une a las proteínas del plasma humano es en promedio del 43 al 45%. El grado de unión de esquetamina a las proteínas plasmáticas no depende de la función hepática ni renal. Esquetamina no es sustrato de los transportadores glucoproteína P (P-gp; proteína de multiresistencia o fármacos 1), la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) o el transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1 o OATP1B3. Esquetamina no inhibe estos transportadores ni el de expulsión de moléculas grandes y tóxicas 1 (MATE1) ni el MATE2A, o el transportador de cationes orgánicas 2 (OCT2), OAT1 o OAT3. Biotransformación. Esquetamina se metaboliza ampliamente en el hígado. La ruta metabólica principal de esquetamina es la oxidación de esquetamina a sus derivados de una única dosis y repetida, sin acumulación en el plasma cuando esquetamina se administra dos veces por semana. Distribución. El volumen de distribución media en estado estacionario de esquetamina administrada por vía intravenosa es de 709 L. La proporción de la concentración total de esquetamina que se une a las proteínas del plasma humano es en promedio del 43 al 45%. El grado de unión de esquetamina a las proteínas plasmáticas no depende de la función hepática ni renal. Esquetamina no es sustrato de los transportadores glucoproteína P (P-gp; proteína de multiresistencia o fármacos 1), la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) o el transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1 o OATP1B3. Esquetamina no inhibe estos transportadores ni el de expulsión de moléculas grandes y tóxicas 1 (MATE1) ni el MATE2A, o el transportador de cationes orgánicas 2 (OCT2), OAT1 o OAT3. Biotransformación. Esquetamina se metaboliza ampliamente en el hígado. La ruta metabólica principal de esquetamina es la oxidación de esquetamina a sus derivados de una única dosis y repetida, sin acumulación en el plasma cuando esquetamina se administra dos veces por semana. Distribución. El volumen de distribución media en estado estacionario de esquetamina administrada por vía intravenosa es de 709 L. La proporción de la concentración total de esquetamina que se une a las proteínas del plasma humano es en promedio del 43 al 45%. El grado de unión de esquetamina a las proteínas plasmáticas no depende de la función hepática ni renal. Esquetamina no es sustrato de los transportadores glucoproteína P (P-gp; proteína de multiresistencia o fármacos 1), la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) o el transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1 o OATP1B3. Esquetamina no inhibe estos transportadores ni el de expulsión de moléculas grandes y tóxicas 1 (MATE1) ni el MATE2A, o el transportador de cationes orgánicas 2 (OCT2), OAT1 o OAT3. Biotransformación. Esquetamina se metaboliza ampliamente en el hígado. La ruta metabólica principal de esquetamina es la oxidación de esquetamina a sus derivados de una única dosis y repetida, sin acumulación en el plasma cuando esquetamina se administra dos veces por semana. Distribución. El volumen de distribución media en estado estacionario de esquetamina administrada por vía intravenosa es de 709 L. La proporción de la concentración total de esquetamina que se une a las proteínas del plasma humano es en promedio del 43 al 45%. El grado de unión de esquetamina a las proteínas plasmáticas no depende de la función hepática ni renal. Esquetamina no es sustrato de los transportadores glucoproteína P (P-gp; proteína de multiresistencia o fármacos 1), la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) o el transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1 o OATP1B3. Esquetamina no inhibe estos transportadores ni el de expulsión de moléculas grandes y tóxicas 1 (MATE1) ni el MATE2A, o el transportador de cationes orgánicas 2 (OCT2), OAT1 o OAT3. Biotransformación. Esquetamina se metaboliza ampliamente en el hígado. La ruta metabólica principal de esquetamina es la oxidación de esquetamina a sus derivados de una única dosis y repetida, sin acumulación en el plasma cuando esquetamina se administra dos veces por semana. Distribución. El volumen de distribución media en estado estacionario de esquetamina administrada por vía intravenosa es de 709 L. La proporción de la concentración total de esquetamina que se une a las proteínas del plasma humano es en promedio del 43 al 45%. El grado de unión de esquetamina a las proteínas plasmáticas no depende de la función hepática ni renal. Esquetamina no es sustrato de los transportadores glucoproteína P (P-gp; proteína de multiresistencia o fármacos 1), la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) o el transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1 o OATP1B3. Esquetamina no inhibe estos transportadores ni el de expulsión de moléculas grandes y tóxicas 1 (MATE1) ni el MATE2A, o el transportador de cationes orgánicas 2 (OCT2), OAT1 o OAT3. Biotransformación. Esquetamina se metaboliza ampliamente en el hígado. La ruta metabólica principal de esquetamina es la oxidación de esquetamina a sus derivados de una única dosis y repetida, sin acumulación en el plasma cuando esquetamina se administra dos veces por semana. Distribución. El volumen de distribución media en estado estacionario de esquetamina administrada por vía intravenosa es de 709 L. La proporción de la concentración total de esquetamina que se une a las proteínas del plasma humano es en promedio del 43 al 45%. El grado de unión de esquetamina a las proteínas plasmáticas no depende de la función hepática ni renal. Esquetamina no es sustrato de los transportadores glucoproteína P (P-gp; proteína de multiresistencia o fármacos 1), la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) o el transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1 o OATP1B3. Esquetamina no inhibe estos transportadores ni el de expulsión de moléculas grandes y tóxicas 1 (MATE1) ni el MATE2A, o el transportador de cationes orgánicas 2 (OCT2), OAT1 o OAT3. Biotransformación. Esquetamina se metaboliza ampliamente en el hígado. La ruta metabólica principal de esquetamina es la oxidación de esquetamina a sus derivados de una única dosis y repetida, sin acumulación en el plasma cuando esquetamina se administra dos veces por semana. Distribución. El volumen de distribución media en estado estacionario de esquetamina administrada por vía intravenosa es de 709 L. La proporción de la concentración total de esquetamina que se une a las proteínas del plasma humano es en promedio del 43 al 45%. El grado de unión de esquetamina a las proteínas plasmáticas no depende de la función hepática ni renal. Esquetamina no es sustrato de los transportadores glucoproteína P (P-gp; proteína de multiresistencia o fármacos 1), la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) o el transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1 o OATP1B3. Esquetamina no inhibe estos transportadores ni el de expulsión de moléculas grandes y tóxicas 1 (MATE1) ni el MATE2A, o el transportador de cationes orgánicas 2 (OCT2), OAT1 o OAT3. Biotransformación. Esquetamina se metaboliza ampliamente en el hígado. La ruta metabólica principal de esquetamina es la oxidación de esquetamina a sus derivados de una única dosis y repetida, sin acumulación en el plasma cuando esquetamina se administra dos veces por semana. Distribución. El volumen de distribución media en estado estacionario de esquetamina administrada por vía intravenosa es de 709 L. La proporción de la concentración total de esquetamina que se une a las proteínas del plasma humano es en promedio del 43 al 45%. El grado de unión de esquetamina a las proteínas plasmáticas no depende de la función hepática ni renal. Esquetamina no es sustrato de los transportadores glucoproteína P (P-gp; proteína de multiresistencia o