



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número: DI-2020-1005-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 26 de Febrero de 2020

Referencia: 1-0047-2001-000233-19-3

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000233-19-3 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones JANSSEN CILAG FARMACEUTICA SA solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION02.PDF / 0 - 09/12/2019 13:21:43 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente nro. EX-2019-56305291 .

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial SPRAVATO y nombre/s genérico/s ESKETAMINA , la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA SA .

ARTICULO 2º- Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION04.PDF / 0 - 04/02/2020 13:49:06, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION04.PDF / 0 - 04/02/2020 13:49:06, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF / 0 - 09/12/2019 13:21:43, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION06.PDF / 0 - 04/02/2020 13:49:06, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION07.PDF / 0 - 04/02/2020 13:49:06, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION08.PDF / 0 - 04/02/2020 13:49:06 .

ARTICULO 3º- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°..." , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción.

ARTICULO 5º- Establécese que la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA SA deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6º- En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta

Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7º- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

1-0047-2001-000233-19-3

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2020.02.26 19:04:15 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRÓNICA - GDE
Date: 2020.02.26 19:04:50 -03:00



PROSPECTO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

**SPRAVATO®
ESKETAMINA
Spray nasal
28 mg de Esketamina por dispositivo**

Vía nasal
Industria estadounidense
Venta bajo receta oficial y decreto (Psicotrópico lista II)

USO PROFESIONAL EXCLUSIVO - PROHIBIDA SU VENTA AL PÚBLICO

Este medicamento debe ser administrado por profesionales médicos en el ámbito institucional

¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de SPRAVATO®?

SPRAVATO® puede causar efectos colaterales serios, incluyendo:

- **Sedación y disociación.** SPRAVATO® puede causar sueño (sedación), desmayo, mareo, vértigo, ansiedad o sensación de desconexión de sí mismo, de sus pensamientos, sensaciones, espacio y tiempo (disociación).
 - Informe inmediatamente a su médico si siente que no puede permanecer despierto o si siente que se va a desmayar.
 - Su médico debe monitorearlo para identificar efectos secundarios graves, durante por lo menos 2 horas siguientes a la dosis de SPRAVATO®. Su médico decidirá cuándo puede salir del centro de atención médica.
- **Abuso y uso indebido.** Existe un riesgo de abuso, así como de dependencia física y psicológica con el tratamiento con SPRAVATO®. Su médico debe verificar la presencia de signos de abuso y dependencia antes y durante el tratamiento con SPRAVATO®.
 - Informe a su médico si alguna vez ha abusado o ha sido dependiente del alcohol, medicamentos de prescripción, o drogas ilegales.
 - Su médico puede ofrecerle más información acerca de las diferencias entre la dependencia física y psicológica y la adicción a las drogas.

Aumento del riesgo de pensamientos y acciones suicidas. SPRAVATO® puede empeorar la depresión y los pensamientos y conductas suicidas, especialmente durante los primeros meses de tratamiento y cuando se cambia la dosis. La depresión y otras enfermedades mentales graves son las causas más importantes de los pensamientos y acciones suicidas. Algunas personas pueden tener un riesgo mayor de pensamientos o acciones suicidas. Estas incluyen las que tienen (o tienen historial familiar de) depresión o historia de pensamientos y acciones suicidas.

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PIL_USPI May-19_V2.0_es

Página 1 de 15

Página 1 de 5

Producto: SPRAVATO®

Nro de registro:



¿Cómo puedo vigilar y tratar de prevenir los pensamientos y acciones suicidas?

- Preste atención a cualquier cambio, especialmente a los cambios súbitos en el ánimo, comportamiento, pensamientos o sentimientos, o si usted desarrolla pensamientos o acciones suicidas.
- Informe inmediatamente a su médico si tiene algún cambio nuevo o repentino en el estado de ánimo, comportamiento, pensamientos o sentimientos.
- Asista a todas las visitas de seguimiento programadas con su médico. De ser necesario, llame a su médico entre las visitas, en particular si tiene preocupaciones sobre los síntomas.

Informe inmediatamente a su médico si tiene cualquiera de los siguientes síntomas, en particular si son nuevos, empeoran o le preocupan:

- Intenta cometer suicidio
- Empeoramiento de la depresión
- Piensa acerca del suicidio o la muerte
- Otros cambios inusuales en el comportamiento o el ánimo

SPRAVATO® no es para usar en niños.

¿Qué es SPRAVATO®?

SPRAVATO® es un medicamento de prescripción médica, usado junto con un antidepresivo de administración oral, para adultos con depresión resistente al tratamiento (TRD).

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

Se desconoce si SPRAVATO® es seguro y efectivo en niños.

No use SPRAVATO® si usted:

- Tiene enfermedad de los vasos sanguíneos (aneurisma vascular) (incluyendo en el cerebro, tórax, aorta abdominal, brazos y piernas)
 - Tiene una conexión anormal entre sus venas y arterias (malformación arteriovenosa)
 - Tiene historial de sangrado en el cerebro
 - Es alérgico a la esketamina, ketamina o a cualquiera de los ingredientes de SPRAVATO®.
- Al final de este prospecto se encuentra una lista de ingredientes de SPRAVATO®.

Si no está seguro de que tiene alguna de las condiciones anteriores, llame a su médico antes de usar SPRAVATO®.

Antes de usar SPRAVATO®, informe a su médico sobre sus condiciones médicas, incluyendo si usted:

- tiene problemas cardíacos o cerebrales, incluyendo:
 - presión arterial elevada (hipertensión)
 - latido cardíaco lento o rápido que causan disnea, dolor de pecho, aturdimiento o desmayo
 - historial de ataque cardíaco
 - historial de accidente cerebrovascular
 - enfermedad de una válvula cardíaca o insuficiencia cardíaca

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PIL_USPI May-19_V2.0_es

Página 2 de 15

Página 2 de 5

Producto: SPRAVATO®

Nro de registro:



- historial de lesión cerebral o cualquier condición que cause un aumento de la presión en el cerebro
- tiene problemas hepáticos
- tuvo alguna vez una condición llamada “psicosis” (ver, sentir o escuchar cosas que no existen o creer en cosas que no son ciertas)
- está embarazada o planea quedar embarazada. SPRAVATO® puede hacerle daño a su bebé. Usted no debería usar SPRAVATO® si está embarazada.
 - Informe inmediatamente a su médico si queda embarazada durante el tratamiento con SPRAVATO®.
 - Si usted puede quedar embarazada, hable con su médico sobre los métodos para prevenir el embarazo durante el tratamiento con SPRAVATO®.
- Si está amamantando o planea hacerlo. Usted no debería amamantar durante el tratamiento con SPRAVATO®.

Converse con su médico acerca de los medicamentos que usted toma, incluyendo medicamentos de prescripción o de venta libre, vitaminas o suplementos de hierbas. El uso de SPRAVATO® con ciertos medicamentos puede causar efectos colaterales. En particular, informe a su médico si toma medicamentos depresores del sistema nervioso central (SNC), psicoestimulantes, o inhibidores de la Monoamino oxidasa (IMAO).

¿Cómo voy a usar SPRAVATO®?

- Usted mismo administrará el spray nasal de SPRAVATO®, bajo la supervisión del médico en un centro de salud. Su médico le mostrará cómo usar el dispositivo spray nasal de SPRAVATO®.
- Su médico le dirá qué cantidad de SPRAVATO® se aplicará y cuándo hacerlo.
- Siga su esquema de tratamiento con SPRAVATO®, exactamente como se lo indique su médico.
- Durante y después de cada uso del dispositivo spray nasal de SPRAVATO®, usted será supervisado por un médico, quien decidirá cuándo puede salir del centro de salud.
- Usted deberá planificar con un cuidador o con un miembro familiar, que maneje hasta su hogar después de la aplicación de SPRAVATO®.
- Si usted olvida una dosis de SPRAVATO®, su médico podrá cambiar su dosis y esquema de tratamiento.
- Algunas personas que usan SPRAVATO®, tienen náuseas y vómitos. Usted no debería comer por lo menos 2 horas antes de usar SPRAVATO® y no tomar líquidos durante por lo menos 30 minutos antes de usar el medicamento.
- Si usa corticosteroides intranasales o medicamentos descongestionantes intranasales, use estos medicamentos por lo menos 1 hora antes de aplicarse SPRAVATO®.

¿Qué debería evitar durante el uso de SPRAVATO®?

- **No maneje, opere maquinaria o realice cualquier actividad en la que deba estar completamente alerta después de usar SPRAVATO®. No participe en estas actividades, por lo menos hasta el día siguiente después de un sueño reparador. Lea “¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de SPRAVATO®?”**

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PIL_USPI May-19_V2.0_es

Página 3 de 15

Página 3 de 5

¿Cuáles son los posibles efectos adversos de SPRAVATO®?

SPRAVATO® puede causar efectos adversos serios incluyendo:

- Ver “¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de SPRAVATO®?”.
- **Aumento de la presión arterial.** SPRAVATO® puede causar un aumento temporal en su presión arterial que puede durar por 4 horas aproximadamente después de la aplicación de la dosis. Su médico medirá su presión arterial antes de la aplicación de SPRAVATO® y por lo menos 2 horas después de la aplicación de SPRAVATO®. Informe inmediatamente a su médico si siente dolor de pecho, falta de aire, dolor de cabeza grave súbita, cambio en la visión o convulsiones después de la aplicación de SPRAVATO®.
- **Problemas para pensar claramente.** Informe a su médico si tiene problemas para pensar o recordar.
- **Problemas en la vejiga.** Informe a su médico si desarrolla problemas para orinar, tales como orinar con frecuencia o necesidad urgente de orinar, dolor al orinar o si orina frecuentemente en la noche.

Los efectos colaterales más comunes de SPRAVATO® al ser usado con otro antidepresivo oral incluyen:

- disociación
- mareo
- náusea
- sedación
- vértigo
- disminución del sentido del tacto y
- sensación
- ansiedad
- falta de energía
- aumento de la presión arterial
- vómito
- sensación de ebriedad

Si ocurren estos efectos adversos comunes, se presentan justo después de la aplicación de SPRAVATO® y desaparecen el mismo día.

Estos no son todos los posibles efectos colaterales de SPRAVATO®.

Llame a su médico para obtener recomendaciones sobre los efectos secundarios.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247
Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

Información general sobre el uso seguro y efectivo de SPRAVATO®

Los medicamentos son algunas veces prescritos para fines diferentes a los contenidos en el prospecto. Usted puede solicitar a su médico información sobre SPRAVATO® dirigida a los médicos.

¿Cuáles son los ingredientes de SPRAVATO®?

Ingrediente activo: esketamina (como clorhidrato de esketamina).

Ingredientes inactivos: ácido cítrico monohidratado, edetato disódico, hidróxido de sodio y agua para inyectables.

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PIL_USPI May-19_V2.0_es

Página 4 de 15

Página 4 de 5

Producto: SPRAVATO®
Nro de registro:



*Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la
Página Web de la ANMAT:*

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o

llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaboración y acondicionamiento primario en: Renaissance Lakewood LLC, 1200 Paco Way,
Lakewood, New Jersey, Estados Unidos.

Acondicionamiento secundario en: Janssen Ortho LLC, State Road 933, Km 0.1, Mamey Ward,
Gurabo, Puerto Rico, Estados Unidos.

Importado por Janssen Cilag Farmacéutica S.A., Mendoza 1259 - C1428DJG - Ciudad
Autónoma de Buenos Aires - Argentina.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°
Directora Técnica: Farm. Georgina Rodriguez

**“Este medicamento se encuentra bajo un programa médico Plan de Gestión de Riesgos,
cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de pacientes”**

Centro de Atención al Cliente

Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com

Por teléfono: 0800 122 0238

® Marca Registrada

Fecha de última revisión:

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PIL_USPI May-19_V2.0_es

Página 5 de 15

Página 5 de 5

Producto: SPRAVATO®
Nro de registro:

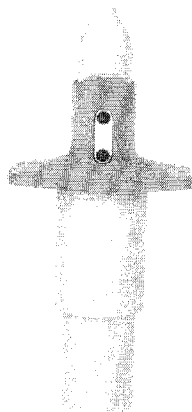


INSTRUCCIONES DE USO

SPRAVATO®
ESKETAMINA
Spray nasal
28 mg de Esketamina por dispositivo

Vía nasal
Industria estadounidense
Venta bajo receta oficial y decreto (Psicotrópico lista II)

USO PROFESIONAL EXCLUSIVO - PROHIBIDA SU VENTA AL PÚBLICO
Este medicamento debe ser administrado por profesionales médicos en el ámbito institucional



28 mg de Esketamina por dispositivo
Cada dispositivo proporciona dos pulverizaciones,
conteniendo un total de 28 mg de esketamina.

Importante

Este dispositivo está intencionado para ser administrado por el paciente, **bajo supervisión de un médico.**
Leer completamente las instrucciones de uso antes de entrenar y supervisar al Paciente.

Specialist: CPB

MAF revision: GK

HA approval date:

QC: BDM

AR_ESK_nasSPR_IFU_USPI May-19_V2.0_es

Producto: SPRAVATO®

Nro de registro:



 **¿Necesita ayuda?**

Para ayuda adicional o para compartir su opinión comuníquese al:

Centro de Atención al Cliente

Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com

Por teléfono: 0800 122 0238

Specialist: CPB

MAF revision: GK

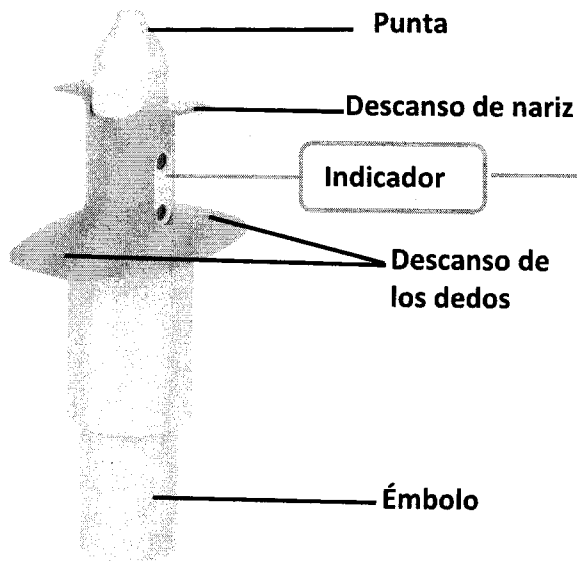
HA approval date:

QC: BDM

AR_ESK_nasSPR_IFU_USPI May-19_V2.0_es

Producto: SPRAVATO®
Nro de registro:

Dispositivo Spray Nasal

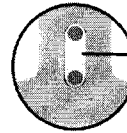


Cada dispositivo proporciona dos pulverizaciones conteniendo un total de 28 mg de esketamina.

Indicador

Un dispositivo proporciona 2 pulverizaciones.
(1 pulverización para cada orificio nasal)

2 puntos verdes (0 mg liberados)



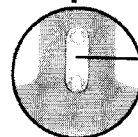
Dispositivo completo

1 punto verde



Una pulverización liberada

Sin puntos verdes (28 mg liberados)



Dispositivo vacío

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

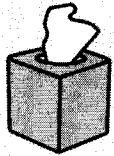
QC: BDM

AR_ESK_nasSPR_IFU_USPI May-19_V2.0_es

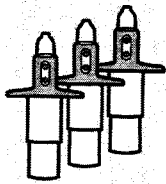
Producto: SPRAVATO®
Nro de registro:

Paso 1 Prepararse

Solamente antes del primer dispositivo:



Instruir al paciente de sonarse la nariz **solamente antes del primer dispositivo.**



Confirmar el número de dispositivos requeridos.

28 mg = 1 dispositivo

56 mg = 2 dispositivos

84 mg = 3 dispositivos

Specialist: CPB

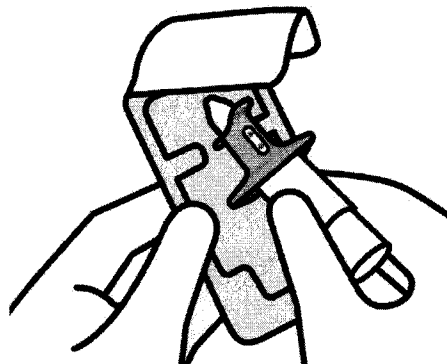
MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

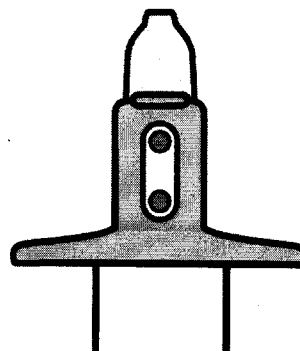
AR_ESK_nasSPR_IFU_USPI May-19_V2.0_es

Paso 2 Preparar el dispositivo



Profesional de la salud:

Verificar la fecha de vencimiento ('EXP').
Si está vencido, conseguir un nuevo dispositivo.
Abrir el blister y sacar el dispositivo.



Profesional de la salud:

No probar el dispositivo.
Esto resultará en una pérdida del medicamento.

Verificar que el indicador muestre **2 puntos verdes**. Si no los muestra, elimine el dispositivo y consiga uno nuevo.
Entregue el dispositivo al paciente.

Specialist: CPB

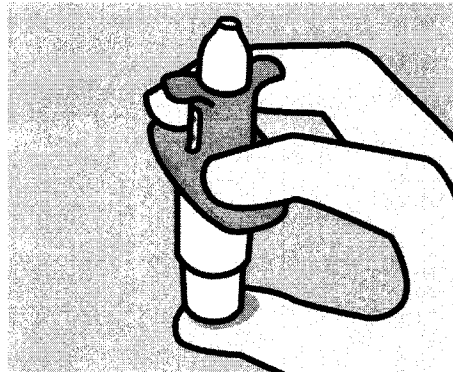
HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_ESK_nasSPR_IFU_USPI May-19_V2.0_es

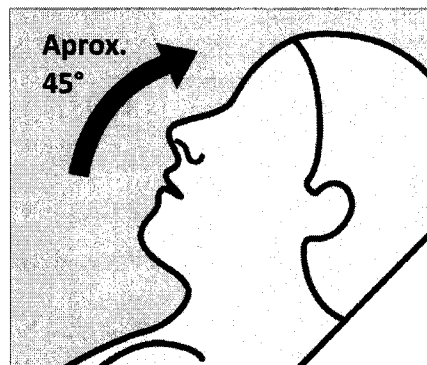
Paso 3 Preparar al paciente



El paciente debe:

Sostener el dispositivo como se muestra, con el pulgar sosteniendo suavemente el émbolo.

No presionar el émbolo.



El paciente debe:

Reclinar la cabeza a aproximadamente **45 grados** durante la administración para mantener la medicación dentro de la nariz.

Specialist: CPB

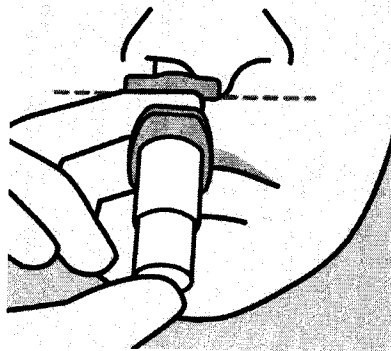
HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

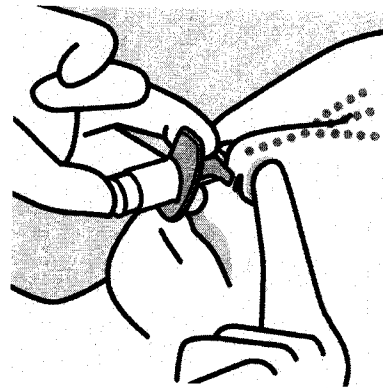
AR_ESK_nasSPR_IFU_USPI May-19_V2.0_es

Paso 4 El paciente administra una vez en cada orificio nasal



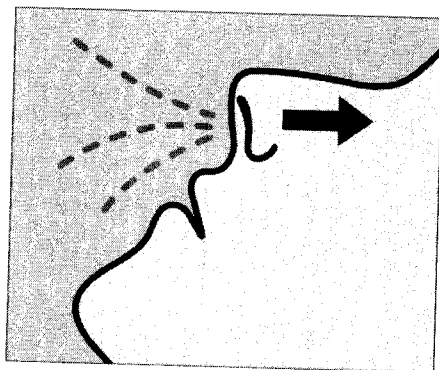
El paciente debe:

Insertar la punta derecha en el primer **orificio nasal**.
El descanso de la nariz debe tocar **la piel entre ambos orificios nasales**.



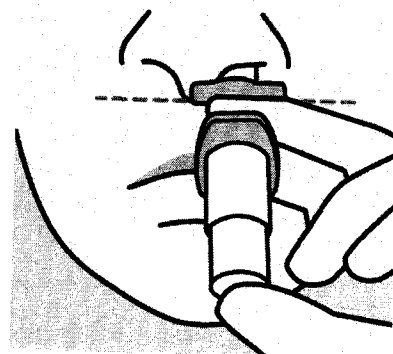
El paciente debe:

Cerrar el orificio nasal opuesto.
Respirar a través de la nariz mientras que aprieta el émbolo completamente hasta que frene.



El paciente debe:

Inhalar suavemente luego de la administración para mantener la medicación dentro de la nariz.



El paciente debe:

Cambiar de mano para insertar la punta en el **segundo orificio nasal**.
Repetir el paso 4 para administrar el segundo spray.

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

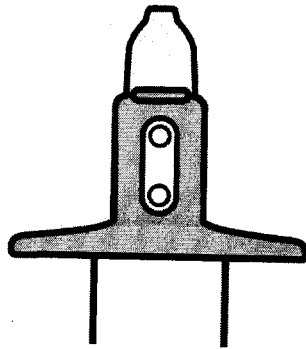
QC: BDM

AR_ESK_nasSPR_IFU_USPI May-19_V2.0_es

Producto: SPRAVATO®

Nro de registro:

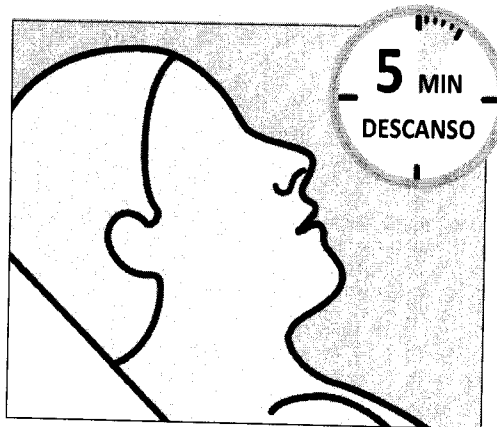
Paso 5 Confirmar la administración y descansar



Profesional de la salud:

Tomar el dispositivo del paciente.

Verificar que el indicador no muestre puntos verdes. Si ve algún punto verde, haga que el paciente vuelva a administrar en el segundo orificio nasal. Verificar nuevamente el indicador para confirmar que el dispositivo está vacío.



El paciente debe:

Descansar en una posición cómoda (preferentemente, semireclinado) por **5 minutos luego de cada dispositivo.**

Si gotea líquido, tocar la nariz con un pañuelo.



No sonarse la nariz.

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

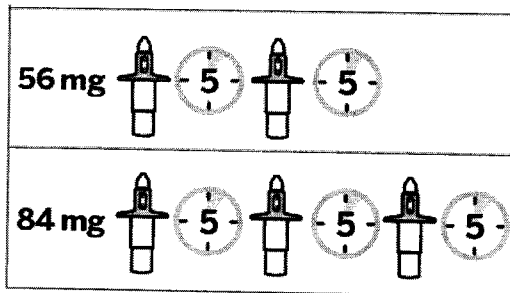
QC: BDM

AR_ESK_nasSPR_IFU_USPI May-19_V2.0_es

Producto: SPRAVATO®

Nro de registro:

Siguiente dispositivo



Profesional de la salud:

Repetir los pasos 2-5 para el siguiente dispositivo.

IMPORTANTE: Asegurarse que el paciente **espere 5 minutos luego de cada dispositivo** para permitir la absorción del medicamento.

Eliminación

Elimine el (los) dispositivo(s) usado(s) según los requerimientos locales.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_ESK_nasSPR_IFU_USPI May-19_V2.0_es

Producto: SPRAVATO®

Nro de registro:



Elaboración y acondicionamiento primario en: Renaissance Lakewood LLC, 1200 Paco Way, Lakewood, New Jersey, Estados Unidos.

Acondicionamiento secundario en: Janssen Ortho LLC, State Road 933, Km 0.1, Mamey Ward, Gurabo, Puerto Rico, Estados Unidos.

Importado por Janssen Cilag Farmacéutica S.A., Mendoza 1259 - C1428DJG - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°


Directora Técnica: Farm. Georgina Rodriguez

® Marca Registrada

Fecha de última revisión:



Specialist: CPB
TSANG Huei Ping
CUIL 27188465507
HA approval date:



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932
MAF revision: C...
QC: BDM
AR_ESK_nasSPR_IFU_USPI May-19_V2.0_es



PROSPECTO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

**SPRAVATO®
ESKETAMINA
Spray nasal
28 mg de Esketamina por dispositivo**

Vía nasal
Industria estadounidense
Venta bajo receta oficial (Psicotrópico lista II)

USO PROFESIONAL EXCLUSIVO - PROHIBIDA SU VENTA AL PÚBLICO

Este medicamento debe ser administrado por profesionales médicos en el ámbito institucional

¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de SPRAVATO®?

SPRAVATO® puede causar efectos colaterales serios, incluyendo:

- **Sedación y disociación.** SPRAVATO® puede causar sueño (sedación), desmayo, mareo, vértigo, ansiedad o sensación de desconexión de sí mismo, de sus pensamientos, sensaciones, espacio y tiempo (disociación).
 - Informe inmediatamente a su médico si siente que no puede permanecer despierto o si siente que se va a desmayar.
 - Su médico debe monitorearlo para identificar efectos secundarios graves, durante por lo menos 2 horas siguientes a la dosis de SPRAVATO®. Su médico decidirá cuándo puede salir del centro de atención médica.
- **Abuso y uso indebido.** Existe un riesgo de abuso, así como de dependencia física y psicológica con el tratamiento con SPRAVATO®. Su médico debe verificar la presencia de signos de abuso y dependencia antes y durante el tratamiento con SPRAVATO®.
 - Informe a su médico si alguna vez ha abusado o ha sido dependiente del alcohol, medicamentos de prescripción, o drogas ilegales.
 - Su médico puede ofrecerle más información acerca de las diferencias entre la dependencia física y psicológica y la adicción a las drogas.

Aumento del riesgo de pensamientos y acciones suicidas. SPRAVATO® puede empeorar la depresión y los pensamientos y conductas suicidas, especialmente durante los primeros meses de tratamiento y cuando se cambia la dosis. La depresión y otras enfermedades mentales graves son las causas más importantes de los pensamientos y acciones suicidas. Algunas personas pueden tener un riesgo mayor de pensamientos o acciones suicidas. Estas incluyen las que tienen (o tienen historial familiar de) depresión o historia de pensamientos y acciones suicidas.

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PIL_USPI May-19_V2.0_es

Página 1 de 15

Página 1 de 5

¿Cómo puedo vigilar y tratar de prevenir los pensamientos y acciones suicidas?

- Preste atención a cualquier cambio, especialmente a los cambios súbitos en el ánimo, comportamiento, pensamientos o sentimientos, o si usted desarrolla pensamientos o acciones suicidas.
- Informe inmediatamente a su médico si tiene algún cambio nuevo o repentino en el estado de ánimo, comportamiento, pensamientos o sentimientos.
- Asista a todas las visitas de seguimiento programadas con su médico. De ser necesario, llame a su médico entre las visitas, en particular si tiene preocupaciones sobre los síntomas.

Informe inmediatamente a su médico si tiene cualquiera de los siguientes síntomas, en particular si son nuevos, empeoran o le preocupan:

- Intenta cometer suicidio
- Piensa acerca del suicidio o la muerte
- Empeoramiento de la depresión
- Otros cambios inusuales en el comportamiento o el ánimo

SPRAVATO® no es para usar en niños.

¿Qué es SPRAVATO®?

SPRAVATO® es un medicamento de prescripción médica, usado junto con un antidepresivo de administración oral, para adultos con depresión resistente al tratamiento (TRD).

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

Se desconoce si SPRAVATO® es seguro y efectivo en niños.

No use SPRAVATO® si usted:

- Tiene enfermedad de los vasos sanguíneos (aneurisma vascular) (incluyendo en el cerebro, tórax, aorta abdominal, brazos y piernas)
- Tiene una conexión anormal entre sus venas y arterias (malformación arteriovenosa)
- Tiene historial de sangrado en el cerebro
- Es alérgico a la esketamina, ketamina o a cualquiera de los ingredientes de SPRAVATO®. Al final de este prospecto se encuentra una lista de ingredientes de SPRAVATO®.

Si no está seguro de que tiene alguna de las condiciones anteriores, llame a su médico antes de usar SPRAVATO®.

Antes de usar SPRAVATO®, informe a su médico sobre sus condiciones médicas, incluyendo si usted:

- tiene problemas cardíacos o cerebrales, incluyendo:
 - presión arterial elevada (hipertensión)
 - latido cardíaco lento o rápido que causan disnea, dolor de pecho, aturdimiento o desmayo
 - historial de ataque cardíaco
 - historial de accidente cerebrovascular
 - enfermedad de una válvula cardíaca o insuficiencia cardíaca

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PIL_USPI May-19_V2.0_es
Página 2 de 15

Página 2 de 5

- historial de lesión cerebral o cualquier condición que cause un aumento de la presión en el cerebro
- tiene problemas hepáticos
- tuvo alguna vez una condición llamada “psicosis” (ver, sentir o escuchar cosas que no existen o creer en cosas que no son ciertas)
- está embarazada o planea quedar embarazada. SPRAVATO® puede hacerle daño a su bebé. Usted no debería usar SPRAVATO® si está embarazada.
 - Informe inmediatamente a su médico si queda embarazada durante el tratamiento con SPRAVATO®.
 - Si usted puede quedar embarazada, hable con su médico sobre los métodos para prevenir el embarazo durante el tratamiento con SPRAVATO®.
- Si está amamantando o planea hacerlo. Usted no debería amamantar durante el tratamiento con SPRAVATO®.

Converse con su médico acerca de los medicamentos que usted toma, incluyendo medicamentos de prescripción o de venta libre, vitaminas o suplementos de hierbas. El uso de SPRAVATO® con ciertos medicamentos puede causar efectos colaterales. En particular, informe a su médico si toma medicamentos depresores del sistema nervioso central (SNC), psicoestimulantes, o inhibidores de la Monoamino oxidasa (IMAO).

¿Cómo voy a usar SPRAVATO®?

- Usted mismo administrará el spray nasal de SPRAVATO®, bajo la supervisión del médico en un centro de salud. Su médico le mostrará cómo usar el dispositivo spray nasal de SPRAVATO®.
- Su médico le dirá qué cantidad de SPRAVATO® se aplicará y cuándo hacerlo.
- Siga su esquema de tratamiento con SPRAVATO®, exactamente como se lo indique su médico.
- Durante y después de cada uso del dispositivo spray nasal de SPRAVATO®, usted será supervisado por un médico, quien decidirá cuándo puede salir del centro de salud.
- Usted deberá planificar con un cuidador o con un miembro familiar, que maneje hasta su hogar después de la aplicación de SPRAVATO®.
- Si usted olvida una dosis de SPRAVATO®, su médico podrá cambiar su dosis y esquema de tratamiento.
- Algunas personas que usan SPRAVATO®, tienen náuseas y vómitos. Usted no debería comer por lo menos 2 horas antes de usar SPRAVATO® y no tomar líquidos durante por lo menos 30 minutos antes de usar el medicamento.
- Si usa corticosteroides intranasales o medicamentos descongestionantes intranasales, use estos medicamentos por lo menos 1 hora antes de aplicarse SPRAVATO®.

¿Qué debería evitar durante el uso de SPRAVATO®?

- **No maneje, opere maquinaria o realice cualquier actividad en la que deba estar completamente alerta después de usar SPRAVATO®. No participe en estas actividades, por lo menos hasta el día siguiente después de un sueño reparador. Lea “¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de SPRAVATO®?”**

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PIL_USPI May-19_V2.0_es
Página 3 de 15

Página 3 de 5

¿Cuáles son los posibles efectos adversos de SPRAVATO®?

SPRAVATO® puede causar efectos adversos serios incluyendo:

- Ver “¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de SPRAVATO®?”.
- **Aumento de la presión arterial.** SPRAVATO® puede causar un aumento temporal en su presión arterial que puede durar por 4 horas aproximadamente después de la aplicación de la dosis. Su médico medirá su presión arterial antes de la aplicación de SPRAVATO® y por lo menos 2 horas después de la aplicación de SPRAVATO®. Informe inmediatamente a su médico si siente dolor de pecho, falta de aire, dolor de cabeza grave súbita, cambio en la visión o convulsiones después de la aplicación de SPRAVATO®.
- **Problemas para pensar claramente.** Informe a su médico si tiene problemas para pensar o recordar.
- **Problemas en la vejiga.** Informe a su médico si desarrolla problemas para orinar, tales como orinar con frecuencia o necesidad urgente de orinar, dolor al orinar o si orina frecuentemente en la noche.

Los efectos colaterales más comunes de SPRAVATO® al ser usado con otro antidepresivo oral incluyen:

- disociación
- mareo
- náusea
- sedación
- vértigo
- disminución del sentido del tacto y
- sensación
- ansiedad
- falta de energía
- aumento de la presión arterial
- vómito
- sensación de ebriedad

Si ocurren estos efectos adversos comunes, se presentan justo después de la aplicación de SPRAVATO® y desaparecen el mismo día.

Estos no son todos los posibles efectos colaterales de SPRAVATO®.

Llame a su médico para obtener recomendaciones sobre los efectos secundarios.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247
Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

Información general sobre el uso seguro y efectivo de SPRAVATO®

Los medicamentos son algunas veces prescritos para fines diferentes a los contenidos en el prospecto. Usted puede solicitar a su médico información sobre SPRAVATO® dirigida a los médicos.

¿Cuáles son los ingredientes de SPRAVATO®?

Ingrediente activo: esketamina (como clorhidrato de esketamina).

Ingredientes inactivos: ácido cítrico monohidratado, edetato disódico, hidróxido de sodio y agua para inyectables.

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PIL_USPI May-19_V2.0_es

Página 4 de 15

Página 4 de 5

Producto: SPRAVATO®
Nro de registro:



*Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la
Página Web de la ANMAT:*

<http://www.annat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o

llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaboración y acondicionamiento primario en: Renaissance Lakewood LLC, 1200 Paco Way, Lakewood, NJ 08701, New Jersey, Estados Unidos.

Acondicionamiento secundario en: Janssen Ortho LLC, State Road 933, Km 0.1, Mamey Ward, 00778 Gurabo, Puerto Rico, Estados Unidos / Janssen Cilag Manufacturing LLC, State Road 933 Km 0.1, Mamey Ward, 00778 Gurabo, Puerto Rico, Estados Unidos.

Importado por Janssen Cilag Farmacéutica S.A., Mendoza 1259 - C1428DJG - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

Directora Técnica: Farm. Georgina Rodriguez

“Este medicamento se encuentra bajo un programa médico Plan de Gestión de Riesgos, cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de pacientes”

Centro de Atención al Cliente

Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com

Por teléfono: 0800 122 0238

® Marca Registrada

Fecha de última revisión:

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PIL_USPI May-19_V2.0_es

Página 5 de 15

Página 5 de 5

Producto: SPRAVATO®

Nro de registro:



INSTRUCCIONES DE USO

SPRAVATO®

ESKETAMINA

Spray nasal

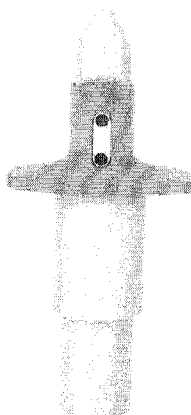
28 mg de Esketamina por dispositivo

Vía nasal

Industria estadounidense

Venta bajo receta oficial (Psicotrópico lista II)

USO PROFESIONAL EXCLUSIVO - PROHIBIDA SU VENTA AL PÚBLICO
Este medicamento debe ser administrado por profesionales médicos en el ámbito institucional



28 mg de Esketamina por dispositivo

Cada dispositivo proporciona dos pulverizaciones,
conteniendo un total de 28 mg de esketamina.

Importante

Este dispositivo está intencionado para ser administrado por el paciente, **bajo supervisión de un médico.**

Leer completamente las instrucciones de uso antes de entrenar y supervisar al Paciente.

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_IFU_USPI May-19_V2.0_es

Producto: SPRAVATO®

Nro de registro:



 **¿Necesita ayuda?**

Para ayuda adicional o para compartir su opinión comuníquese al:

Centro de Atención al Cliente

Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com

Por teléfono: 0800 122 0238

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

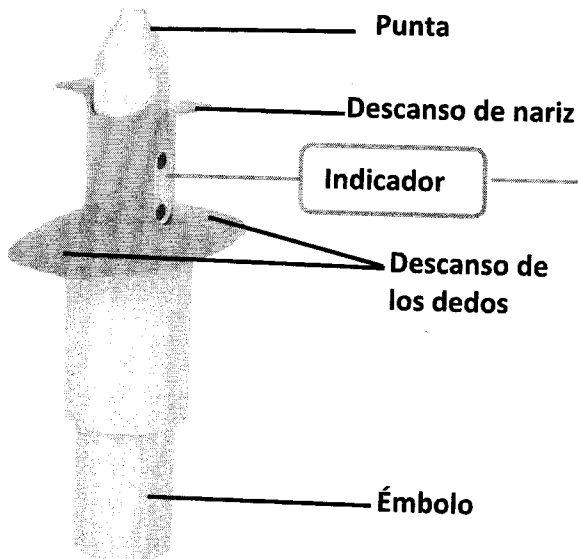
HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_IFU_USPI May-19_V2.0_es

Producto: SPRAVATO®

Nro de registro:

Dispositivo Spray Nasal

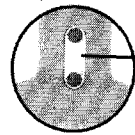


Cada dispositivo proporciona dos pulverizaciones conteniendo un total de 28 mg de esketamina.

Indicador

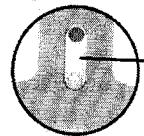
Un dispositivo proporciona 2 pulverizaciones.
(1 pulverización para cada orificio nasal)

2 puntos verdes (0 mg liberados)



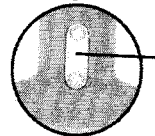
Dispositivo completo

1 punto verde



Una pulverización liberada

Sin puntos verdes (28 mg liberados)



Dispositivo vacío

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

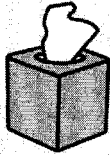
AR_ESK_nasSPR_IFU_USPI May-19_V2.0_es

Producto: SPRAVATO®

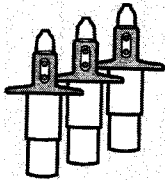
Nro de registro:

Paso 1 Prepararse

Solamente antes del primer dispositivo:



Instruir al paciente de sonarse la nariz **solamente antes del primer dispositivo.**



Confirmar el número de dispositivos requeridos.

28 mg = 1 dispositivo

56 mg = 2 dispositivos

84 mg = 3 dispositivos

Specialist: CPB

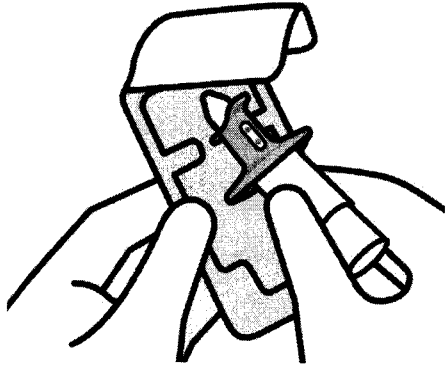
HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

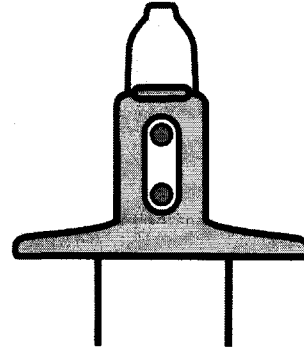
AR_ESK_nasSPR_IFU_USPI May-19_V2.0_es

Paso 2 Preparar el dispositivo



Profesional de la salud:

Verificar la fecha de vencimiento ('EXP').
Si está vencido, conseguir un nuevo dispositivo.
Abrir el blister y sacar el dispositivo.



Profesional de la salud:

No probar el dispositivo.
Esto resultará en una pérdida del medicamento.

Verificar que el indicador muestre **2 puntos verdes**. Si no los muestra, elimine el dispositivo y consiga uno nuevo.
Entregue el dispositivo al paciente.

Specialist: CPB

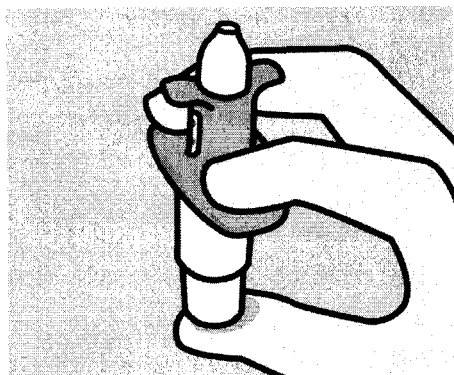
HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_ESK_nasSPR_IFU_USPI May-19_V2.0_es

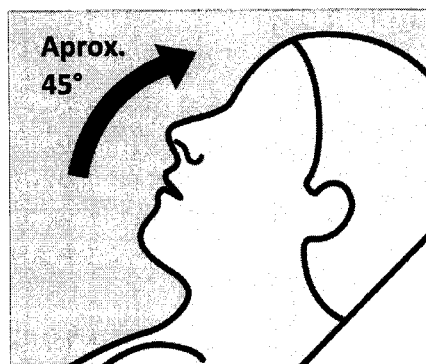
Paso 3 Preparar al paciente



El paciente debe:

Sostener el dispositivo como se muestra, con el pulgar sosteniendo suavemente el émbolo.

No presionar el émbolo.



El paciente debe:

Reclinar la cabeza a aproximadamente **45 grados** durante la administración para mantener la medicación dentro de la nariz.

Specialist: CPB

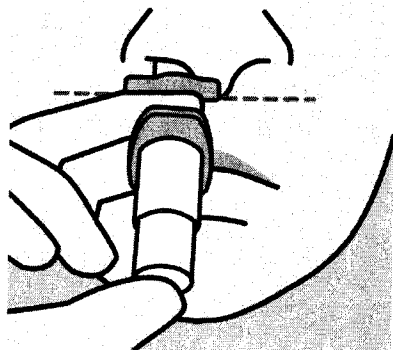
MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

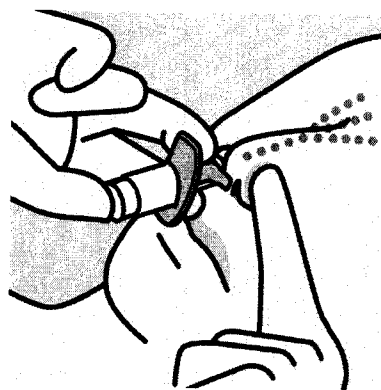
AR_ESK_nasSPR_IFU_USPI May-19_V2.0_es

Paso 4 El paciente administra una vez en cada orificio nasal



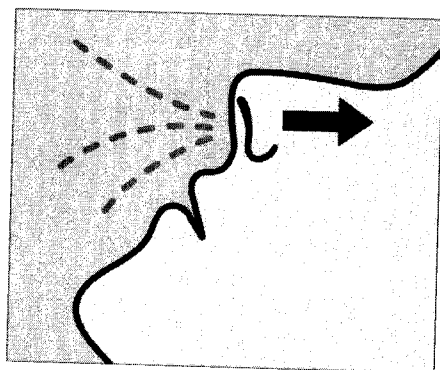
El paciente debe:

Insertar la punta derecha en el primer **orificio nasal**. El descanso de la nariz debe tocar **la piel entre ambos orificios nasales**.



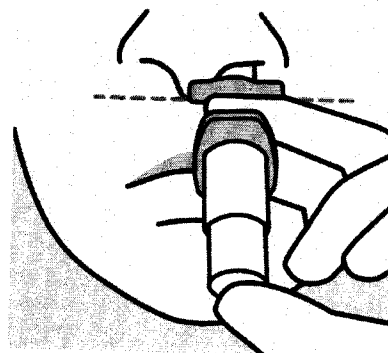
El paciente debe:

Cerrar el orificio nasal opuesto. **Respirar a través de la nariz** mientras que aprieta el émbolo completamente hasta que frene.



El paciente debe:

Inhalar suavemente luego de la administración para mantener la medicación dentro de la nariz.



El paciente debe:

Cambiar de mano para insertar la punta en el **segundo orificio nasal**. Repetir el paso 4 para administrar el segundo spray.

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

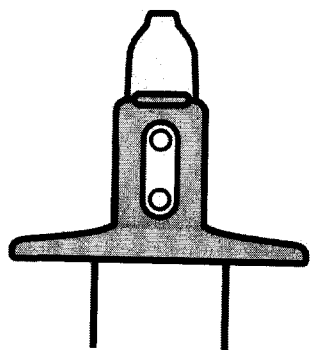
QC: BDM

AR_ESK_nasSPR_IFU_USPI May-19_V2.0_es

Producto: SPRAVATO®

Nro de registro:

Paso 5 Confirmar la administración y descansar

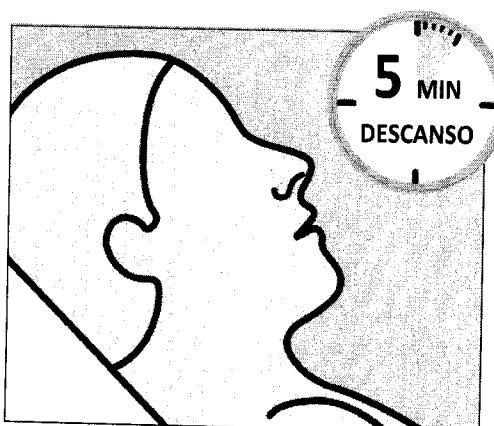


Profesional de la salud:

Tomar el dispositivo del paciente.

Verificar que el indicador no muestre puntos verdes. Si ve algún punto verde, haga que el paciente vuelva a administrar en el segundo orificio nasal.

Verificar nuevamente el indicador para confirmar que el dispositivo está vacío.



El paciente debe:

Descansar en una posición cómoda (preferentemente, semireclinado) por **5 minutos luego de cada dispositivo.**

Si gotea líquido, tocar la nariz con un pañuelo.



No sonarse la nariz.

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

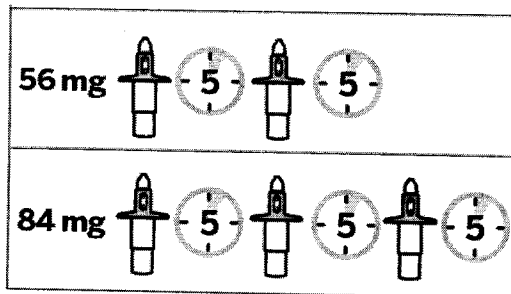
QC: BDM

AR_ESK_nasSPR_IFU_USPI May-19_V2.0_es

Producto: SPRAVATO®

Nro de registro:

Siguiente dispositivo



Profesional de la salud:

Repetir los pasos 2-5 para el siguiente dispositivo.

IMPORTANTE: Asegurarse que el paciente **espere 5 minutos luego de cada dispositivo** para permitir la absorción del medicamento.

Eliminación

Elimine el (los) dispositivo(s) usado(s) según los requerimientos locales.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_ESK_nasSPR_IFU_USPI May-19_V2.0_es

Producto: SPRAVATO®
Nro de registro:



Elaboración y acondicionamiento primario en: Renaissance Lakewood LLC, 1200 Paco Way, Lakewood, NJ 08701, New Jersey, Estados Unidos.

Acondicionamiento secundario en: Janssen Ortho LLC, State Road 933, Km 0.1, Mamey Ward, 00778 Gurabo, Puerto Rico, Estados Unidos / Janssen Cilag Manufacturing LLC, State Road 933 Km 0.1, Mamey Ward, 00778 Gurabo, Puerto Rico, Estados Unidos.

Importado por Janssen Cilag Farmacéutica S.A., Mendoza 1259 - C1428DJG - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina.


Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°
Directora Técnica: Farm. Georgina Rodriguez

® Marca Registrada

Fecha de última revisión:



anmat
Specialist: CPB
TSANG Hwei Ping
CUIL 27188465507
HA approval date:



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932
MAF revision: C
QC: BDM
AR_ESK_nasSPR_IFU_USPI May-19_V2.0_es



PROSPECTO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

**SPRAVATO®
ESKETAMINA
Spray nasal
28 mg de Esketamina por dispositivo**

Vía nasal
Industria estadounidense
Venta bajo receta oficial y decreto (Psicotrópico lista II)

USO PROFESIONAL EXCLUSIVO - PROHIBIDA SU VENTA AL PÚBLICO

Este medicamento debe ser administrado por profesionales médicos en el ámbito institucional

¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de SPRAVATO®?

SPRAVATO® puede causar efectos colaterales serios, incluyendo:

- **Sedación y disociación.** SPRAVATO® puede causar sueño (sedación), desmayo, mareo, vértigo, ansiedad o sensación de desconexión de sí mismo, de sus pensamientos, sensaciones, espacio y tiempo (disociación).
 - Informe inmediatamente a su médico si siente que no puede permanecer despierto o si siente que se va a desmayar.
 - Su médico debe monitorearlo para identificar efectos secundarios graves, durante por lo menos 2 horas siguientes a la dosis de SPRAVATO®. Su médico decidirá cuándo puede salir del centro de atención médica.
- **Abuso y uso indebido.** Existe un riesgo de abuso, así como de dependencia física y psicológica con el tratamiento con SPRAVATO®. Su médico debe verificar la presencia de signos de abuso y dependencia antes y durante el tratamiento con SPRAVATO®.
 - Informe a su médico si alguna vez ha abusado o ha sido dependiente del alcohol, medicamentos de prescripción, o drogas ilegales.
 - Su médico puede ofrecerle más información acerca de las diferencias entre la dependencia física y psicológica y la adicción a las drogas.

Aumento del riesgo de pensamientos y acciones suicidas. SPRAVATO® puede empeorar la depresión y los pensamientos y conductas suicidas, especialmente durante los primeros meses de tratamiento y cuando se cambia la dosis. La depresión y otras enfermedades mentales graves son las causas más importantes de los pensamientos y acciones suicidas. Algunas personas pueden tener un riesgo mayor de pensamientos o acciones suicidas. Estas incluyen las que tienen (o tienen historial familiar de) depresión o historia de pensamientos y acciones suicidas.

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PIL_USPI May-19_V2.0_es

Página 1 de 15

Página 1 de 5

¿Cómo puedo vigilar y tratar de prevenir los pensamientos y acciones suicidas?

- Preste atención a cualquier cambio, especialmente a los cambios súbitos en el ánimo, comportamiento, pensamientos o sentimientos, o si usted desarrolla pensamientos o acciones suicidas.
- Informe inmediatamente a su médico si tiene algún cambio nuevo o repentino en el estado de ánimo, comportamiento, pensamientos o sentimientos.
- Asista a todas las visitas de seguimiento programadas con su médico. De ser necesario, llame a su médico entre las visitas, en particular si tiene preocupaciones sobre los síntomas.

Informe inmediatamente a su médico si tiene cualquiera de los siguientes síntomas, en particular si son nuevos, empeoran o le preocupan:

- Intenta cometer suicidio
- Piensa acerca del suicidio o la muerte
- Empeoramiento de la depresión
- Otros cambios inusuales en el comportamiento o el ánimo

SPRAVATO® no es para usar en niños.

¿Qué es SPRAVATO®?

SPRAVATO® es un medicamento de prescripción médica, usado junto con un antidepresivo de administración oral, para adultos con depresión resistente al tratamiento (TRD).

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

Se desconoce si SPRAVATO® es seguro y efectivo en niños.

No use SPRAVATO® si usted:

- Tiene enfermedad de los vasos sanguíneos (aneurisma vascular) (incluyendo en el cerebro, tórax, aorta abdominal, brazos y piernas)
- Tiene una conexión anormal entre sus venas y arterias (malformación arteriovenosa)
- Tiene historial de sangrado en el cerebro
- Es alérgico a la esketamina, ketamina o a cualquiera de los ingredientes de SPRAVATO®. Al final de este prospecto se encuentra una lista de ingredientes de SPRAVATO®.

Si no está seguro de que tiene alguna de las condiciones anteriores, llame a su médico antes de usar SPRAVATO®.

Antes de usar SPRAVATO®, informe a su médico sobre sus condiciones médicas, incluyendo si usted:

- tiene problemas cardíacos o cerebrales, incluyendo:
 - presión arterial elevada (hipertensión)
 - latido cardíaco lento o rápido que causan disnea, dolor de pecho, aturdimiento o desmayo
 - historial de ataque cardíaco
 - historial de accidente cerebrovascular
 - enfermedad de una válvula cardíaca o insuficiencia cardíaca

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PIL_USPI May-19_V2.0_es

Página 2 de 15

Página 2 de 5

- historial de lesión cerebral o cualquier condición que cause un aumento de la presión en el cerebro
- tiene problemas hepáticos
- tuvo alguna vez una condición llamada “psicosis” (ver, sentir o escuchar cosas que no existen o creer en cosas que no son ciertas)
- está embarazada o planea quedar embarazada. SPRAVATO® puede hacerle daño a su bebé. Usted no debería usar SPRAVATO® si está embarazada.
 - Informe inmediatamente a su médico si queda embarazada durante el tratamiento con SPRAVATO®.
 - Si usted puede quedar embarazada, hable con su médico sobre los métodos para prevenir el embarazo durante el tratamiento con SPRAVATO®.
- Si está amamantando o planea hacerlo. Usted no debería amamantar durante el tratamiento con SPRAVATO®.

Converse con su médico acerca de los medicamentos que usted toma, incluyendo medicamentos de prescripción o de venta libre, vitaminas o suplementos de hierbas. El uso de SPRAVATO® con ciertos medicamentos puede causar efectos colaterales. En particular, informe a su médico si toma medicamentos depresores del sistema nervioso central (SNC), psicoestimulantes, o inhibidores de la Monoamino oxidasa (IMAO).

¿Cómo voy a usar SPRAVATO®?

- Usted mismo administrará el spray nasal de SPRAVATO®, bajo la supervisión del médico en un centro de salud. Su médico le mostrará cómo usar el dispositivo spray nasal de SPRAVATO®.
- Su médico le dirá qué cantidad de SPRAVATO® se aplicará y cuándo hacerlo.
- Siga su esquema de tratamiento con SPRAVATO®, exactamente como se lo indique su médico.
- Durante y después de cada uso del dispositivo spray nasal de SPRAVATO®, usted será supervisado por un médico, quien decidirá cuándo puede salir del centro de salud.
- Usted deberá planificar con un cuidador o con un miembro familiar, que maneje hasta su hogar después de la aplicación de SPRAVATO®.
- Si usted olvida una dosis de SPRAVATO®, su médico podrá cambiar su dosis y esquema de tratamiento.
- Algunas personas que usan SPRAVATO®, tienen náuseas y vómitos. Usted no debería comer por lo menos 2 horas antes de usar SPRAVATO® y no tomar líquidos durante por lo menos 30 minutos antes de usar el medicamento.
- Si usa corticosteroides intranasales o medicamentos descongestionantes intranasales, use estos medicamentos por lo menos 1 hora antes de aplicarse SPRAVATO®.

¿Qué debería evitar durante el uso de SPRAVATO®?

- **No maneje, opere maquinaria o realice cualquier actividad en la que deba estar completamente alerta después de usar SPRAVATO®. No participe en estas actividades, por lo menos hasta el día siguiente después de un sueño reparador. Lea “¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de SPRAVATO®?”**

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PIL_USPI May-19_V2.0_es
Página 3 de 15

Página 3 de 5

¿Cuáles son los posibles efectos adversos de SPRAVATO®?

SPRAVATO® puede causar efectos adversos serios incluyendo:

- Ver “¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de SPRAVATO®?”.
- **Aumento de la presión arterial.** SPRAVATO® puede causar un aumento temporal en su presión arterial que puede durar por 4 horas aproximadamente después de la aplicación de la dosis. Su médico medirá su presión arterial antes de la aplicación de SPRAVATO® y por lo menos 2 horas después de la aplicación de SPRAVATO®. Informe inmediatamente a su médico si siente dolor de pecho, falta de aire, dolor de cabeza grave súbita, cambio en la visión o convulsiones después de la aplicación de SPRAVATO®.
- **Problemas para pensar claramente.** Informe a su médico si tiene problemas para pensar o recordar.
- **Problemas en la vejiga.** Informe a su médico si desarrolla problemas para orinar, tales como orinar con frecuencia o necesidad urgente de orinar, dolor al orinar o si orina frecuentemente en la noche.

Los efectos colaterales más comunes de SPRAVATO® al ser usado con otro antidepresivo oral incluyen:

- | | |
|---------------------------------------|----------------------------------|
| • disociación | • sensación |
| • mareo | • ansiedad |
| • náusea | • falta de energía |
| • sedación | • aumento de la presión arterial |
| • vértigo | • vómito |
| • disminución del sentido del tacto y | • sensación de ebriedad |

Si ocurren estos efectos adversos comunes, se presentan justo después de la aplicación de SPRAVATO® y desaparecen el mismo día.

Estos no son todos los posibles efectos colaterales de SPRAVATO®.

Llame a su médico para obtener recomendaciones sobre los efectos secundarios.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247
Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

Información general sobre el uso seguro y efectivo de SPRAVATO®

Los medicamentos son algunas veces prescritos para fines diferentes a los contenidos en el prospecto. Usted puede solicitar a su médico información sobre SPRAVATO® dirigida a los médicos.

¿Cuáles son los ingredientes de SPRAVATO®?

Ingrediente activo: esketamina (como clorhidrato de esketamina).

Ingredientes inactivos: ácido cítrico monohidratado, edetato disódico, hidróxido de sodio y agua para inyectables.

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PIL_USPI May-19_V2.0_es
Página 4 de 15

Página 4 de 5

Producto: SPRAVATO®
Nro de registro:



*Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la
Página Web de la ANMAT:*

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o

llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaboración y acondicionamiento primario en: Renaissance Lakewood LLC, 1200 Paco Way, Lakewood, NJ 08701, New Jersey, Estados Unidos.

Acondicionamiento secundario en: Janssen Ortho LLC, State Road 933, Km 0.1, Mamey Ward, 00778 Gurabo, Puerto Rico, Estados Unidos / Janssen Cilag Manufacturing LLC, State Road 933 Km 0.1, Mamey Ward, 00778 Gurabo, Puerto Rico, Estados Unidos.

Importado por Janssen Cilag Farmacéutica S.A., Mendoza 1259 - C1428DJG - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°
Directora Técnica: Farm. Georgina Rodriguez

“Este medicamento se encuentra bajo un programa médico Plan de Gestión de Riesgos, cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de pacientes”

Centro de Atención al Cliente

Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com

Por teléfono: 0800 122 0238

® Marca Registrada

Fecha de última revisión:

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PIL_USPI May-19_V2.0_es

Página 5 de 15

Página 5 de 5

Producto: SPRAVATO®

Nro de registro:



INSTRUCCIONES DE USO

SPRAVATO®

ESKETAMINA

Spray nasal

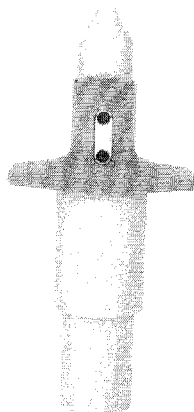
28 mg de Esketamina por dispositivo

Vía nasal

Industria estadounidense

Venta bajo receta oficial y decreto (Psicotrópico lista II)

USO PROFESIONAL EXCLUSIVO - PROHIBIDA SU VENTA AL PÚBLICO
Este medicamento debe ser administrado por profesionales médicos en el ámbito institucional



28 mg de Esketamina por dispositivo

Cada dispositivo proporciona dos pulverizaciones,
conteniendo un total de 28 mg de esketamina.

Importante

Este dispositivo está intencionado para ser administrado por el paciente, **bajo supervisión de un médico.**

Leer completamente las instrucciones de uso antes de entrenar y supervisar al Paciente.

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_IFU_USPI May-19_V2.0_es

Página 6 de 15

Página 1 de 10

Producto: SPRAVATO®
Nro de registro:



 **¿Necesita ayuda?**

Para ayuda adicional o para compartir su opinión comuníquese al:

Centro de Atención al Cliente

Por correo electrónico: infojanssen@janar.inj.com

Por teléfono: 0800 122 0238

Specialist: CPB

MAF revision: GK

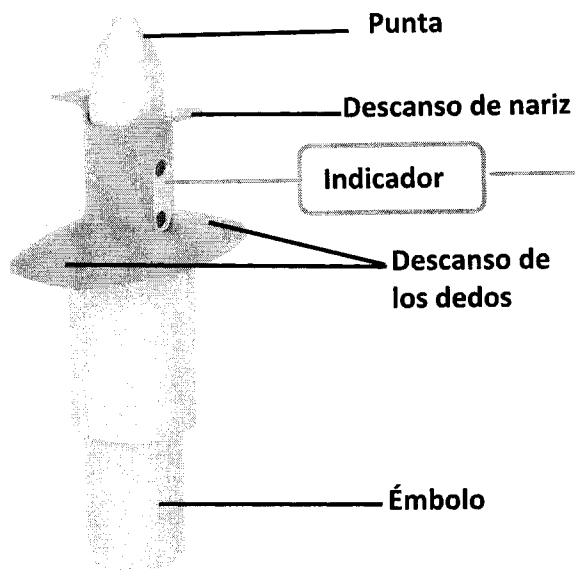
QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_IFU_USPI May-19_V2.0_es

Producto: SPRAVATO®
Nro de registro:

Dispositivo Spray Nasal

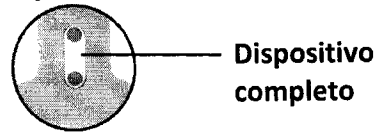


Cada dispositivo proporciona dos pulverizaciones conteniendo un total de 28 mg de esketamina.

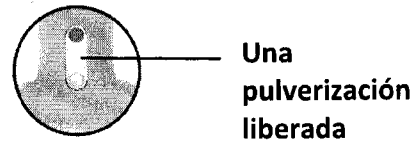
Indicador

Un dispositivo proporciona 2 pulverizaciones.
(1 pulverización para cada orificio nasal)

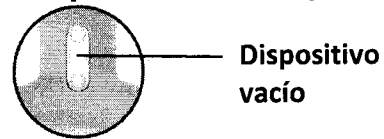
2 puntos verdes (0 mg liberados)



1 punto verde



Sin puntos verdes (28 mg liberados)



Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

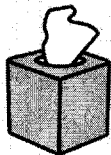
AR_ESK_nasSPR_IFU_USPI May-19_V2.0_es

Producto: SPRAVATO®

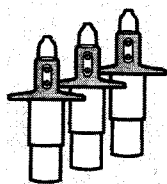
Nro de registro:

Paso 1 Prepararse

Solamente antes del primer dispositivo:



Instruir al paciente de sonarse la nariz **solamente antes del primer dispositivo.**



Confirmar el número de dispositivos requeridos.

28 mg = 1 dispositivo

56 mg = 2 dispositivos

84 mg = 3 dispositivos

Specialist: CPB

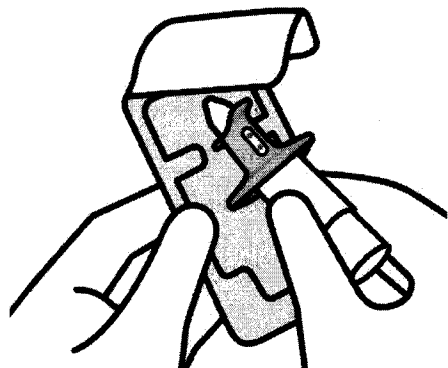
HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

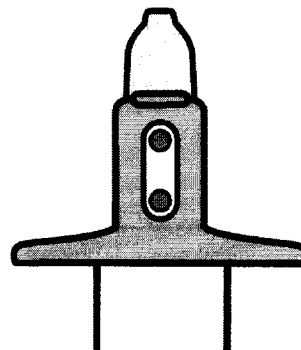
AR_ESK_nasSPR_IFU_USPI May-19_V2.0_es

Paso 2 Preparar el dispositivo



Profesional de la salud:

Verificar la fecha de vencimiento ('EXP').
Si está vencido, conseguir un nuevo dispositivo.
Abrir el blister y sacar el dispositivo.



Profesional de la salud:

No probar el dispositivo.
Esto resultará en una pérdida del medicamento.

Verificar que el indicador muestre **2 puntos verdes**. Si no los muestra, elimine el dispositivo y consiga uno nuevo.
Entregue el dispositivo al paciente.

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

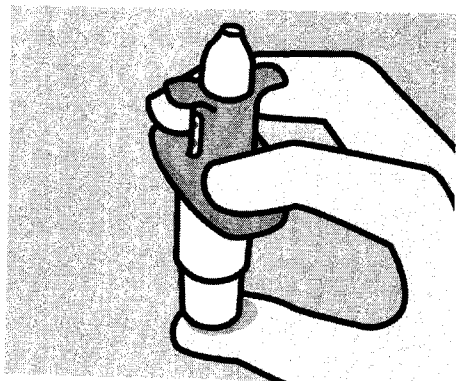
QC: BDM

AR_ESK_nasSPR_IFU_USPI May-19_V2.0_es

Producto: SPRAVATO®
Nro de registro:

Janssen  PHARMACEUTICAL COMPANIES OF
Johnson & Johnson

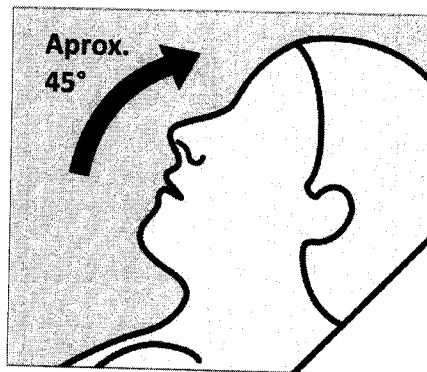
Paso 3 Preparar al paciente



El paciente debe:

Sostener el dispositivo como se muestra, con el pulgar sosteniendo suavemente el émbolo.

No presionar el émbolo.



El paciente debe:

Reclinar la cabeza a aproximadamente **45 grados** durante la administración para mantener la medicación dentro de la nariz.

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

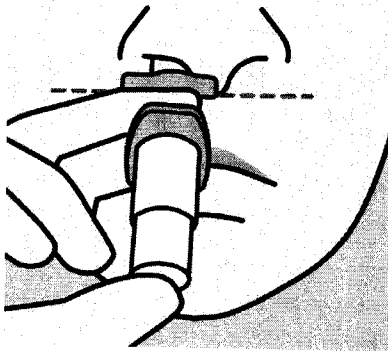
QC: BDM

AR_ESK_nasSPR_IFU_USPI May-19_V2.0_es

Página 11 de 15

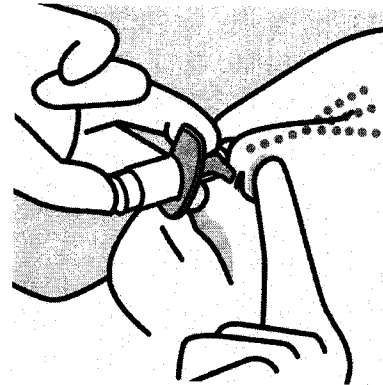
Página 6 de 10

Paso 4 El paciente administra una vez en cada orificio nasal



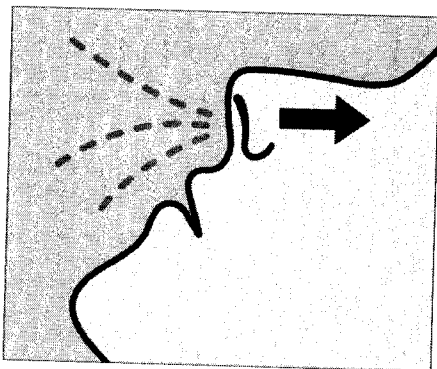
El paciente debe:

Insertar la punta derecha en el primer **orificio nasal**.
El descanso de la nariz debe tocar **la piel entre ambos orificios nasales**.



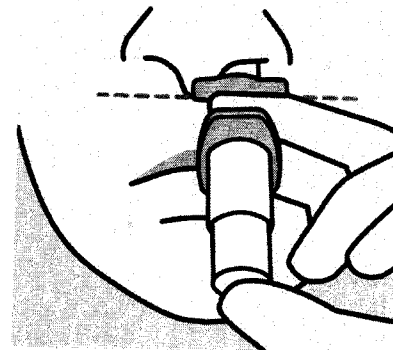
El paciente debe:

Cerrar el orificio nasal opuesto.
Respirar a través de la nariz mientras que aprieta el émbolo completamente hasta que frene.



El paciente debe:

Inhalar suavemente luego de la administración para mantener la medicación dentro de la nariz.



El paciente debe:

Cambiar de mano para insertar la punta en el **segundo orificio nasal**.
Repetir el paso 4 para administrar el segundo spray.

Specialist: CPB

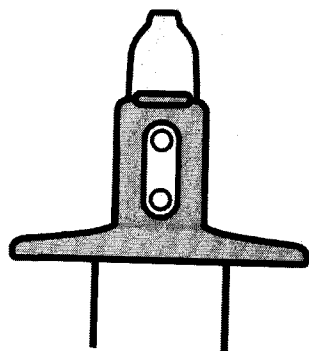
HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_ESK_nasSPR_IFU_USPI May-19_V2.0_es

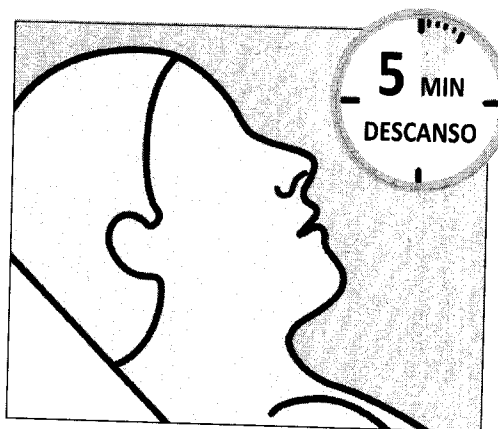
Paso 5 Confirmar la administración y descansar



Profesional de la salud:

Tomar el dispositivo del paciente.

Verificar que el indicador no muestre puntos verdes. Si ve algún punto verde, haga que el paciente vuelva a administrar en el segundo orificio nasal. Verificar nuevamente el indicador para confirmar que el dispositivo está vacío.



El paciente debe:

Descansar en una posición cómoda (preferentemente, semireclinado) por **5 minutos luego de cada dispositivo.**

Si gotea líquido, tocar la nariz con un pañuelo.



No sonarse la nariz.

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

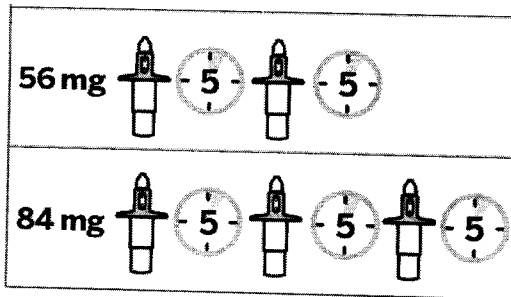
QC: BDM

AR_ESK_nasSPR_IFU_USPI May-19_V2.0_es

Producto: SPRAVATO®

Nro de registro:

Siguiente dispositivo



Profesional de la salud:

Repetir los pasos 2-5 para el siguiente dispositivo.

IMPORTANTE: Asegurarse que el paciente **espere 5 minutos luego de cada dispositivo** para permitir la absorción del medicamento.

Eliminación

Elimine el (los) dispositivo(s) usado(s) según los requerimientos locales.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_ESK_nasSPR_IFU_USPI May-19_V2.0_es

Producto: SPRAVATO®

Nro de registro:



Elaboración y acondicionamiento primario en: Renaissance Lakewood LLC, 1200 Paco Way, Lakewood, NJ 08701, New Jersey, Estados Unidos.

Acondicionamiento secundario en: Janssen Ortho LLC, State Road 933, Km 0.1, Mamey Ward, 00778 Gurabo, Puerto Rico, Estados Unidos / Janssen Cilag Manufacturing LLC, State Road 933 Km 0.1, Mamey Ward, 00778 Gurabo, Puerto Rico, Estados Unidos.

Importado por Janssen Cilag Farmacéutica S.A., Mendoza 1259 - C1428DJG - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°


Directora Técnica: Farm. Georgina Rodriguez

® Marca Registrada

Fecha de última revisión:



anmat
Specialist: CPB
TSANG Huel Ping
CUIL 27188465507
HA approval date:



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932
MAF revision: C
QC: BDM
AR_ESK_nasSPR_IFU_USPI May-19_V2.0_es

Producto: SPRAVATO®
Nro de registro:



SPRAVATO®
ESKETAMINA
Spray intranasal
28 mg por dispositivo

Vía nasal
Industria estadounidense

Venta bajo receta oficial y decreto

COMPOSICIÓN

Cada dispositivo proporciona dos pulverizaciones, conteniendo un total de 28 mg de esketamina (equivalente a 32,3 mg de clorhidrato de esketamina) en 0,2 ml de una solución acuosa transparente e incolora.

Excipientes: ácido cítrico monohidratado, edetato disódico, hidróxido de sodio, agua para inyectables.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: otros antidepresivos. Código ATC: N06AX27.

INDICACIONES

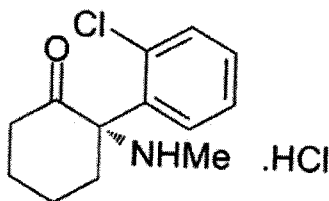
SPRAVATO® está indicado, en combinación con un antidepresivo oral, para el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento (TRD) en adultos (Ver “Estudios Clínicos – Depresión resistente al tratamiento”).

Limitaciones de Uso: SPRAVATO® no está aprobado como agente anestésico. No se ha establecido la seguridad y efectividad de SPRAVATO® como agente anestésico.

DESCRIPCIÓN

SPRAVATO® contiene clorhidrato de esketamina, un antagonista no competitivo del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA). La esketamina es el S-enantiómero de la ketamina racémica. El nombre químico es Clorhidrato de (S)-2-(o-clorofenil)-2-(metilamino)ciclohexanona. Su fórmula molecular es C₁₃H₁₆ClNO.HCl y su peso molecular es de 274,2.

La fórmula estructural es la siguiente:



Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Producto: SPRAVATO®

Nro de registro:



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

SPRAVATO® spray intranasal está destinado para la administración intranasal. El clorhidrato de esketamina está contenido en forma de solución en un vial de vidrio con tapa, ensamblado en un dispositivo spray intranasal. Cada dispositivo proporciona dos pulverizaciones, conteniendo un total de 28 mg de esketamina (equivalente a 32,3 mg de clorhidrato de esketamina) en 0,2 ml de una solución acuosa transparente e incolora, con un pH de 4,5.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de Acción

La esketamina, el S-enantiómero de la ketamina racémica, es un antagonista no selectivo, no competitivo del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), un receptor de glutamato ionotrópico. Se desconoce el mecanismo mediante el cual la esketamina ejerce su efecto antidepresivo. El principal metabolito circulante de la esketamina (noresketamina) demostró tener actividad sobre el mismo receptor, con menor afinidad.

Farmacodinamia

Electrofisiología Cardíaca

Se evaluó el efecto de SPRAVATO® (spray intranasal de 84 mg y 0,8 mg/kg de esketamina por vía intravenosa infundida durante 40 minutos) en el intervalo QTc en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y con control positivo (moxifloxacina 400 mg), de 4 períodos, cruzado, en 60 sujetos sanos. Se observó un gran incremento en la frecuencia cardíaca (es decir, > 10 lpm) tanto en el grupo de tratamiento intranasal como el tratado con esketamina intravenosa. La totalidad de la evidencia de los datos preclínicos y clínicos, indica la ausencia de una prolongación clínicamente relevante del intervalo QTc a la dosis terapéutica de esketamina.

Farmacocinética

La exposición a la esketamina aumenta con la dosis de 28 mg a 84 mg. El incremento de los valores de C_{max} y AUC fue menor que el proporcional a la dosis entre 28 mg y 56 mg u 84 mg, pero fue casi proporcional a la dosis entre 56 mg y 84 mg. No se observó acumulación de esketamina en plasma después de la administración dos veces por semana.

Absorción

La biodisponibilidad absoluta promedio es de aproximadamente 48% después de la administración del spray intranasal.

El tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima de esketamina es de 20 a 40 minutos siguientes a la última aplicación del spray intranasal de una sesión de tratamiento.

Specialist: CPB

MAF revision: GK

HA approval date:

QC: BDM

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Producto: SPRAVATO®

Nro de registro:



La variabilidad intersujeto de la esketamina oscila entre 27% a 66% para la C_{max} y 18% a 45% para el AUC_{∞} . La variabilidad intrasujeto de la esketamina es de aproximadamente 15% para la C_{max} y 10% para la AUC_{∞} .

Distribución

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

La unión a proteínas de esketamina fue aproximadamente de 43% a 45%.

La razón cerebro a plasma de noresketamina es 4 a 6 veces menor que la de esketamina.

Eliminación

Una vez alcanzada la C_{max} luego de la administración intranasal, la disminución de las concentraciones plasmáticas de esketamina fue bifásica, con una disminución rápida durante las primeras 2 a 4 horas y una vida media ($t_{1/2}$) terminal que fue entre 7 a 12 horas. La depuración promedio de esketamina después de la administración intravenosa es de 89 l/hora aproximadamente. La eliminación del metabolito principal, noresketamina, del plasma, es menor que la observada con esketamina. La declinación de las concentraciones plasmáticas de noresketamina es bifásica, con una declinación rápida durante las primeras 4 horas y una $t_{1/2}$ terminal promedio de aproximadamente 8 horas.

Metabolismo

La esketamina es metabolizada principalmente al metabolito noresketamina a través de las enzimas citocromo P450 (CYP) CYP2B6 y CYP3A4, y en menor medida por CYP2C9 y CYP2C19. La noresketamina es metabolizada a través de mecanismos dependientes de CYP y algunos metabolitos subsiguientes son sometidos a glucuronidación.

Excreción

Menos del 1% de la dosis de esketamina nasal se excreta como droga inalterada en la orina. Después de la administración intravenosa u oral, los metabolitos derivados de la esketamina fueron recuperados principalmente en la orina ($\geq 78\%$ de la dosis radiomarcada) y en menor grado en las heces ($\leq 2\%$ de la dosis radiomarcada).

Poblaciones Específicas

En la figura 1 se resumen las exposiciones a esketamina en poblaciones específicas. No se observaron diferencias significativas en la farmacocinética de SPRAVATO® spray intranasal según el sexo y el peso corporal total (> 39 a 170 kg) según un análisis de farmacocinética (PK, por sus siglas en inglés) poblacional. No hay experiencia clínica con SPRAVATO® spray intranasal en pacientes con diálisis renal o insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C).

Specialist: CPB

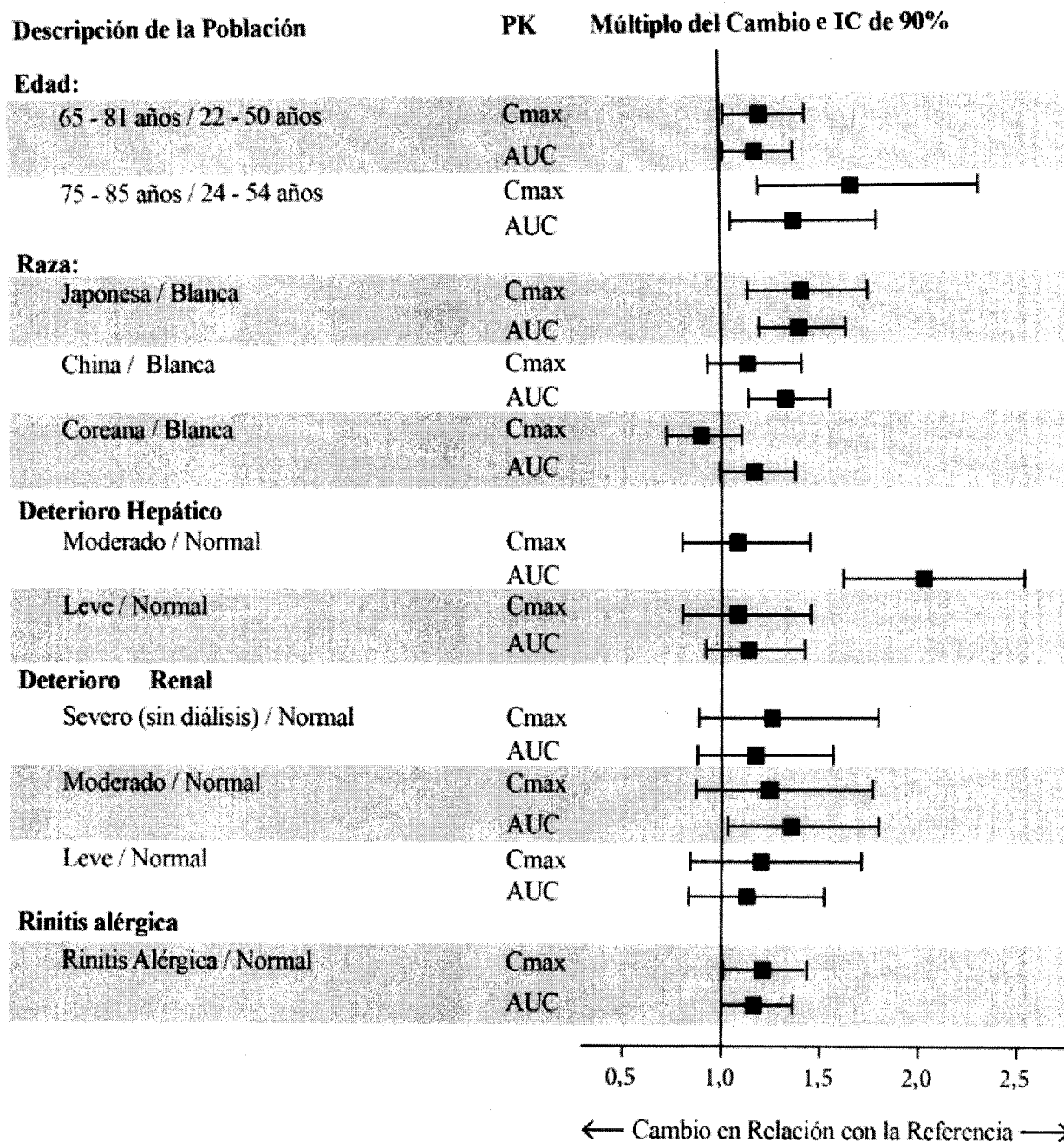
MAF revision: GK

HA approval date:

QC: BDM

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Figura 1: Efecto de las poblaciones específicas sobre la farmacocinética de esketamina



Estudios de interacción medicamentosa

En la figura 2 se resumen los efectos de otras drogas sobre las exposiciones a la esketamina administrada por vía intranasal. En la figura 3 se resume el efecto de SPRAVATO® sobre las exposiciones a otras drogas. Según estos resultados ninguna de las interacciones medicamentosas es clínicamente significativa.

Specialist: CPB

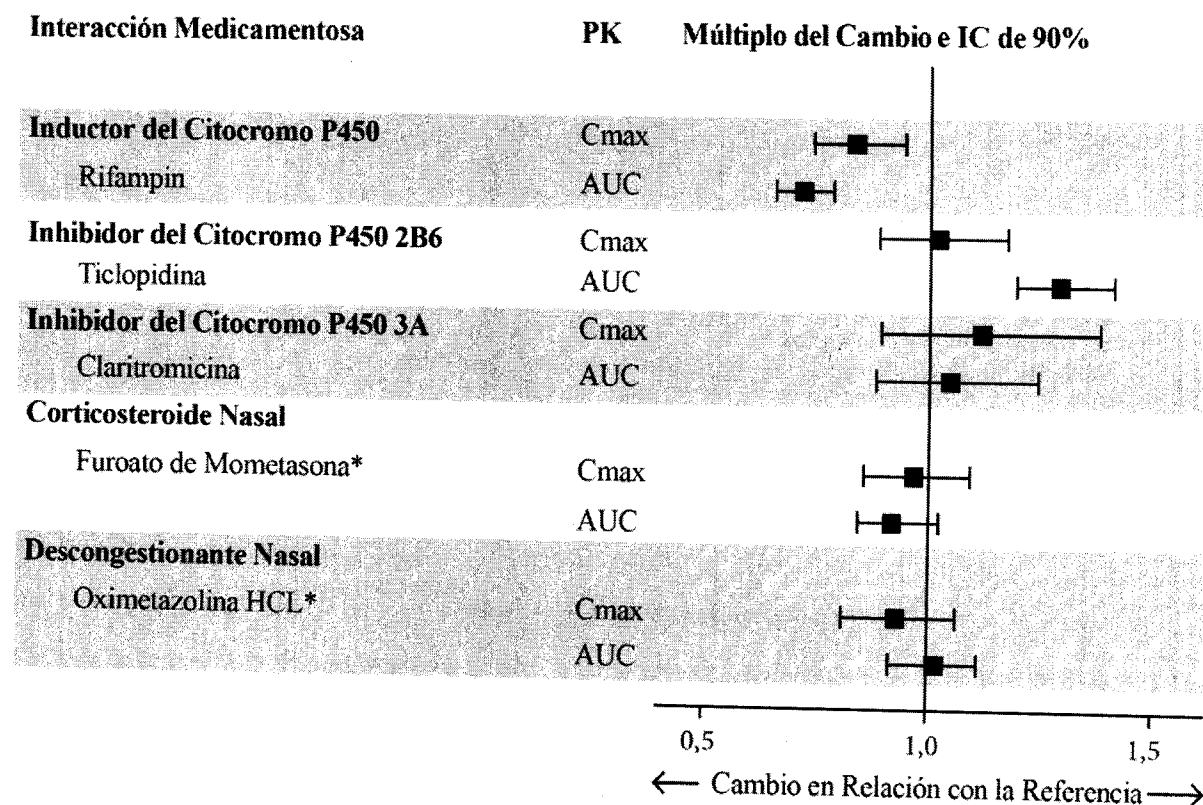
MAF revision: GK

HA approval date:

QC: BDM

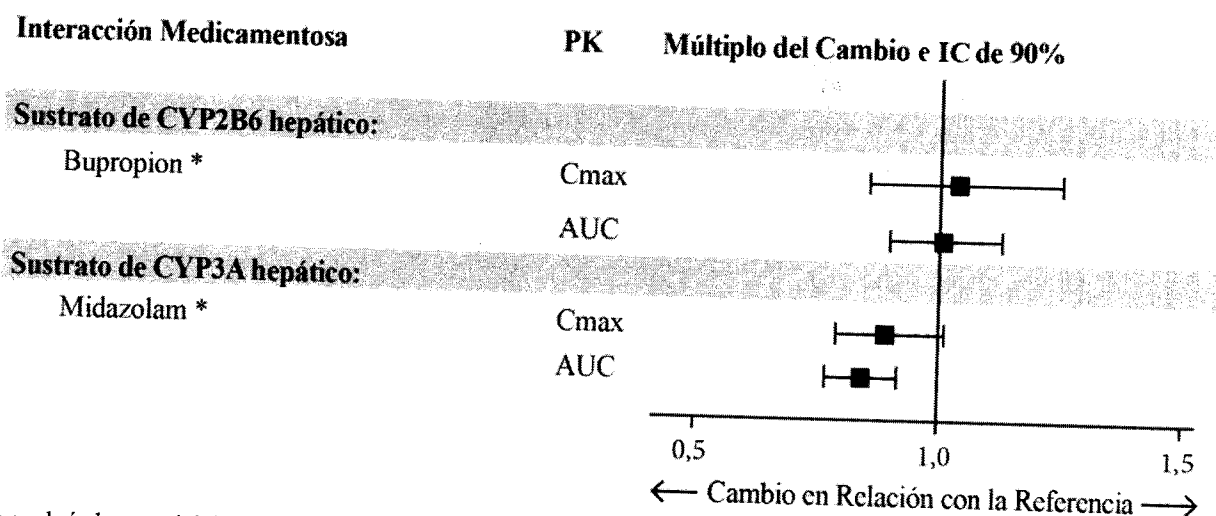
AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Figura 2. Efecto de los fármacos coadministrados sobre la farmacocinética de esketamina



*Administrado 1 hora antes de la esketamina intranasal.

Figura 3: Efecto de la esketamina sobre la farmacocinética de fármacos coadministrados



*Se evaluó el potencial de inducción del citocromo P450 por la esketamina. La esketamina intranasal (84 mg) fue administrada dos veces a la semana durante 2 semanas. Se administró bupropión o midazolam en condiciones basales y 24 horas después

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Producto: SPRAVATO®

Nro de registro:



de la última dosis de esketamina.

Estudios In Vitro

Sistemas Enzimáticos: La esketamina tiene efectos inductores moderados sobre CYP2B6 y CYP3A4 en hepatocitos humanos. La esketamina y sus principales metabolitos no inducen a CYP1A2. La esketamina y sus principales metabolitos circulantes no mostraron efectos inhibidores potenciales contra las CYPs y las UGTs, excepto por una inhibición reversible débil de la noresketamina sobre CYP3A4.

Sistemas Transportadores: La esketamina no es un sustrato de los transportadores glicoproteína-P (P-gp; proteína 1 de resistencia a múltiples fármacos), proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP), o del transportador aniónico orgánico (OATP) 1B1, u OATP1B3. La esketamina y sus principales metabolitos circulantes no inhiben a estos transportadores o al transportador 1 extrusor de múltiples fármacos y toxinas (MATE1) y MATE-2K o al transportador 2 de cationes orgánicos (OCT2), OAT1 u OAT3.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Consideraciones importantes previas al comienzo y durante la terapia

SPRAVATO® debe ser administrado bajo la supervisión directa de un médico. Una sesión de tratamiento consiste en la administración intranasal de SPRAVATO® y en la observación posterior a la administración bajo supervisión.

Evaluación de la presión arterial antes y después del tratamiento

- Evaluar la presión arterial antes de administrar SPRAVATO® (Ver “Advertencias y Precauciones – Aumento de la presión arterial”).
- Si la presión arterial basal es elevada (por ejemplo, sistólica >140 mmHg, diastólica > 90 mmHg), considerar los riesgos de los incrementos a corto plazo de la presión arterial y el beneficio del tratamiento con SPRAVATO® en pacientes con TRD (Ver “Advertencias y Precauciones – Aumento de la presión arterial”). No administrar SPRAVATO® si el aumento de la presión arterial o la presión intracraneal representan un riesgo serio (Ver “Contraindicaciones”).
- Evaluar la presión arterial aproximadamente a los 40 minutos posteriores a la administración de SPRAVATO® (tiempo que se corresponde con el C_{max}) y luego según se requiera clínicamente.
- Si la presión arterial esta disminuyendo y el paciente parece estar clínicamente estable durante al menos dos horas, el paciente puede retirarse al final del período de monitoreo posterior a la dosis; de lo contrario, continúe el monitoreo (Ver “Advertencias y Precauciones – Aumento de la presión arterial”).

Recomendaciones sobre el consumo de alimentos y líquidos antes de la administración

Debido a que algunos pacientes pueden presentar náuseas y vómitos luego de la administración de SPRAVATO® (Ver “Reacciones Adversas – Experiencia de los ensayos clínicos”), advertir a los

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Producto: SPRAVATO®

Nro de registro:



pacientes que eviten ingerir alimentos durante al menos 2 horas antes de la administración y evitar tomar líquidos por lo menos 30 minutos antes de la administración.

Corticosteroide intranasal o descongestivo intranasal

En los pacientes que requieren un corticosteroide intranasal o un descongestivo intranasal el día de la dosificación, deben administrar estos fármacos por lo menos 1 hora antes de SPRAVATO® (Ver “Propiedades farmacológicas – Farmacocinética”).

Dosis Recomendada

Administrar SPRAVATO® junto con un antidepresivo oral (AD).

La posología recomendada para SPRAVATO® se muestra en la Tabla 1. Los ajustes de dosificación deben hacerse en función a la eficacia y tolerabilidad. La evidencia del beneficio terapéutico debe ser evaluada al final de la fase de inducción para determinar la necesidad de continuar el tratamiento.

Tabla 1: Dosificación Recomendada de SPRAVATO®

		Adultos
Fase de Inducción	<u>Semanas 1 a 4:</u>	Dosis inicial el Día 1: 56 mg
	Administrar dos veces por semana	Dosis subsiguientes: 56 mg u 84 mg
Fase de Mantenimiento	<u>Semanas 5 a 8:</u>	
	Administrar una vez a la semana	56 mg u 84 mg
	<u>Semana 9 y posteriores:</u>	
	Administrar cada 2 semanas o una vez a la semana*	56 mg u 84 mg

*La frecuencia de dosificación debe ser individualizada a la dosificación menos frecuente, para mantener la remisión/respuesta.

Luego que los síntomas depresivos mejoren, se recomienda continuar con el tratamiento por al menos 6 meses.

Instrucciones de administración

SPRAVATO® es sólo para uso intranasal. El dispositivo spray intranasal suministra un total de 28 mg de esketamina. Para prevenir la pérdida de medicación, no accione el dispositivo antes de su uso. Utilice 2 dispositivos (para una dosis de 56 mg) o 3 dispositivos (para una dosis de 84 mg), con un período de descanso de 5 minutos entre el uso de cada dispositivo. Siga estas instrucciones de administración y lea las “Instrucciones de uso” antes de la administración:

Specialist: CPB

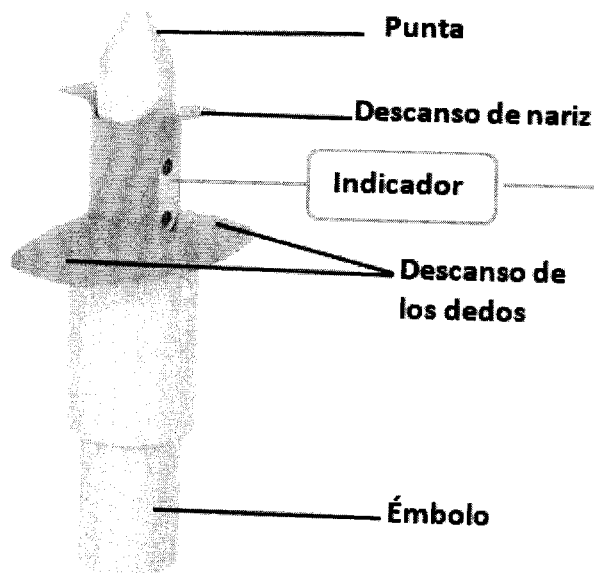
HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Dispositivo Spray Nasal

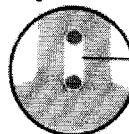


Cada dispositivo proporciona dos pulverizaciones conteniendo un total de 28 mg de esketamina.

Indicador

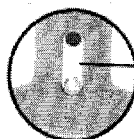
Un dispositivo proporciona 2 pulverizaciones.
(1 pulverización para cada orificio nasal)

2 puntos verdes (0 mg liberados)



Dispositivo completo

1 punto verde



Una pulverización liberada

Sin puntos verdes (28 mg liberados)



Dispositivo vacío

Specialist: CPB

HA approval date:

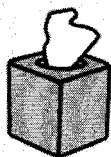
MAF revision: GK

QC: BDM

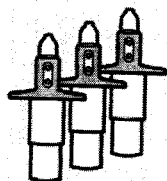
AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Paso 1 Prepararse

Solamente antes del primer dispositivo:



Instruir al paciente de sonarse la nariz **solamente antes del primer dispositivo.**



Confirmar el número de dispositivos requeridos.

28 mg = 1 dispositivo

56 mg = 2 dispositivos

84 mg = 3 dispositivos

Specialist: CPB

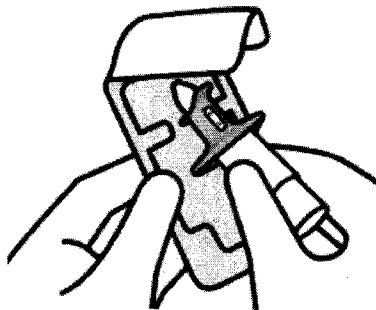
HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

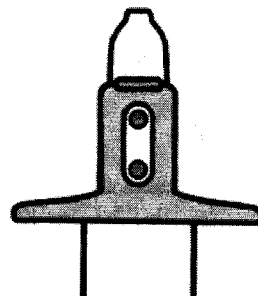
AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Paso 2 Preparar el dispositivo



Profesional de la salud:

Verificar la fecha de vencimiento ('EXP').
Si está vencido, conseguir un nuevo dispositivo.
Abrir el blister y sacar el dispositivo.

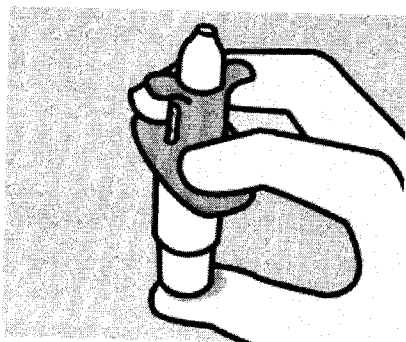


Profesional de la salud:

No probar el dispositivo.
Esto resultará en una pérdida del medicamento.

Verificar que el indicador muestre **2 puntos verdes**. Si no los muestra, elimine el dispositivo y consiga uno nuevo.
Entregue el dispositivo al paciente.

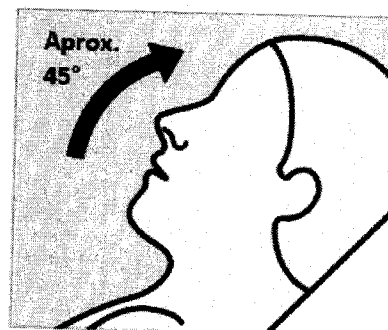
Paso 3 Preparar al paciente



El paciente debe:

Sostener el dispositivo como se muestra, con el pulgar sosteniendo suavemente el émbolo.

No presionar el émbolo.



El paciente debe:

Reclinar la cabeza a aproximadamente **45 grados** durante la administración para mantener la medicación dentro de la nariz.

Specialist: CPB

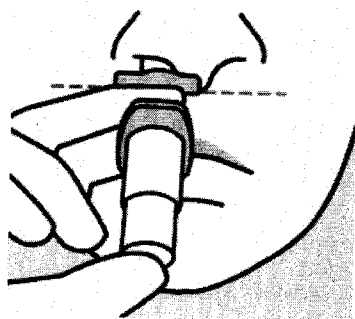
HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

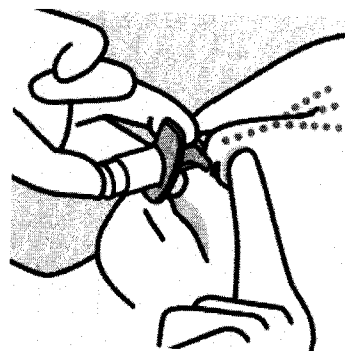
AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Paso 4 El paciente administra una vez en cada orificio nasal



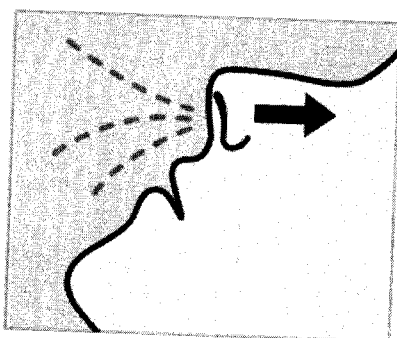
El paciente debe:

Insertar la punta derecha en el primer **orificio nasal**.
El descanso de la nariz debe tocar **la piel entre ambos orificios nasales**.



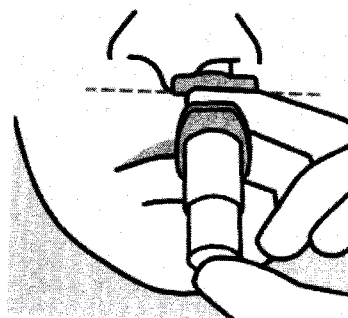
El paciente debe:

Cerrar el orificio nasal opuesto.
Respirar a través de la nariz mientras que aprieta el émbolo completamente hasta que frene.



El paciente debe:

Inhalar suavemente luego de la administración para mantener la medicación dentro de la nariz.



El paciente debe:

Cambiar de mano para insertar la punta en el **segundo orificio nasal**.
Repetir el paso 4 para administrar el segundo spray.

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

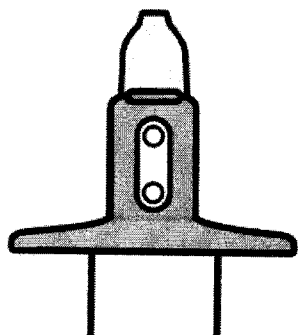
QC: BDM

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Página 11 de 45

Página 11 de 36

Paso 5 Confirmar la administración y descansar

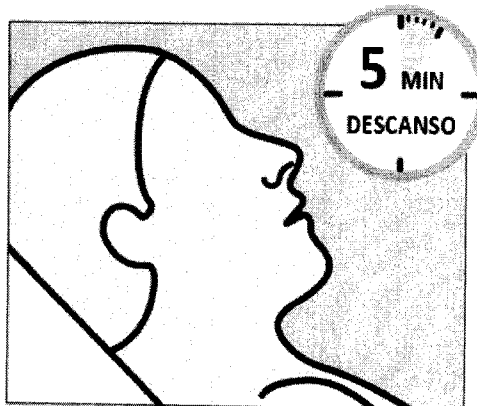


Profesional de la salud:

Tomar el dispositivo del paciente.

Verificar que el indicador no muestre puntos verdes. Si ve algún punto verde, haga que el paciente vuelva a administrar en el segundo orificio nasal.

Verificar nuevamente el indicador para confirmar que el dispositivo está vacío.



El paciente debe:

Descansar en una posición cómoda (preferentemente, semireclinado) por **5 minutos** luego de cada dispositivo.

Si gotea líquido, tocar la nariz con un pañuelo.



No sonarse la nariz.

Specialist: CPB

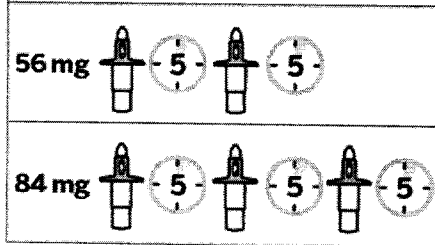
HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Siguiente dispositivo



Profesional de la salud:

Repetir los pasos 2-5 para el siguiente dispositivo.

IMPORTANTE: Asegurarse que el paciente **espere 5 minutos luego de cada dispositivo** para permitir la absorción del medicamento.

Eliminación

Elimine el (los) dispositivo(s) usado(s) según los requerimientos locales.

Observación Posterior a la Administración

Durante y después de la administración de SPRAVATO® en cada sesión de tratamiento, observar al paciente durante por lo menos 2 horas, hasta que sea seguro que el paciente se retire (Ver “Advertencias y Precauciones – Sedación”, “Advertencias y Precauciones – Disociación”, “Advertencias y Precauciones – Aumento de la presión arterial” y “Advertencias y Precauciones – Deterioro de la Capacidad de Conducir u Operar Maquinaria”). Antes de la administración de SPRAVATO®, indicar a los pacientes que no deben realizar actividades potencialmente peligrosas, como conducir un vehículo motorizado u operar maquinarias hasta el día siguiente, después de un sueño reparador.

Sesión(es) de Tratamiento Omitida(s)

Si un paciente omite sesiones de tratamiento y si empeoran los síntomas de depresión, de acuerdo con el criterio clínico, considere volver al esquema posológico anterior del paciente (es decir, cada dos semanas a una vez por semana, semanalmente a dos veces por semana; ver Tabla 1).

Specialist: CPB

MAF revision: GK

HA approval date:

QC: BDM

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

CONTRAINDICACIONES

SPRAVATO® está contraindicado en pacientes con:

- Aneurisma vascular (incluyendo la aorta torácica y abdominal, y vasos arteriales periféricos e intracraneales) o malformación arteriovenosa (Ver “Advertencias y Precauciones – Aumento de la presión arterial”)
- Antecedentes de hemorragia intracerebral (Ver “Advertencias y Precauciones - Aumento de la presión arterial”)
- Hipersensibilidad a la esketamina, ketamina, o a cualquiera de sus excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

ADVERTENCIA: SEDACIÓN, DISOCIACIÓN, ABUSO Y USO INDEBIDO, Y PENSAMIENTOS Y COMPORTAMIENTOS SUICIDAS

Sedación

- Los pacientes tienen riesgo de sedación luego de la administración de SPRAVATO® (Ver “Advertencias y precauciones – Sedación”).

Disociación

- Los pacientes tienen riesgo de cambios disociativos o de percepción luego de la administración de SPRAVATO® (Ver “Advertencias y precauciones – Disociación”).

Debido al riesgo de sedación y disociación, los pacientes deben ser monitoreados durante al menos 2 horas en cada sesión de tratamiento, seguido de una evaluación para determinar cuando el paciente está considerado clínicamente estable y está listo para irse del centro de salud (Ver “Advertencias y precauciones – Sedación” y “Advertencias y precauciones – Disociación”).

Abuso y uso indebido

- SPRAVATO® tiene el potencial de ser usado como sustancia de abuso y usado indebidamente. Considerar los riesgos y beneficios de prescribir SPRAVATO® antes de usarlo en pacientes con mayor riesgo de abuso. Monitorear a los pacientes por signos y síntomas de abuso y uso indebido (Ver “Advertencias y precauciones – Abuso y uso indebido”).

Pensamientos y comportamientos suicidas

Los antidepresivos aumentaron el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes pediátricos y adultos jóvenes en los estudios a corto plazo. Monitorear de cerca a todos los pacientes tratados con antidepresivos por empeoramiento clínico, y por pensamientos y comportamientos suicidas emergentes. SPRAVATO® no está aprobado para pacientes pediátricos (Ver “Advertencias y precauciones – Pensamientos y comportamientos suicidas”).

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Sedación

En los ensayos clínicos, 49% a 61% de los pacientes tratados con SPRAVATO® desarrollaron sedación, según la Escala Modificada de Alerta/Sedación evaluada por el Observador (MOAA/s, por sus siglas en inglés) (Ver “Reacciones Adversas – Experiencia de los ensayos clínicos”), y 0,3% de los pacientes tratados con SPRAVATO® experimentaron pérdida de la conciencia (puntuación de MOAA/s de 0).

Debido a la posibilidad de una sedación retardada o prolongada, los pacientes deben ser monitoreados por un médico durante por lo menos 2 horas en cada sesión de tratamiento, seguido de una evaluación para determinar si el paciente es considerado clínicamente estable y listo para retirarse del centro de salud (Ver “Posología y forma de administración – Observación posterior a la administración”).

Monitoree cuidadosamente la sedación con el uso concomitante de SPRAVATO® y depresores del SNC (Ver “Interacciones Medicamentosas – Depresores del sistema nervioso central”).

Disociación

Los efectos psicológicos más frecuentes de SPRAVATO® fueron cambios disociativos o perceptivos (incluyendo distorsión del tiempo, del espacio y ilusiones), desrealización y despersonalización (61% a 75% de los pacientes tratados con SPRAVATO® desarrollaron cambios disociativos o perceptivos, según la Escala de Síntomas Disociativos Evaluados por el Médico) (Ver “Reacciones Adversas – Experiencia de los ensayos clínicos”). Debido a su potencial de inducir efectos disociativos, evalúe cuidadosamente a los pacientes con psicosis antes de la administración de SPRAVATO®; el tratamiento debe ser iniciado sólo si el beneficio supera el riesgo.

Debido al riesgo de disociación, los pacientes deben ser monitoreados por un médico durante por lo menos 2 horas en cada sesión de tratamiento, seguido de una evaluación para determinar si el paciente es considerado clínicamente estable y listo para retirarse del centro de salud (Ver “Posología y forma de administración – Observación posterior a la administración”).

Abuso y uso indebido

SPRAVATO® contiene esketamina, una sustancia controlada, y puede estar sujeta al uso abusivo y recreativo. Evaluar el riesgo de uso abusivo o indebido en cada paciente antes de prescribir SPRAVATO® y monitorear a todos los pacientes que estén recibiendo SPRAVATO® por el desarrollo de estos comportamientos o trastornos, incluyendo el comportamiento de búsqueda del fármaco, durante la terapia. Contacte a las autoridades locales para obtener información sobre cómo prevenir y detectar el uso abusivo o indebido de SPRAVATO®. Los individuos con antecedentes de dependencia o abuso de drogas están expuestos a un riesgo mayor; en consecuencia, considerar cuidadosamente, previo al tratamiento, su uso en individuos con historia de trastornos por uso de drogas y monitorear los signos de abuso o dependencia. (Ver “Dependencia y abuso del fármaco”).

Pensamientos y comportamientos suicidas en adolescentes y adultos jóvenes

En el análisis agrupado de ensayos controlados con placebo, de drogas antidepresivas (Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, ISRS, y otras clases de antidepresivos) que incluyeron

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

aproximadamente 77000 pacientes adultos y 4500 pacientes pediátricos (SPRAVATO® no está aprobado para pacientes pediátricos), la incidencia de pensamientos y conductas suicidas en pacientes de 24 años de edad y menores fue mayor que en los pacientes tratados con placebo. Hubo una variación considerable en el riesgo de pensamientos y conductas suicidas entre las drogas, pero se identificó un incremento del riesgo en pacientes jóvenes con la mayoría de los fármacos estudiados. Hubo diferencias en el riesgo absoluto de pensamientos y conductas suicidas entre las diferentes indicaciones, con una incidencia mayor en pacientes con un trastorno depresivo mayor (MDD, por sus siglas en inglés). Las diferencias entre la droga y el placebo en el número de casos de pensamientos y conductas suicidas cada 1000 pacientes tratados se presentan en la Tabla 2.

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

Rango de Edad (Años)	Diferencias entre el fármaco y el placebo en el número de pacientes con pensamientos o conductas suicidas por 1000 pacientes tratados
	Incrementos en comparación con placebo
<18	14 pacientes adicionales
18-24	5 pacientes adicionales
	Reducciones en comparación con placebo
25-64	1 paciente menos
≥65	6 pacientes menos

* SPRAVATO® no está aprobado para pacientes pediátricos

Se desconoce si el riesgo de pensamientos y conductas suicidas en niños, adolescentes y adultos jóvenes se extiende al uso a largo plazo, es decir, más de cuatro meses. Sin embargo, hay evidencias sustanciales de estudios de mantenimiento controlados con placebo en adultos con MDD, de que los antidepresivos retrasan la recurrencia de la depresión y que la depresión es, en sí mismo, un factor de riesgo de pensamientos y conductas suicidas.

Monitorear a todos los pacientes tratados con antidepresivos por deterioro clínico y aparición de pensamientos o comportamientos suicidas, particularmente durante los primeros meses de terapia con la droga y cada vez que se cambie la dosificación. Recomendar a los miembros de la familia o a los cuidadores de los pacientes, monitorear los cambios en el comportamiento y alertar al médico. Considerar cambiar el régimen terapéutico, incluyendo la posible discontinuación de SPRAVATO® y/o el antidepresivo oral concomitante, en pacientes cuya depresión es consistentemente peor, o en aquellos que experimenten la aparición de pensamientos o comportamientos suicidas.

Aumento de la presión arterial

SPRAVATO® provoca aumentos en la presión arterial (PA) sistólica y/o diastólica en todas las dosis recomendadas. Las elevaciones de PA alcanzan niveles máximos en aproximadamente 40 minutos siguientes a la administración de SPRAVATO® y persisten por 4 horas aproximadamente (Ver “Reacciones Adversas – Experiencia de los ensayos clínicos”).

Aproximadamente 8% a 17% de los pacientes tratados con SPRAVATO® y 1% a 3% de los pacientes

Specialist: CPB

MAF revision: GK

HA approval date:

QC: BDM

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Producto: SPRAVATO®

Nro de registro:



tratados con placebo experimentan un aumento de más de 40 mmHg en la PA sistólica y/o 25 mmHg en la PA diastólica durante las primeras 1,5 horas siguientes a la administración, por lo menos una vez durante las 4 primeras semanas de tratamiento. Es posible que ocurran incrementos importantes de la presión arterial después de cualquier dosis administrada, aun cuando se hayan observado efectos menores sobre la presión arterial con las administraciones previas. SPRAVATO® está contraindicado en pacientes en quienes el incremento de la PA o de la presión intracraneal represente un riesgo serio (por ejemplo, enfermedad vascular aneurismática, malformación arteriovenosa, historia de hemorragia cerebral) (Ver “Contraindicaciones”). Antes de prescribir SPRAVATO®, los pacientes con otras condiciones cardiovasculares y cerebrovasculares deben ser evaluados cuidadosamente para determinar si los beneficios potenciales de SPRAVATO® superan sus riesgos.

Evalúe la PA antes de la administración de SPRAVATO®. En pacientes cuya PA es elevada antes de la administración de SPRAVATO® (como guía general: >140/90 mmHg) la decisión de retrasar la terapia con SPRAVATO® debe tomar en cuenta el balance entre el beneficio y el riesgo en cada paciente.

La PA debe ser monitoreada durante por lo menos 2 horas siguientes a la administración de SPRAVATO® (Ver “Posología y forma de administración – Consideraciones importantes previas al comienzo y durante la terapia” y “Posología y forma de administración – Observación posterior a la administración”). Medir la presión arterial aproximadamente a los 40 minutos siguientes a la dosis y luego de acuerdo con el criterio clínico, hasta que los valores bajen. Si la PA continúa elevada, solicitar lo más pronto posible asistencia de médicos experimentados en el manejo de la PA. Referir inmediatamente a cuidados de emergencia a los pacientes que experimenten síntomas de una crisis hipertensiva (por ejemplo, dolor de pecho, disnea) o encefalopatía hipertensiva (por ejemplo, cefalea grave súbita, trastornos visuales, convulsiones, disminución de la conciencia o déficits neurológicos focales).

Monitorear cuidadosamente la presión arterial durante el uso concomitante de SPRAVATO® con psicoestimulantes o inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) (Ver “Interacciones Medicamentosas – Psicoestimulantes” e “Interacciones Medicamentosas – Inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO)”).

En los pacientes con historia de encefalopatía hipertensiva, se requiere un monitoreo más intensivo, que incluya evaluaciones más frecuentes de la presión arterial y de los síntomas, debido a que estos pacientes están expuestos a un riesgo mayor de desarrollar encefalopatía, aún con incrementos pequeños de la presión arterial.

Deterioro cognitivo

Deterioro cognitivo a corto plazo

En un estudio realizado en voluntarios sanos, una dosis única de SPRAVATO® causó una disminución en el desempeño cognitivo 40 minutos después de la dosis. En comparación con los sujetos tratados con placebo, los sujetos tratados con SPRAVATO® requirieron un esfuerzo mayor para completar pruebas cognitivas 40 minutos después a la dosis. El desempeño cognitivo y el esfuerzo mental fueron comparables entre SPRAVATO® y el placebo, 2 horas después de la dosis. La somnolencia fue comparable 4 horas después de la dosis.

Specialist: CPB

MAF revision: GK

HA approval date:

QC: BDM

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Deterioro cognitivo a largo plazo

Se ha reportado deterioro cognitivo y de la memoria a largo plazo con el abuso o uso indebido repetido de ketamina. No se han observado efectos adversos del spray intranasal de SPRAVATO® sobre la función cognitiva en un estudio de seguridad abierto de un año; sin embargo, no se han evaluado los efectos cognitivos a largo plazo de SPRAVATO® después de un año.

Deterioro de la capacidad de conducir u operar maquinaria

Se realizaron dos estudios controlados con placebo para evaluar los efectos de SPRAVATO® sobre la capacidad de conducir (Ver “Estudios Clínicos – Efectos sobre la capacidad de conducir”). Los efectos de 84 mg de SPRAVATO® fueron comparables a los del placebo a las 6 y 18 horas posteriores a la dosis. Sin embargo, dos sujetos tratados con SPRAVATO® en uno de los estudios discontinuaron la prueba de manejo a las 8 horas siguientes a la dosis, debido a reacciones adversas relacionadas con SPRAVATO®.

Antes de la administración de SPRAVATO® advierta a los pacientes que no deben realizar actividades potencialmente peligrosas que requieran un estado idóneo de alerta mental y coordinación motora, como conducir un vehículo motorizado u operar maquinaria, hasta el día siguiente después de un sueño reparador. Los pacientes deberán organizar el traslado a su hogar después del tratamiento con SPRAVATO®.

Cistitis ulcerosa o intersticial

Se han reportado casos de cistitis ulcerativa o intersticial en sujetos, después del uso a largo plazo no aprobado o uso indebido/abuso de ketamina. En los estudios clínicos con el spray intranasal de SPRAVATO®, se reportó una tasa mayor de síntomas del tracto urinario inferior (poliaquiuria, disuria, urgencia urinaria, nocturia y cistitis) en los pacientes tratados con SPRAVATO®, en comparación con los pacientes tratados con placebo (Ver “Reacciones Adversas”). No se observaron casos de cistitis intersticial relacionada con la esketamina en ninguno de los estudios que incluyeron el tratamiento hasta por un año.

Monitorear los síntomas del tracto urinario y de la vejiga durante el tratamiento con SPRAVATO® y refiera a un médico apropiado, si está clínicamente indicado.

Toxicidad embriofetal

En base a los hallazgos publicados de animales gestantes tratados con ketamina, la mezcla racémica de arketamina y esketamina, SPRAVATO® puede causar daño fetal al ser administrado a mujeres embarazadas. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para un infante expuesto a SPRAVATO® *in utero*. Recomiende a las mujeres fértiles considerar la planificación y prevención del embarazo (Ver “Uso en Poblaciones Específicas – Embarazo” y “Uso en Poblaciones Específicas – Mujeres y hombres en edad fértil”).

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se discuten con mayor detalle en otras secciones de la información

Specialist: CPB

MAF revision: GK

HA approval date:

QC: BDM

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

sobre el producto:

- Sedación (Ver “Advertencias y Precauciones – Sedación”)
- Disociación (Ver “Advertencias y Precauciones – Disociación”)
- Aumento de la Presión Arterial (Ver “Advertencias y Precauciones – Aumento de la presión arterial”)
- Deterioro cognitivo (Ver “Advertencias y Precauciones – Deterioro cognitivo”)
- Deterioro de la capacidad de conducir y operar maquinaria (Ver “Advertencias y Precauciones – Deterioro de la capacidad de conducir u operar maquinaria”)
- Cistitis ulcerativa o intersticial (Ver “Advertencias y Precauciones – Cistitis ulcerativa o intersticial”)
- Toxicidad embriofetal (Ver “Advertencias y precauciones – Toxicidad embriofetal”)

Experiencia de los Ensayos Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos son realizados en condiciones que varían ampliamente, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden ser comparadas directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otros fármacos, y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

Exposición de los Pacientes

Se evaluó la seguridad de SPRAVATO® en 1709 pacientes con diagnóstico de depresión resistente al tratamiento (TRD) (Ver “Estudios Clínicos – Depresión resistente al tratamiento” y “Estudios clínicos - Depresión resistente al tratamiento – Estudios a largo plazo”) de cinco estudios Fase 3 (3 estudios a corto plazo y 2 a largo plazo) y de un estudio Fase 2 de rango de dosis. De todos los pacientes tratados con SPRAVATO® en los estudios Fase 3 finalizados, 479 (30%) recibieron por lo menos 6 meses de tratamiento y 178 (11%) recibieron por lo menos 12 meses de tratamiento.

Reacciones adversas que llevaron a la discontinuación del tratamiento

En los estudios a corto plazo en adultos < 65 años de edad (Estudio 1 agrupado con otro estudio de 4 semanas), la proporción de pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a una reacción adversa fue de 4,6% en los pacientes que recibieron SPRAVATO® más un AD oral, en comparación con 1,4% de los pacientes que recibieron el spray intranasal placebo más un AD oral. En los adultos ≥ 65 años de edad, las proporciones fueron de 5,6% y 3,1% respectivamente. En el Estudio 2, un estudio de mantenimiento a largo plazo, las tasas de discontinuación a consecuencia de una reacción adversa fueron similares en los pacientes que recibieron SPRAVATO® más un AD oral y los pacientes que recibieron spray intranasal placebo más un AD oral en la fase de mantenimiento, fueron de 2,6% y 2,1% respectivamente. En todos los estudios Fase 3, las reacciones adversas que llevaron a la discontinuación de SPRAVATO® en más de 2 pacientes, fueron (en orden de frecuencia): ansiedad (1,2%), depresión (0,9%), presión arterial aumentada (0,6%), mareo (0,6%), ideación suicida (0,5%), disociación (0,4%), náusea (0,4%), vómito (0,4%), cefalea (0,3%), debilidad muscular (0,3%), vértigo (0,2%), hipertensión (0,2%), ataque de pánico (0,2%) y sedación (0,2%).

Reacciones Adversas Más Comunes

Las reacciones adversas más comunes observadas en los pacientes con TRD tratados con SPRAVATO®

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

más un AD oral (incidencia $\geq 5\%$ y por lo menos dos veces mayor que con el spray intranasal placebo más un AD oral) fueron disociación, mareo, náusea, sedación, vértigo, hipoestesia, ansiedad, letargia, presión arterial aumentada, vómitos y sensación de ebriedad. La Tabla 3 muestra la incidencia de reacciones adversas que ocurrieron en los pacientes con TRD tratados con SPRAVATO® más un AD oral a cualquier dosis, y mayor que en los pacientes tratados con el spray intranasal placebo más un AD oral.

Tabla 3: Reacciones adversas ocurridas en $\geq 2\%$ de los pacientes con TRD tratados con SPRAVATO® + AD oral a cualquier dosis y con una tasa mayor que la observada en pacientes tratados con spray intranasal placebo + AD oral.

	SPRAVATO® + AD Oral (N=346)	Placebo + AD Oral (N=222)
Trastornos cardíacos		
Taquicardia*	6 (2%)	1 (0,5%)
Trastornos del oído y del laberinto		
Vértigo*	78 (23%)	6 (3%)
Trastornos gastrointestinales		
Constipación	11 (3%)	3 (1%)
Diarrea	23 (7%)	13 (6%)
Boca seca	19 (5%)	7 (3%)
Náusea	98 (28%)	19 (9%)
Vómitos	32 (9%)	4 (2%)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
Sensación anormal	12 (3%)	0 (0%)
Sensación de ebriedad	19 (5%)	1 (0,5%)
Investigaciones		
Incremento de la presión arterial*	36 (10%)	6 (3%)
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos*	101 (29%)	17 (8%)
Disartria*	15 (4%)	0 (0%)
Disgeusia*	66 (19%)	30 (14%)
Cefalea*	70 (20%)	38 (17%)
Hipoestesia*	63 (18%)	5 (2%)
Letargia*	37 (11%)	12 (5%)
Deterioro mental	11 (3%)	2 (1%)
Sedación*	79 (23%)	21 (9%)
Temblor	12 (3%)	2 (1%)
Trastornos psiquiátricos		
Ansiedad*	45 (13%)	14 (6%)
Disociación*	142 (41%)	21 (9%)
Humor eufórico	15 (4%)	2 (1%)
Insomnio	29 (8%)	16 (7%)
Trastornos renales y urinarios		
Poliaquiuria	11 (3%)	1 (0,5%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Malestar nasal*	23 (7%)	11 (5%)
Dolor orofaríngeo	9 (3%)	5 (2%)
Irritación de la garganta	23 (7%)	9 (4%)

Specialist: CPB

MAF revision: GK

HA approval date:

QC: BDM

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Hiperhidrosis

14 (4%)

5 (2%)

*Se combinaron los siguientes términos:

Ansiedad incluye: agitación, ansiedad anticipatoria, ansiedad, temor, inquietud; irritabilidad; nerviosismo; ataque de pánico; tensión

Incremento de la presión arterial incluye: incremento de la presión arterial diastólica; incremento de la presión sanguínea; incremento de la presión arterial sistólica; hipertensión

Disociación incluye: percepción delirante; trastorno de desrealización/despersonalización; desrealización; diplopía; disociación, disestesia; sensación de frío; sensación de calor, sensación de cambio de la temperatura corporal, alucinaciones; alucinación auditiva; alucinación visual; hiperacusia; ilusión; malestar ocular; disestesia oral; parestesia; parestesia oral, parestesia faríngea; fotofobia; percepción del tiempo alterada; tinitus; visión borrosa; deterioro visual.

Mareo incluye: mareo; mareo por esfuerzo; mareo postural; mareo procesal

Disartria incluye: disartria; lentitud en el habla; trastorno del habla

Disgeusia incluye: disgeusia, hipogeusia

Cefalea incluye: cefalea, cefalea sinusal

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

Letargia incluye: fatiga; letargia

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

Sedación incluye: estado de conciencia alterado; hipersomnias; sedación; somnolencia

Taquicardia incluye: extrasístoles; incremento de la frecuencia cardíaca; taquicardia

Vértigo incluye: vértigo; vértigo posicional

Sedación

La sedación fue evaluada a través de los reportes de eventos adversos y usando la escala Modificada de Alerta/Sedación evaluada por el observador (MOAA/s, por sus siglas en inglés). En la escala MOAA/s, 5 corresponde a “responde fácilmente a su nombre mencionado en tono normal” y 0 significa “no responde a la compresión dolorosa del trapecio”. Cualquier reducción de MOAA/s a partir de la obtenida antes de la dosis es considerada indicativa de la presencia de sedación, y este tipo de reducción ocurrió en un número más elevado de pacientes con esketamina que con placebo los ensayos a corto plazo (Tabla 4). En un estudio de dosis fija se observaron incrementos relacionados con la dosis en la incidencia de sedación (Ver “Advertencias y precauciones – Sedación”).

Tabla 4: Incidencia de sedación (MOAA/s <5) en un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo de dosis fija en pacientes < 65 años de edad y en un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo de dosis flexible en pacientes ≥ 65 años.

	Pacientes < 65 años de edad		Pacientes ≥ 65 años de edad	
	Placebo + AD Oral	SPRAVATO® + AD Oral	Placebo + AD Oral	SPRAVATO® + AD Oral
		56 mg	84 mg	28 a 84 mg
Número de pacientes*	N=112	N=114	N=114	N=63
Sedación (MOAA/s < 5)	11%	50%	61%	19%
				N=72
				49%

*Los pacientes fueron evaluados con MOAA/s

Cambios disociativos/perceptivos

SPRAVATO® puede causar síntomas disociativos (incluyendo desrealización y despersonalización) y cambios perceptivos (incluyendo distorsión del tiempo y del espacio, e ilusiones). En los ensayos clínicos, la disociación fue transitoria y ocurrió el día de la administración. La disociación fue evaluada a través de los reportes de eventos adversos y con el cuestionario de la Escala de Estados Disociativos Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Evaluados por el Médico (CADSS, por sus siglas en inglés). Una puntuación total de CADSS mayor de 4 indica la presencia de síntomas disociativos, y este incremento hasta la puntuación de 4 o más ocurrió en un número mayor de pacientes tratados con esketamina en comparación con los tratados con placebo, durante los ensayos a corto plazo (ver Tabla 5). Se observaron incrementos relacionados con la dosis en la incidencia de síntomas disociativos (puntuación total de CADSS > 4) en un estudio de dosis fija. La Tabla 5 muestra la incidencia de disociación (puntuación total de CADSS > 4) en un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de dosis fija, en adultos < 65 años de edad y en un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de dosis flexible, en pacientes ≥ 65 años de edad.

Tabla 5: Incidencia de disociación (puntuación total de CADSS > 4) en estudios doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo (estudio de dosis fija con pacientes < 65 años de edad y estudio de dosis flexible en pacientes ≥ 65 años de edad).

	Pacientes <65 años			Pacientes ≥ 65 años	
	Placebo + AD Oral	SPRAVATO® + AD Oral		Placebo + AD Oral	SPRAVATO® + AD Oral
		56 mg	84 mg		28 a 84 mg
Número de pacientes*	N=113	N=113	N=116	N=65	N=72
Puntuación total CADSS > 4 y cambio > 0	5%	61%	69%	12%	75%

*Número de pacientes que fueron evaluados con CADSS.

Aumento de la presión arterial

Los aumentos promedio ajustados con placebo en la presión arterial sistólica y diastólica (PAS y PAD) con el tiempo fueron aproximadamente de 7 a 9 mmHg en la PAS y de 4 a 6 mmHg en la PAD a los 40 minutos siguientes a la dosis y de 2 a 5 mmHg en PAS y 1 a 3 mmHg en la PAD a las 1,5 horas siguientes a la dosis en pacientes que recibieron SPRAVATO® más antidepresivos orales (Tabla 6).

Tabla 6: Incrementos en la presión arterial en los ensayos doble ciego, aleatorizados, controlados, a corto plazo de SPRAVATO® + AD Oral, en comparación con el spray intranasal placebo + AD Oral en el tratamiento de la TRD.

	Pacientes < 65 años		Pacientes ≥ 65 años	
	SPRAVATO® + AD Oral	Placebo + AD Oral	SPRAVATO® + AD Oral	Placebo + AD Oral
	N=346	N=222	N=72	N=65
Presión arterial sistólica				
≥180 mmHg	9 (3%)	---	2 (3%)	1 (2%)
Incremento ≥40 mmHg	29 (8%)	1 (0,5%)	12 (17%)	1 (2%)
Presión arterial diastólica				
≥110 mmHg	13 (4%)	1 (0,5%)	---	---
Incremento ≥25 mmHg	46 (13%)	6 (3%)	10 (14%)	2 (3%)

Náuseas y vómitos

SPRAVATO® puede causar náuseas y vómitos (Tabla 7). La mayoría de estos eventos ocurrieron el día de la administración y resolvieron el mismo día, con una duración mediana no mayor de 1 hora en la mayoría de los sujetos en todas las sesiones de administración. Las tasas de náuseas y vómitos reportadas

Specialist: CPB

MAF revision: GK

HA approval date:

QC: BDM

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Producto: SPRAVATO®

Nro de registro:



disminuyeron con el tiempo en todas las sesiones de dosificación desde la primera semana de tratamiento en los estudios a corto plazo, así como con el tiempo durante el tratamiento a largo plazo (Tabla 7).

Tabla 7: Incidencia y severidad de la náusea y el vómito en un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado, de dosis fija

Tratamiento (+ AD Oral)	N	Náuseas		Vómitos	
		Todos	Graves	Todos	Graves
SPRAVATO® 56 mg	115	31 (27%)	0	7 (6%)	0
SPRAVATO® 84 mg	116	37 (32%)	4 (3%)	14 (12%)	3 (3%)
Spray intranasal Placebo	113	12 (11%)	0	2 (2%)	0

Sentido del Olfato

El sentido del olfato fue evaluado con el tiempo, no se observaron diferencias entre los pacientes tratados con SPRAVATO® más un AD oral y aquellos tratados con el spray intranasal placebo más un AD oral durante la fase de mantenimiento doble ciego del Estudio 2 (Ver “Estudios Clínicos – Depresión resistente al tratamiento, Estudio a largo plazo”).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Depresores del Sistema Nervioso Central

El uso concomitante con depresores del SNC (por ejemplo, benzodiacepinas, opioides, alcohol) puede aumentar la sedación (Ver “Advertencias y Precauciones – Sedación”). Monitorear cuidadosamente la sedación durante el uso concomitante de SPRAVATO® con depresores del SNC.

Psicoestimulantes

El uso concomitante con psicoestimulantes (por ejemplo, anfetaminas, metilfenidato, modafanilo, armodafinilo) puede aumentar la presión arterial (Ver “Advertencias y Precauciones – Aumento de la presión arterial”). Monitorear cuidadosamente la presión arterial durante el uso concomitante de SPRAVATO® con psicoestimulantes.

Inhibidores de la Monoamino Oxidasa (IMAO)

El uso concomitante de inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) puede aumentar la presión arterial (Ver “Advertencias y Precauciones – Aumento de la presión arterial”). Monitorear cuidadosamente la presión arterial durante el uso concomitante de SPRAVATO® con IMAO.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen del Riesgo

SPRAVATO® no está recomendado durante el embarazo. Los datos sobre el uso de SPRAVATO® en mujeres embarazadas son aún insuficientes para permitir conclusiones sobre el riesgo asociado al fármaco de defectos congénitos graves, aborto o resultados adversos maternos o fetales. En base a las

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

observaciones publicadas obtenidas en animales gestantes tratados con ketamina, la mezcla racémica de arketamina y esketamina, SPRAVATO® puede causar daño fetal cuando se lo administrada a mujeres embarazadas (Ver “Datos”). Advertir a la mujer embarazada sobre el riesgo potencial para el infante expuesto a SPRAVATO® *in utero*. Hay riesgos para la madre asociados a la depresión no tratada durante el embarazo (Ver “Consideraciones Clínicas”). Si una mujer queda embarazada durante el tratamiento con SPRAVATO®, el tratamiento con esketamina debe ser discontinuado y la paciente debe ser advertida sobre el riesgo potencial para el feto.

Los estudios publicados en primates gestantes demuestran que la administración de drogas que bloquean a los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) durante el período de mayor desarrollo cerebral incrementa la apoptosis neuronal en el desarrollo del cerebro de las crías. No hay datos sobre la exposición durante el embarazo en primates correspondientes a los períodos previos al tercer trimestre en humanos (Ver “Uso en Poblaciones Específicas – Lactancia”).

En un estudio de desarrollo embrionario en conejos, se observaron malformaciones esqueléticas a las dosis maternas tóxicas al administrar ketamina por vía intranasal con un Nivel Sin Efecto Adverso Observado (NOAEL, por sus siglas en inglés) de exposiciones estimadas de esketamina 0,3 veces las exposiciones a la dosis humana máxima recomendada (MRHD, por sus siglas en inglés), fue de 84 mg/día. Además, la administración intranasal de esketamina a ratas preñadas durante el embarazo y la lactancia a exposiciones similares a la MRHD resultó en un retardo en el desarrollo sensoriomotor en las crías durante el período previo al destete y una disminución de la actividad motora en el período posterior al destete.

El riesgo basal estimado de defectos congénitos mayores y aborto en la población descrita es desconocido. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defectos congénitos, pérdidas u otros desenlaces adversos. En la población general de EEUU, el riesgo basal estimado de defectos congénitos mayores y aborto en embarazos clínicamente reconocidos es de 2% a 4% y 15% a 20% respectivamente.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y/o embriofetal asociado a la enfermedad

Un estudio longitudinal prospectivo siguió a 201 mujeres embarazadas con una historia de trastorno depresivo mayor que fueron eutímicas y tomaban antidepresivos al comienzo del embarazo. Las mujeres que discontinuaron los antidepresivos durante el embarazo tenían mayor probabilidad de experimentar una recidiva de la depresión mayor que las que continuaron con los antidepresivos. Considerar el riesgo de la depresión no tratada al discontinuar o cambiar el tratamiento con un fármaco antidepresivo durante el embarazo y postparto.

Datos

Datos en Animales

Según los datos publicados, cuando los monos hembras fueron tratadas por vía intravenosa con ketamina racémica a niveles de dosis anestésicas durante el tercer trimestre del embarazo, se observó la muerte de células neuronales en los cerebros de sus fetos. Este período de desarrollo cerebral ocurre durante el tercer trimestre del embarazo humano. El significado clínico de estos hallazgos no está claro; sin embargo, los estudios en animales jóvenes sugieren que la neuroapoptosis se correlaciona con deficiencias cognitivas a largo plazo.

Specialist: CPB

MAF revision: GK

HA approval date:

QC: BDM

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

La ketamina racémica fue administrada por vía intranasal a ratas gestantes durante el período de organogénesis a dosis de 15, 50 y 150 mg/kg/día. El nivel Sin Efecto Adverso Observado (NOAEL, por sus siglas en inglés) para la toxicidad embriofetal en ratas fue la dosis más alta de 150 mg/kg/día. Estimando que 50% de la exposición se debió a la esketamina, el NOAEL asociado con la exposición plasmática (AUC) a la esketamina es 12 veces la exposición del AUC a la MRHD de 84 mg/día. En conejas embarazadas se administró ketamina racémica por vía intranasal entre los días 6 y 8 de gestación, a las dosis de 10, 30 y 100 mg/kg/día. La dosis más alta fue reducida de 100 a 50 mg/kg después de 5 días de dosificación a consecuencia de una mortalidad excesiva de las conejas gestantes. Se observaron malformaciones esqueléticas a las dosis ≥ 30 mg/kg/día, las cuales fueron tóxicas para la madre. El NOAEL para las malformaciones esqueléticas se asoció a una exposición plasmática de esketamina (AUC) 0,3 veces mayor que el AUC de exposición a la MRHD de 84 mg/día.

La administración de esketamina a ratas embarazadas durante el embarazo y la lactancia a dosis intranasales equivalentes a 4,5; 15 y 45 mg/kg/día (en base a una rata de 200 gramos) produjo valores de AUC de exposición de 0,07; 0,5 y 0,7 veces la MRHD de 84 mg al día, respectivamente. Se observó toxicidad materna a dosis ≥ 15 mg/kg/día. Asimismo, se observó un retardo dependiente de la dosis en la edad para alcanzar la respuesta refleja de Preyer en las crías a todas las dosis durante el período previo al destete. Esta medición del desarrollo sensorial/motor se aplicó a partir del día postnatal (DPN) 9, y el efecto normalizado por el DPN 19 en los grupos de tratamiento, se comparó con el DPN 14 en la mayoría de los animales control. No hubo un NOAEL para este retardo en la respuesta sensorial/motora observada en las crías durante el período posterior al destete. Durante este período posterior al destete, se observó una reducción en la actividad motora a dosis ≥ 15 mg/kg, la cual es 0,5 veces la exposición humana a la MRHD de 84 mg/día. El NOAEL para la toxicidad materna y la reducción de la actividad motora durante el período posterior al destete fue de 4,5 mg/kg/día, la cual fue asociada con una exposición plasmática (AUC) que fue 0,07 veces el AUC de exposición a la MRHD de 84 mg/día.

Lactancia

Resumen del Riesgo

La esketamina está presente en la leche humana. No hay datos de los efectos de SPRAVATO® sobre el lactante o sobre la producción de leche. Los estudios publicados en animales jóvenes reportan neurotoxicidad (Ver "Datos"). Debido al potencial de neurotoxicidad, advertir a los pacientes que no se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento con SPRAVATO®.

Datos

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

Mujeres y hombres en edad fértil

Anticoncepción

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Producto: SPRAVATO®

Nro de registro:



Según los estudios de reproducción animal publicados, SPRAVATO® puede causar daño embriofetal al ser administrado a una mujer embarazada (Ver “Advertencias y Precauciones – Toxicidad embriofetal” y “Uso en Poblaciones Específicas – Embarazo”). Sin embargo, no está claro cómo se relacionan estas observaciones en animales con las mujeres en edad fértil tratadas con la dosis clínica recomendada. Considerar la planificación y prevención del embarazo en mujeres en edad fértil durante el tratamiento con SPRAVATO®.

Uso Pediátrico

No se ha establecido la seguridad y efectividad de SPRAVATO® en pacientes pediátricos. No se han llevado a cabo estudios clínicos de SPRAVATO® en pacientes pediátricos.

Uso en pacientes de edad avanzadas

Del número total de pacientes en los estudios clínicos Fase 3, expuestos a SPRAVATO® (N=1601), 194 (12%) tenían de 65 años de edad o más, y 25 (2%) tenían de 75 años de edad o más. No se observaron diferencias globales en el perfil de seguridad entre los pacientes de 65 años de edad y mayores y los pacientes menores de 65 años de edad.

Los valores medios de C_{max} y AUC de esketamina fueron más elevados en pacientes de edad avanzada en comparación con los pacientes adultos jóvenes (Ver “Propiedades farmacológicas – Farmacocinética”).

La eficacia de SPRAVATO® en el tratamiento de TRD en pacientes de edad avanzada fue evaluada en un estudio de 4 semanas, aleatorizado, doble ciego, comparando la dosificación intranasal flexible de SPRAVATO® más un antidepresivo oral recién iniciado con placebo intranasal más un antidepresivo oral recién iniciado en pacientes ≥ 65 años de edad. SPRAVATO® fue iniciado a 28 mg dos veces a la semana y pudo ser aumentada a 56 mg u 84 mg administrados dos veces a la semana. Al final de las cuatro semanas, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en el principal criterio de eficacia de cambio entre la condición basal y la semana 4 en la Escala de Puntuación de la Depresión de Montgomery-Asberg (MADRS, por sus siglas en inglés).

Insuficiencia Hepática

Los valores medios de AUC y $t_{1/2}$ de esketamina fueron mayores en pacientes con insuficiencia hepática moderado en comparación con aquellos con función hepática normal (Ver “Propiedades farmacológicas – Farmacocinética”). Los pacientes tratados con SPRAVATO® que tienen insuficiencia hepática moderado pueden requerir monitoreo de las reacciones adversas durante un periodo más prolongado de tiempo.

SPRAVATO® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C). No se recomienda el uso en esta población (Ver “Propiedades farmacológicas – Farmacocinética”).

DEPENDENCIA Y ABUSO DEL FÁRMACO

Specialist: CPB

MAF revision: GK

HA approval date:

QC: BDM

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Producto: SPRAVATO®

Nro de registro:



Sustancia Controlada

SPRAVATO® contiene clorhidrato de esketamina, el (S)-enantiómero de ketamina y es una sustancia controlada.

Abuso

Los individuos con antecedentes de abuso o dependencia de drogas pueden estar expuestos a un riesgo mayor de abuso y uso indebido de SPRAVATO®. El abuso es el uso intencional, no terapéutico de una droga, incluso una vez, por sus efectos psicológicos o fisiológicos. El uso indebido es el uso intencional, con fines terapéuticos, de una droga por un individuo de una manera distinta a la prescrita por el proveedor de atención médica o por un individuo para quien no fue prescrito. Se recomienda considerar cuidadosamente el uso en individuos con historial de trastornos del uso de sustancias, incluido el alcohol.

SPRAVATO® puede producir diversos síntomas incluyendo ansiedad, disforia, desorientación, insomnio, reviviscencia, alucinaciones, y sensaciones de flotación, desprendimiento o de estar “bajo la influencia de una droga”. Se recomienda el monitoreo de los signos de abuso y uso indebido.

Estudio de Abuso Potencial

Se realizó un estudio cruzado, doble ciego de abuso potencial de SPRAVATO® y ketamina en usuarios de múltiples drogas recreacionales (n=34) que tenían experiencia con drogas que alteran la percepción, incluyendo ketamina. Ketamina, una mezcla racémica de arketamina y esketamina, es una sustancia controlada y tiene un potencial de abuso conocido. En este estudio, las puntuaciones promedio de “gusto de la droga en el momento” y “Tomar nuevamente la droga” con dosis intranasales únicas de SPRAVATO® (84 mg y 112 mg – la dosis máxima recomendada y 1,3 veces la dosis máxima recomendada, respectivamente) fueron similares a las puntuaciones obtenidas en el grupo control que recibió ketamina intravenosa (0,5 mg/kg, infundidos por 40 minutos). Sin embargo, estas puntuaciones fueron más elevadas en los grupos tratados con SPRAVATO® y ketamina, en comparación con el grupo placebo. La dosis intranasal de 112 mg de SPRAVATO® se asoció a puntuaciones significativamente más elevadas de “Alucinación”, “Flotación”, “Desprendimiento”, y “Bajo la Influencia de una droga”, en comparación con la dosis intranasal de 84 mg de SPRAVATO® o con la dosis intravenosa de ketamina.

Dependencia

Se ha reportado dependencia física con el uso prologado de ketamina. La dependencia física es un estado que se desarrolla como resultado de la adaptación fisiológica en respuesta al uso repetido de una droga, manifestado mediante signos y síntomas de abstinencia luego de la discontinuación abrupta o la disminución significativa de la dosificación del fármaco. No hubo síntomas de abstinencia hasta 4 semanas después de concluido el tratamiento con esketamina. Los síntomas de abstinencia se han reportado después de la discontinuación del uso frecuente (más de una vez por semana) de dosis altas de ketamina por períodos de tiempo prolongados. Es probable que ocurran estos síntomas de abstinencia con el abuso similar en el uso de esketamina. Los síntomas de abstinencia reportados asociados con la ingesta diaria de altas dosis de ketamina incluyen compulsión, fatiga, inapetencia y ansiedad. Por lo tanto, monitorear a los pacientes tratados con SPRAVATO® por signos y síntomas de dependencia física luego de discontinuar la droga.

Se ha reportado tolerancia con el uso prolongado de ketamina. La tolerancia es un estado fisiológico

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Producto: SPRAVATO®
Nro de registro:



caracterizado por una respuesta reducida a la droga luego de su administración repetida (es decir, se requiere una dosis más elevada del fármaco para producir el mismo efecto que antes se obtenida con una dosis más baja). Se espera una tolerancia similar con el uso prolongado de esketamina.

SOBREDOSIS

Manejo de la Sobredosis

No existe un antídoto específico para la sobredosis de esketamina. En el caso de sobredosis, debería considerarse la posibilidad del involucramiento de múltiples fármacos.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247
Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad

Carcinogénesis

La administración intranasal de esketamina una vez al día a dosis equivalentes a 4,5; 15 y 45 mg/kg/día (en base a una rata de 200 gramos) no aumentó la incidencia de tumores en un estudio de 2 años de carcinogenicidad en ratas. A la mayor dosis, el AUC de exposición a la esketamina fue más bajo que la exposición humana (AUC) a la máxima dosis humana recomendada (MRHD) de 84 mg. La administración subcutánea una vez al día de esketamina hasta de 75 mg/kg/día (reducida a 40 mg/kg/día durante la semana 17) no aumentó la incidencia de tumores en un estudio de 6 meses en ratones transgénicos (Tg.rasH2).

Mutagénesis

La ketamina racémica no fue mutagénica con o sin activación metabólica en la prueba de Ames, pero fue positiva en una prueba de linfoma de ratón *in vitro* en presencia de activación metabólica. La ketamina inyectada por vía intraperitoneal no mostró propiedades genotóxicas en una prueba *in vivo* de micronúcleos de médula ósea en ratones.

Se observaron efectos genotóxicos de esketamina en la prueba de micronúcleos *in vitro* de exploración en presencia de activación metabólica. Sin embargo, la esketamina administrada por vía intravenosa no exhibió propiedades genotóxicas en el ensayo Comet *in vivo* en células de hígado de rata.

Deterioro de la fertilidad

La esketamina fue administrada por vía intranasal tanto a ratas machos como a hembras antes del apareamiento, durante el período de apareamiento y hasta el día 7 de gestación a dosis equivalentes a 4,5; 15 y 45 mg/kg/día (basadas en una rata de 200 gramos), que corresponden aproximadamente a 0,05; 0,3 y 0,6 veces la máxima dosis humana recomendada (MRHD) de 84 mg/día, en base en los AUC

Specialist: CPB

MAF revision: GK

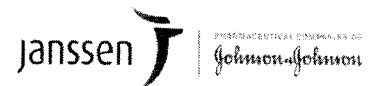
QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Producto: SPRAVATO®

Nro de registro:



promedio de exposición, respectivamente. Se observaron irregularidades en el ciclo estral a la dosis alta de 45 mg/kg/día y un incremento en el tiempo hasta el apareamiento a las dosis ≥ 15 mg/kg/día, sin un efecto global sobre el apareamiento o los índices de fertilidad. El Nivel Sin Efecto Adverso Observado (NOAEL) para el apareamiento y la fertilidad es de 45 mg/kg/día, lo que corresponde a 0,6 veces las exposiciones a la esketamina al MRHD de 84 mg/día.

Toxicología y/o farmacología animal

Neurotoxicidad

En un estudio de toxicidad neuronal de dosis única en el que se administró esketamina por vía intranasal a ratas hembras adultas, no hubo hallazgos de vacuolación neuronal en el cerebro hasta una dosis estimada equivalente a 45 mg/kg para una rata de 200 gramos, con un margen de seguridad de 1,8 y 4,5 veces el AUC y el C_{max} de exposición clínica respectivamente a la MRHD de 84 mg/día. En un segundo estudio de toxicidad de dosis única realizado con esketamina administrada por vía intranasal a ratas hembras adultas, no hubo hallazgos de necrosis neuronal hasta una dosis equivalente a 270 mg/kg para una rata de 200 gramos, con un margen de seguridad de 18 veces y 23 veces el AUC y C_{max} de exposición, respectivamente, a la MRHD de 84 mg/día. No se examinó la vacuolación neuronal en este estudio.

En un estudio de toxicidad neuronal de dosis única en ratas adultas, la ketamina racémica administrada subcutáneamente causó vacuolación neuronal en la capa I de la corteza retrosplenial del cerebro sin necrosis neuronal a una dosis de 60 mg/kg. El NOAEL correspondiente a la vacuolación en este estudio fue de 15 mg/kg. Estimando que 50% de la exposición se debe a la esketamina, el NOAEL para la vacuolación neuronal es 1,6 veces a 4,5 veces y el NOAEL para la necrosis neuronal es de 10 veces y 16 veces el AUC y C_{max} , respectivamente, de exposición clínica a la MRHD de 84 mg/día. La relevancia de estos hallazgos para los humanos es desconocida.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Depresión resistente al tratamiento

Estudio a corto plazo

SPRAVATO® fue evaluado en un estudio Fase 3 (Estudio 1: NCT02418585), aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, multicéntrico, a corto plazo (4 semanas) en pacientes adultos de 18 a < 65 años de edad con depresión resistente al tratamiento (TRD). Los pacientes en el Estudio 1 cumplieron con los criterios de DSM-5 correspondientes a un trastorno depresivo mayor (MDD) en el episodio depresivo actual, que no ha respondido adecuadamente a por lo menos dos antidepresivos diferentes de dosis y duración adecuadas. Luego de la discontinuación de los tratamientos antidepresivos previos, los pacientes del Estudio 1 fueron aleatorizados para recibir dos veces por semana dosis intranasales de SPRAVATO® (dosis flexible; 56 mg u 84 mg) o placebo intranasal. Todos los pacientes recibieron también tratamiento concomitante abierto con un antidepresivo oral diario recién iniciado (AD) (duloxetina, escitalopram, sertralina o venlafaxina de liberación prolongada a criterio del investigador en base al historial de tratamiento previo del paciente). SPRAVATO® podía ser ajustado hasta 84 mg a partir de la segunda dosis a criterio del investigador.

La demografía y las características basales de la enfermedad de los pacientes en el Estudio 1 fueron

Specialist: CPB

MAF revision: GK

HA approval date:

QC: BDM

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

similares en los grupos tratados con el spray intranasal de SPRAVATO® o placebo. La edad mediana de los pacientes fue de 47 años (rango 19 a 64 años) y 62% fueron mujeres, 93% caucásicos y 5% negros. El AD oral recién iniciado fue un ISRS en el 32% de los pacientes y un ISRN (Inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina) en el 68% de los pacientes.

En el Estudio 1, la principal medida de eficacia fue el cambio desde el inicio en la puntuación total de la Escala de Evaluación de la Depresión de Montgomery-Asberg (MADRS, por sus siglas en inglés) al final de la fase de inducción doble ciego de 4 semanas. La MADRS es una escala de diez ítems, evaluada por el médico utilizada para evaluar la severidad de los síntomas depresivos. Las puntuaciones de MADRS oscilan entre 0 y 60, las puntuaciones más elevadas indican una depresión más grave. SPRAVATO® más un AD oral recién iniciado demostraron una superioridad estadística en la principal medida de eficacia en comparación con el spray intranasal placebo más un AD oral recién iniciado (ver Tabla 8).

Tabla 8: Resultados primarios de eficacia para el cambio vs basal en la puntuación total de MADRS la semana 4 en pacientes con TRD en el estudio 1 (MMRM).

Grupo de tratamiento	Número de pacientes	Puntuación basal promedio (DS)	Cambio LS promedio (ES) Desde el inicio al final de la semana 4	Diferencia LS promedio (CI 95%) *
SPRAVATO® (56 mg u 84 mg) + AD Oral †	114	37,0 (5,7)	-19,8 (1,3)	-4,0 (-7,3; -0,6)
Spray intranasal placebo + AD Oral	109	37,3 (5,7)	-15,8 (1,3)	-

MMRM = modelo mixto para medidas repetidas; DS = desviación estándar; ES = error estándar; LS media = media de los mínimos al cuadrado; CI = intervalo de confianza; AD = antidepresivo.

*Diferencia (SPRAVATO® + AD Oral menos spray intranasal Placebo + AD Oral) en cambio de la media de los mínimos al cuadrado desde el inicio

† SPRAVATO® + AD Oral fue significativamente superior al spray intranasal placebo + AD oral.

Curso de tiempo de la respuesta al tratamiento

En la Figura 4 se muestra el curso cronológico de la respuesta de la principal medida de eficacia (MADRS) en el Estudio 1. La mayor parte de las diferencias de tratamiento con SPRAVATO® en comparación con el placebo se observó a las 24 horas. Entre las 24 horas y el Día 28, tanto el grupo tratado con SPRAVATO® como los que recibieron placebo mejoraron continuamente, por lo general, la diferencia entre los grupos persistió, pero no se observaron incrementos con el tiempo hasta el Día 28. Al Día 28, el 67% de los pacientes aleatorizados a SPRAVATO® recibían 84 mg dos veces a la semana.

Specialist: CPB

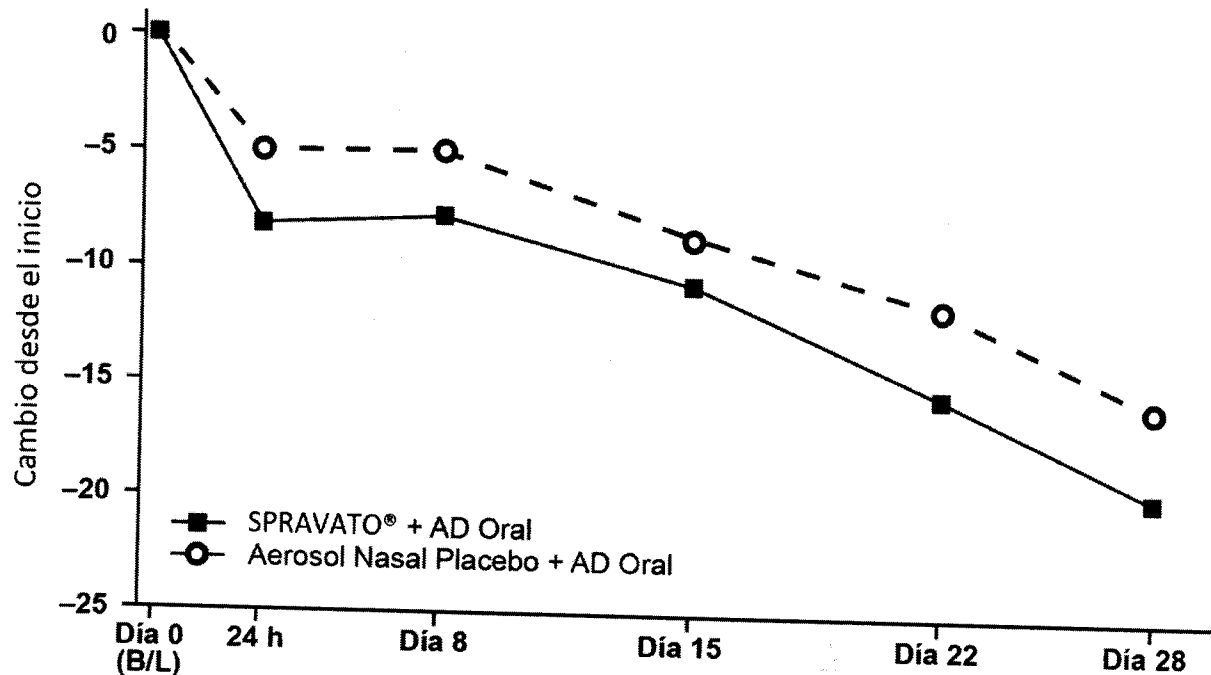
MAF revision: GK

HA approval date:

QC: BDM

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Figura 4: Cambio de la media de mínimos cuadrados desde el inicio en la puntuación total de MADRS a lo largo del tiempo en pacientes con TRD en el estudio 1* (grupo de análisis completo) – Análisis MMRM



* Nota: En este estudio de dosis flexible, la dosificación fue individualizada en base a la eficacia y tolerancia. Pocos sujetos (< 10%) tuvieron reducción de la dosificación de SPRAVATO® de 84 mg a 56 mg dos veces a la semana.

Depresión resistente al tratamiento – Estudio a largo plazo

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

La remisión estable fue definida como una puntuación total de MADRS ≤ 12 durante al menos 3 de las últimas 4 semanas. La respuesta estable se definió como una reducción en la puntuación total de MADRS $\geq 50\%$ por las últimas 2 semanas de optimización y no en remisión. Después de por lo menos 16 semanas de tratamiento con SPRAVATO® y un AD oral, los remitentes estables y los respondedores estables fueron aleatorizados por separado a la continuación del tratamiento intranasal con SPRAVATO® o para su cambio al spray intranasal placebo, en ambos casos continuando su AD oral. La variable principal del estudio fue el tiempo hasta la recidiva en el grupo con remisión estable. La recidiva fue definida como una puntuación total de MADRS ≥ 22 por 2 semanas consecutivas u hospitalización por deterioro de la depresión o por cualquier otro evento clínicamente relevante indicador de recidiva.

La demografía y las características basales de la enfermedad de los dos grupos fueron similares. Los

Specialist: CPB

MAF revision: GK

HA approval date:

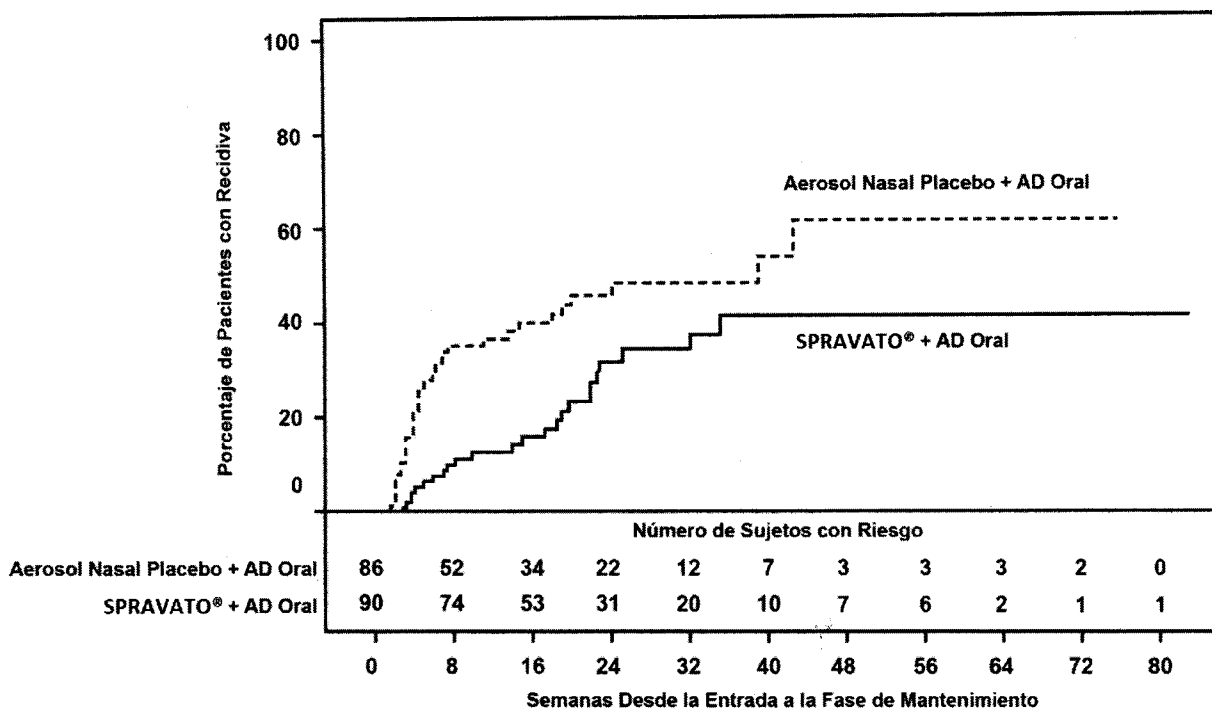
QC: BDM

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

pacientes tenían una edad mediana de 48 años (rango 19 a 64 años) y 66% fueron mujeres, 90% Caucásicos y 4% de raza negra.

Los pacientes en remisión estable que continuaron el tratamiento con SPRAVATO® más un AD oral experimentaron un tiempo estadísticamente significativo más prolongado hasta la recidiva de los síntomas depresivos en comparación con los pacientes que recibieron el spray intranasal placebo más un AD oral (Ver Figura 5).

Figura 5: Tiempo hasta la recidiva de pacientes con TRD en remisión estable en el estudio 2* (grupo de análisis completo)



* Nota: La tasa de riesgo estimada (CI 95%) de SPRAVATO® + AD oral relativo al spray nasal placebo + AD oral en base a los estimados fue 0,49 (CI 95%: 0,29; 0,84). Sin embargo, la tasa de riesgo no fue constante a lo largo del ensayo.

El tiempo hasta la recidiva también se prolongó significativamente en la población con respuesta estable. Estos pacientes experimentaron un tiempo estadísticamente significativo prolongado hasta la recidiva de los síntomas depresivos, en comparación con los pacientes que recibieron el spray intranasal placebo más un AD oral (Ver Figura 6).

Specialist: CPB

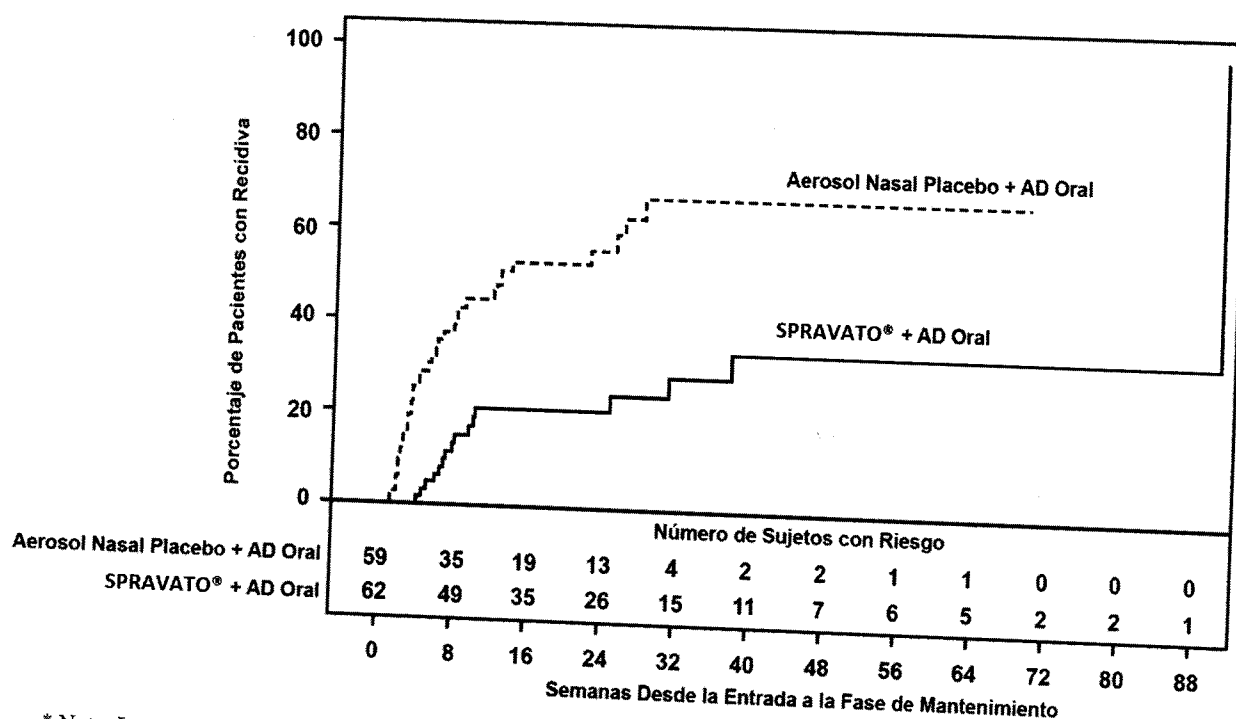
MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

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



* Nota: La tasa de riesgo estimada (CI 95%) de SPRAVATO® + AD oral relativo al spray nasal placebo + AD oral en base al modelo de los riesgos proporcionales de Cox fue 0,30 (CI 95%: 0,16; 0,55).

En el Estudio 2, basado en la sintomatología depresiva, la mayoría de los pacientes con remisión estable (69%) recibieron tratamiento semana de por medio durante la mayor parte del tiempo de la fase de mantenimiento; el 23% de los pacientes con remisión estable recibieron una administración semanal. Entre los pacientes con remisión estable, el 34% recibieron tratamiento semana de por medio y 55% recibieron tratamiento semanal, la mayor parte del tiempo durante la fase de mantenimiento. De los pacientes aleatorizados a SPRAVATO®, el 39% recibieron la dosis de 56 mg y 61% la dosis de 84 mg.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR

Se realizaron dos estudios para evaluar los efectos de SPRAVATO® sobre la capacidad de conducir; un estudio en pacientes adultos con un trastorno depresivo mayor (Estudio 3) y otro en sujetos sanos (Estudio 4). El desempeño en la conducción en carretera fue evaluado a través de la desviación estándar promedio de la posición lateral (SDLP, por sus siglas en inglés), una medición del deterioro en la conducción.

Un estudio ciego simple, controlado con placebo en 25 pacientes adultos con trastorno depresivo mayor evaluó los efectos de una dosis intranasal única de 84 mg de SPRAVATO® sobre la conducción al día siguiente y el efecto de la administración intranasal repetida de 84 mg de SPRAVATO® sobre el desempeño durante la conducción, el mismo día (Estudio 3). En la fase de tratamiento de dosis única, se utilizó una bebida alcohólica como control positivo. La SDLP después de la administración de la dosis

Specialist: CPB
 HA approval date:

MAF revision: GK
 QC: BDM
 AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Producto: SPRAVATO®
Nro de registro:



única de 84 mg de SPRAVATO® spray intranasal, fue similar a la obtenida con placebo 18 horas después de la dosis. En la fase de tratamiento de dosis múltiple, la SDLP después de la administración intranasal repetida de 84 mg de SPRAVATO®, fue similar a la obtenida con placebo 6 horas después de la dosis el Día 11, Día 18 y Día 25.

Un estudio aleatorizado, doble ciego, cruzado, controlado con placebo, en 23 sujetos sanos, evaluó los efectos de una dosis única de 84 mg de esketamina en spray intranasal sobre la conducción (Estudio 4). Se utilizó mirtazapina (30 mg) como control positivo. El desempeño durante la conducción fue evaluado 8 horas después de la administración de SPRAVATO® o mirtazapina. La SDLP 8 horas después de la administración del spray intranasal de SPRAVATO®, fue similar a la obtenida con placebo. Dos sujetos discontinuaron la prueba de manejo después de recibir SPRAVATO®, debido a la incapacidad para conducir, percibida después de experimentar reacciones adversas posteriores a la dosis; un sujeto reportó presión detrás de sus ojos y parestesia de las manos y pies, otro reportó cefalea con sensibilidad a la luz y ansiedad.

PRESENTACIÓN

SPRAVATO® está disponible en las siguientes presentaciones:

- Envase conteniendo 1 dispositivo de spray intranasal de 28 mg.
- Envase conteniendo 2 dispositivos de spray intranasal de 28 mg (dosis total de 56 mg).
- Envase conteniendo 3 dispositivos de spray intranasal de 28 mg (dosis total de 84 mg).

Cada dispositivo de 28 mg es empacado individualmente en un blíster sellado.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Almacenamiento

Conservar a temperatura ambiente menor a 30°C.

Eliminación

Los dispositivos de spray intranasal de SPRAVATO® deben ser manipulados con la seguridad y responsabilidad adecuadas. La eliminación del fármaco no utilizado o residuos se realizará de acuerdo con los requerimientos locales.

INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN AL PACIENTE

Recomiende al paciente que lea el prospecto de información para el paciente.

Sedación y disociación

Informar a los pacientes que SPRAVATO® tiene el potencial de causar sedación, síntomas disociativos, trastornos de la percepción, mareo, vértigo y ansiedad. Advertir a los pacientes que deben ser observados

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Producto: SPRAVATO®

Nro de registro:



por un médico, hasta que estos efectos se resuelvan (Ver “Advertencias y Precauciones – Sedación” y “Advertencias y Precauciones – Disociación”).

Potencial de abuso, uso indebido y dependencia

Advertir a los pacientes que SPRAVATO® es una sustancia controlada, debido a que puede ser utilizada en forma abusiva o causar dependencia (Ver “Advertencias y Precauciones – Abuso y uso indebido” y “Dependencia y abuso del fármaco”).

Pensamientos y comportamientos suicidas

Recomendar a los pacientes y a sus cuidadores prestar atención a la aparición de tendencias suicidas, particularmente durante el tratamiento y al ajustar la dosis (Ver “Advertencias y Precauciones – Pensamientos y comportamiento suicidas en adolescentes y adultos jóvenes”).

Incrementos de la presión arterial

Advertir a los pacientes que SPRAVATO® puede causar elevaciones en la presión arterial. Informar a los pacientes que después de las sesiones de tratamiento, es posible que deban observados por un médico hasta que estos efectos resuelvan (Ver “Advertencias y Precauciones – Aumento de la presión arterial”).

Deterioro de la capacidad de conducir y operar maquinarias

Advertir a los pacientes de que SPRAVATO® puede deteriorar su capacidad de conducir u operar maquinarias. Indicar a los pacientes que no deben realizar actividades potencialmente peligrosas que requieran un estado de alerta mental y coordinación óptima, como conducir un vehículo motorizado o manejar maquinaria, hasta el día siguiente después de un sueño reparador. Advertir a los pacientes que necesitarán a alguien que los lleve a su hogar después de cada sesión de tratamiento (Ver “Advertencias y Precauciones – Deterioro de la capacidad de conducir y operar maquinarias”).

Embarazo

Advertir a las mujeres embarazadas y a las mujeres en edad fértil sobre el riesgo potencial para el feto. Advertir a las pacientes deberán informar a su médico si están embarazadas o intentan quedar embarazadas durante el tratamiento con SPRAVATO® (Ver “Uso en Poblaciones Específicas – Embarazo”).

Lactancia

Advertir a las mujeres que no deben amamantar durante el tratamiento con SPRAVATO® (Ver “Uso en Poblaciones Específicas – Lactancia”).

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaboración y acondicionamiento primario en: Renaissance Lakewood LLC, 1200 Paco Way, Lakewood, New Jersey, Estados Unidos.

Acondicionamiento secundario en: Janssen Ortho LLC, State Road 933, Km 0.1, Mamey Ward, Gurabo, Puerto Rico, Estados Unidos.

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Producto: SPRAVATO®
Nro de registro:



Importado por Janssen Cilag Farmacéutica S.A., Mendoza 1259 - C1428DJG - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina.
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°
Directora Técnica: Farm. Georgina Rodriguez

Centro de Atención al Cliente

Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com

Por teléfono: 0800 122 0238

® Marca Registrada

Fecha de última revisión:

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Producto: SPRAVATO®
Nro de registro:

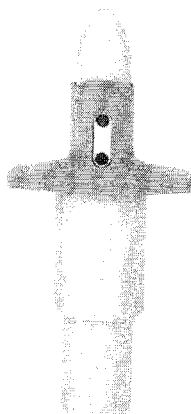


INSTRUCCIONES DE USO

SPRAVATO®
ESKETAMINA
Spray intranasal
28 mg por dispositivo

Vía nasal
Industria estadounidense

Venta bajo receta oficial y decreto



28 mg por dispositivo

Cada dispositivo proporciona dos pulverizaciones,
conteniendo un total de 28 mg de esketamina.

Importante

Este dispositivo está intencionado para ser administrado por el paciente, **bajo supervisión de un médico.**

Leer completamente las instrucciones de uso antes de entrenar y supervisar al Paciente.

¿Necesita ayuda?

Para ayuda adicional o para compartir su opinión comuníquese al:

Centro de Atención al Cliente

Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com

Por teléfono: 0800 122 0238

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

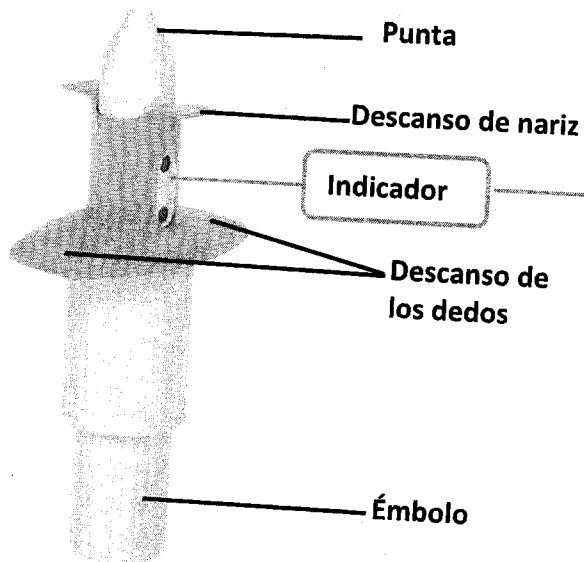
HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_IFU_USPI May-19_V2.0_es

Producto: SPRAVATO®

Nro de registro:

Dispositivo Spray Nasal

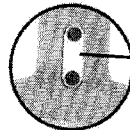


Cada dispositivo proporciona dos pulverizaciones conteniendo un total de 28 mg de esketamina.

Indicador

Un dispositivo proporciona 2 pulverizaciones.
(1 pulverización para cada orificio nasal)

2 puntos verdes (0 mg liberados)



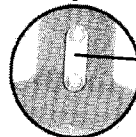
Dispositivo completo

1 punto verde



Una pulverización liberada

Sin puntos verdes (28 mg liberados)



Dispositivo vacío

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

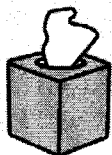
AR_ESK_nasSPR_IFU_USPI May-19_V2.0_es

Producto: SPRAVATO®

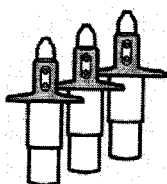
Nro de registro:

Paso 1 Prepararse

Solamente antes del primer dispositivo:



Instruir al paciente de sonarse la nariz **solamente antes del primer dispositivo.**



Confirmar el número de dispositivos requeridos.

28 mg = 1 dispositivo

56 mg = 2 dispositivos

84 mg = 3 dispositivos

Specialist: CPB

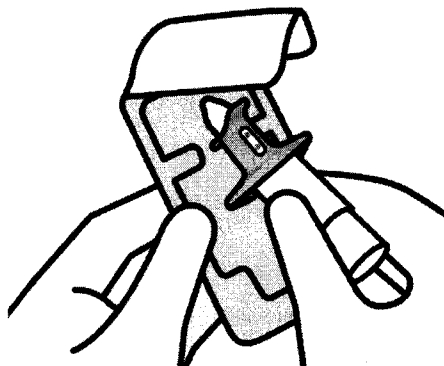
HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

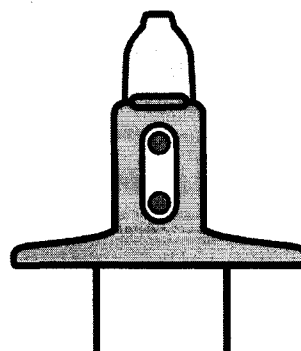
AR_ESK_nasSPR_IFU_USPI May-19_V2.0_es

Paso 2 Preparar el dispositivo



Profesional de la salud:

Verificar la fecha de vencimiento ('EXP').
Si está vencido, conseguir un nuevo dispositivo.
Abrir el blister y sacar el dispositivo.



Profesional de la salud:

No probar el dispositivo.
Esto resultará en una pérdida del medicamento.

Verificar que el indicador muestre **2 puntos verdes**. Si no los muestra, elimine el dispositivo y consiga uno nuevo.
Entregue el dispositivo al paciente.

Specialist: CPB

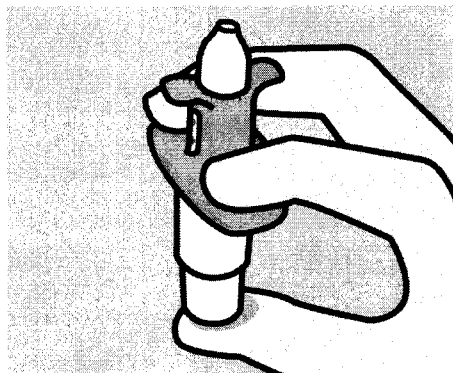
MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_IFU_USPI May-19_V2.0_es

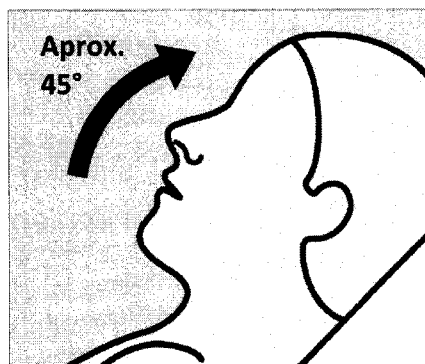
Paso 3 Preparar al paciente



El paciente debe:

Sostener el dispositivo como se muestra, con el pulgar sosteniendo suavemente el émbolo.

No presionar el émbolo.



El paciente debe:

Reclinar la cabeza a aproximadamente **45 grados** durante la administración para mantener la medicación dentro de la nariz.

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

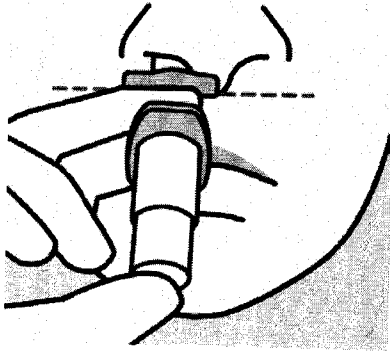
AR_ESK_nasSPR_IFU_USPI May-19_V2.0_es

Producto: SPRAVATO®

Nro de registro:

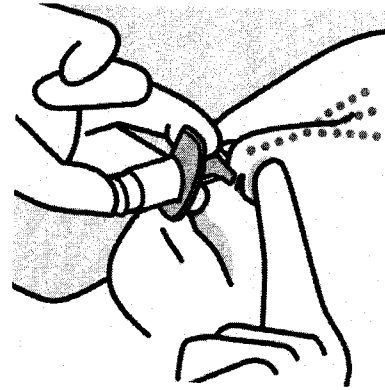
Janssen  PHARMACEUTICAL COMPANIES OF 

Paso 4 El paciente administra una vez en cada orificio nasal



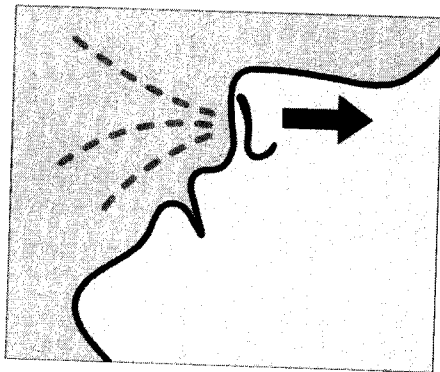
El paciente debe:

Insertar la punta derecha en el primer **orificio nasal**.
El descanso de la nariz debe tocar **la piel entre ambos orificios nasales**.



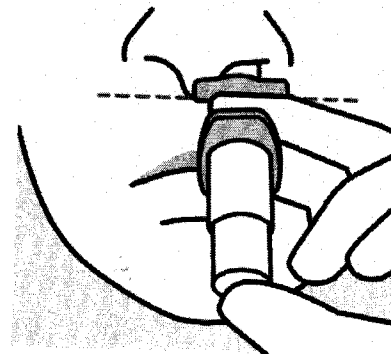
El paciente debe:

Cerrar el orificio nasal opuesto.
Respirar a través de la nariz mientras que aprieta el émbolo completamente hasta que frene.



El paciente debe:

Inhalar suavemente luego de la administración para mantener la medicación dentro de la nariz.



El paciente debe:

Cambiar de mano para insertar la punta en el **segundo orificio nasal**.
Repetir el paso 4 para administrar el segundo spray.

Specialist: CPB

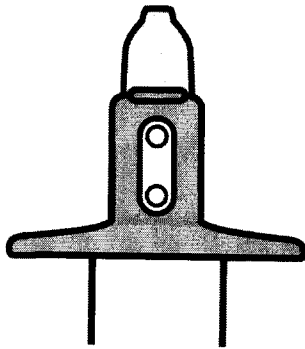
HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_ESK_nasSPR_IFU_USPI May-19_V2.0_es

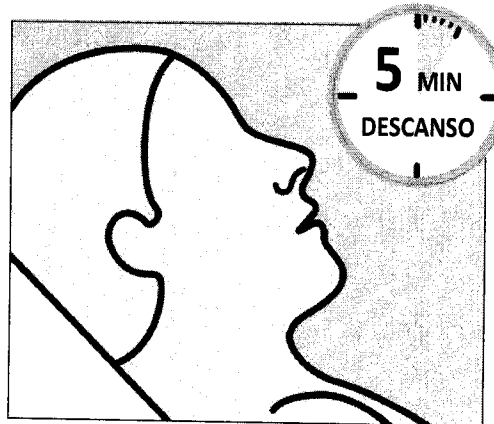
Paso 5 Confirmar la administración y descansar



Profesional de la salud:

Tomar el dispositivo del paciente.

Verificar que el indicador no muestre puntos verdes. Si ve algún punto verde, haga que el paciente vuelva a administrar en el segundo orificio nasal. Verificar nuevamente el indicador para confirmar que el dispositivo está vacío.



El paciente debe:

Descansar en una posición cómoda (preferentemente, semireclinado) por **5 minutos luego de cada dispositivo.**

Si gotea líquido, tocar la nariz con un pañuelo.



No sonarse la nariz.

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

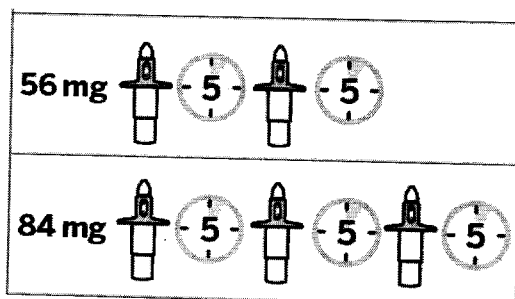
AR_ESK_nasSPR_IFU_USPI May-19_V2.0_es

Producto: SPRAVATO®

Nro de registro:



Siguiente dispositivo



Profesional de la salud:

Repetir los pasos 2-5 para el siguiente dispositivo.

IMPORTANTE: Asegurarse que el paciente **espere 5 minutos luego de cada dispositivo** para permitir la absorción del medicamento.

Eliminación

Elimine el (los) dispositivo(s) usado(s) según los requerimientos locales.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaboración y acondicionamiento primario en: Renaissance Lakewood LLC, 1200 Paco Way, Lakewood, New Jersey, Estados Unidos.

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_IFU_USPI May-19_V2.0_es

Producto: SPRAVATO®

Nro de registro:



Acondicionamiento secundario en: Janssen Ortho LLC, State Road 933, Km 0.1, Mamey Ward, Gurabo, Puerto Rico, Estados Unidos.

Importado por Janssen Cilag Farmacéutica S.A., Mendoza 1259 - C1428DJG - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

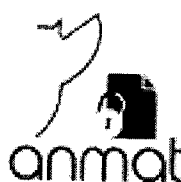
Directora Técnica: Farm. Georgina Rodriguez

® Marca Registrada

Fecha de última revisión:



anmat
Specialist: CPB
TSANG Hwei Ping
CUIL 27188465507
HA approval date:



anmat
LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932
MAF revision: GK
QC: BDM
AR_ESK_nasSPR_IFU_USPI May-19_V2.0_es

Producto: SPRAVATO®
Nro de registro:



SPRAVATO®
ESKETAMINA
Spray nasal
28 mg de Esketamina por dispositivo

Vía nasal

Industria estadounidense

Venta bajo receta oficial y decreto (Psicotrópico lista II)

USO PROFESIONAL EXCLUSIVO - PROHIBIDA SU VENTA AL PÚBLICO
Este medicamento debe ser administrado por profesionales médicos en el ámbito institucional

COMPOSICIÓN

Cada dispositivo proporciona dos pulverizaciones, conteniendo un total de 28 mg de esketamina (equivalente a 32,3 mg de clorhidrato de esketamina) en 0,2 ml de una solución acuosa transparente e incolora.

Excipientes: ácido cítrico monohidratado, edetato disódico, hidróxido de sodio, agua para inyectables.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: otros antidepresivos. Código ATC: N06AX27.

INDICACIONES

SPRAVATO® está indicado, en combinación con un antidepresivo oral, para el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento (TRD) en adultos (Ver “Estudios Clínicos – Depresión resistente al tratamiento”).

Limitaciones de Uso: SPRAVATO® no está aprobado como agente anestésico. No se ha establecido la seguridad y efectividad de SPRAVATO® como agente anestésico.

DESCRIPCIÓN

SPRAVATO® contiene clorhidrato de esketamina, un antagonista no competitivo del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA). La esketamina es el S-enantiómero de la ketamina racémica. El nombre químico es Clorhidrato de (S)-2-(o-clorofenil)-2-(metilamino)ciclohexanona. Su fórmula molecular es C₁₃H₁₆ClNO.HCl y su peso molecular es de 274,2.

Specialist: CPB

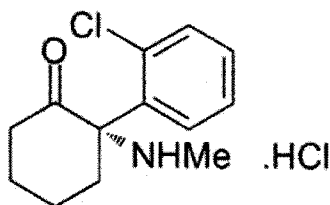
MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

La fórmula estructural es la siguiente:



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

SPRAVATO® spray nasal está destinado para la administración intranasal. El clorhidrato de esketamina está contenido en forma de solución en un vial de vidrio con tapa, ensamblado en un dispositivo spray nasal. Cada dispositivo proporciona dos pulverizaciones, conteniendo un total de 28 mg de esketamina (equivalente a 32,3 mg de clorhidrato de esketamina) en 0,2 ml de una solución acuosa transparente e incolora, con un pH de 4,5.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de Acción

La esketamina, el S-enantiómero de la ketamina racémica, es un antagonista no selectivo, no competitivo del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), un receptor de glutamato ionotrópico. Se desconoce el mecanismo mediante el cual la esketamina ejerce su efecto antidepresivo. El principal metabolito circulante de la esketamina (noresketamina) demostró tener actividad sobre el mismo receptor, con menor afinidad.

Farmacodinamia

Electrofisiología Cardíaca

Se evaluó el efecto de SPRAVATO® (spray nasal de 84 mg y 0,8 mg/kg de esketamina por vía intravenosa infundida durante 40 minutos) en el intervalo QTc en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y con control positivo (moxifloxacina 400 mg), de 4 períodos, cruzado, en 60 sujetos sanos. Se observó un gran incremento en la frecuencia cardíaca (es decir, > 10 lpm) tanto en el grupo de tratamiento intranasal como el tratado con esketamina intravenosa. La totalidad de la evidencia de los datos preclínicos y clínicos, indica la ausencia de una prolongación clínicamente relevante del intervalo QTc a la dosis terapéutica de esketamina.

Farmacocinética

La exposición a la esketamina aumenta con la dosis de 28 mg a 84 mg. El incremento de los valores de C_{max} y AUC fue menor que el proporcional a la dosis entre 28 mg y 56 mg u 84 mg, pero fue casi proporcional a la dosis entre 56 mg y 84 mg. No se observó acumulación de esketamina en plasma después de la administración dos veces por semana.

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Absorción

La biodisponibilidad absoluta promedio es de aproximadamente 48% después de la administración del spray nasal.

El tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima de esketamina es de 20 a 40 minutos siguientes a la última aplicación del spray nasal de una sesión de tratamiento.

La variabilidad intersujeto de la esketamina oscila entre 27% a 66% para la C_{max} y 18% a 45% para el AUC_{∞} . La variabilidad intrasujeto de la esketamina es de aproximadamente 15% para la C_{max} y 10% para la AUC_{∞} .

Distribución

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

La unión a proteínas de esketamina fue aproximadamente de 43% a 45%.

La razón cerebro a plasma de noresketamina es 4 a 6 veces menor que la de esketamina.

Eliminación

Una vez alcanzada la C_{max} luego de la administración intranasal, la disminución de las concentraciones plasmáticas de esketamina fue bifásica, con una disminución rápida durante las primeras 2 a 4 horas y una vida media ($t_{1/2}$) terminal que fue entre 7 a 12 horas. La depuración promedio de esketamina después de la administración intravenosa es de 89 l/hora aproximadamente. La eliminación del metabolito principal, noresketamina, del plasma, es menor que la observada con esketamina. La disminución de las concentraciones plasmáticas de noresketamina es bifásica, con una declinación rápida durante las primeras 4 horas y una $t_{1/2}$ terminal promedio de aproximadamente 8 horas.

Metabolismo

La esketamina es metabolizada principalmente al metabolito noresketamina a través de las enzimas citocromo P450 (CYP) CYP2B6 y CYP3A4, y en menor medida por CYP2C9 y CYP2C19. La noresketamina es metabolizada a través de mecanismos dependientes de CYP y algunos metabolitos subsiguientes son sometidos a glucuronidación.

Excreción

Menos del 1% de la dosis de esketamina nasal se excreta como droga inalterada en la orina. Después de la administración intravenosa u oral, los metabolitos derivados de la esketamina fueron recuperados principalmente en la orina ($\geq 78\%$ de la dosis radiomarcada) y en menor grado en las heces ($\leq 2\%$ de la dosis radiomarcada).

Poblaciones Específicas

En la figura 1 se resumen las exposiciones a esketamina en poblaciones específicas. No se observaron diferencias significativas en la farmacocinética de SPRAVATO® spray nasal según el sexo y el peso corporal total (> 39 a 170 kg) según un análisis de farmacocinética (PK, por sus siglas en inglés) poblacional. No hay experiencia clínica con SPRAVATO® spray nasal en pacientes con diálisis renal o insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C).

Specialist: CPB

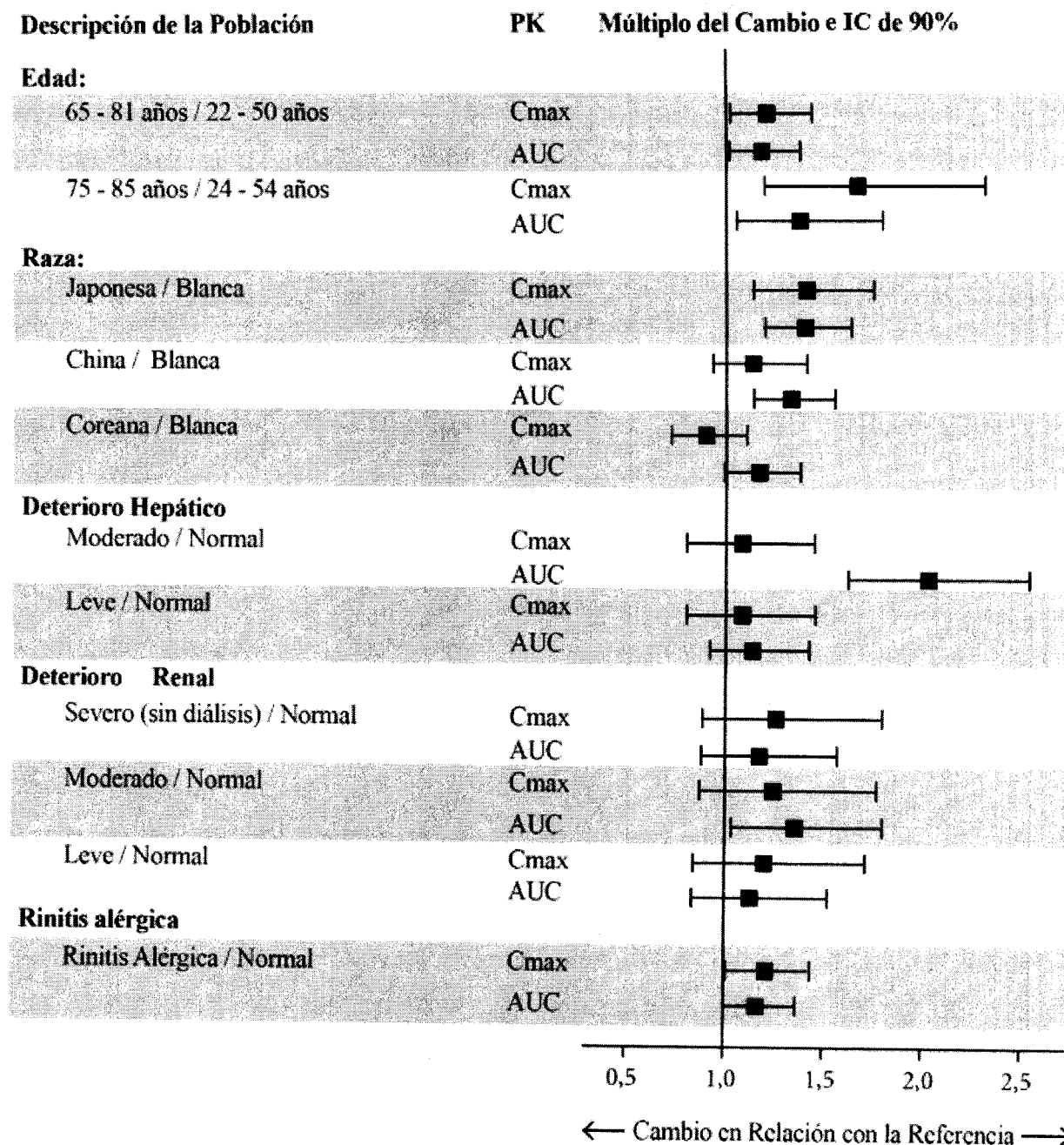
MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Figura 1: Efecto de las poblaciones específicas sobre la farmacocinética de esketamina



Estudios de interacción medicamentosa

En la figura 2 se resumen los efectos de otras drogas sobre las exposiciones a la esketamina administrada por vía intranasal. En la figura 3 se resume el efecto de SPRAVATO® sobre las exposiciones a otras drogas. Según estos resultados ninguna de las interacciones medicamentosas es clínicamente significativa.

Specialist: CPB

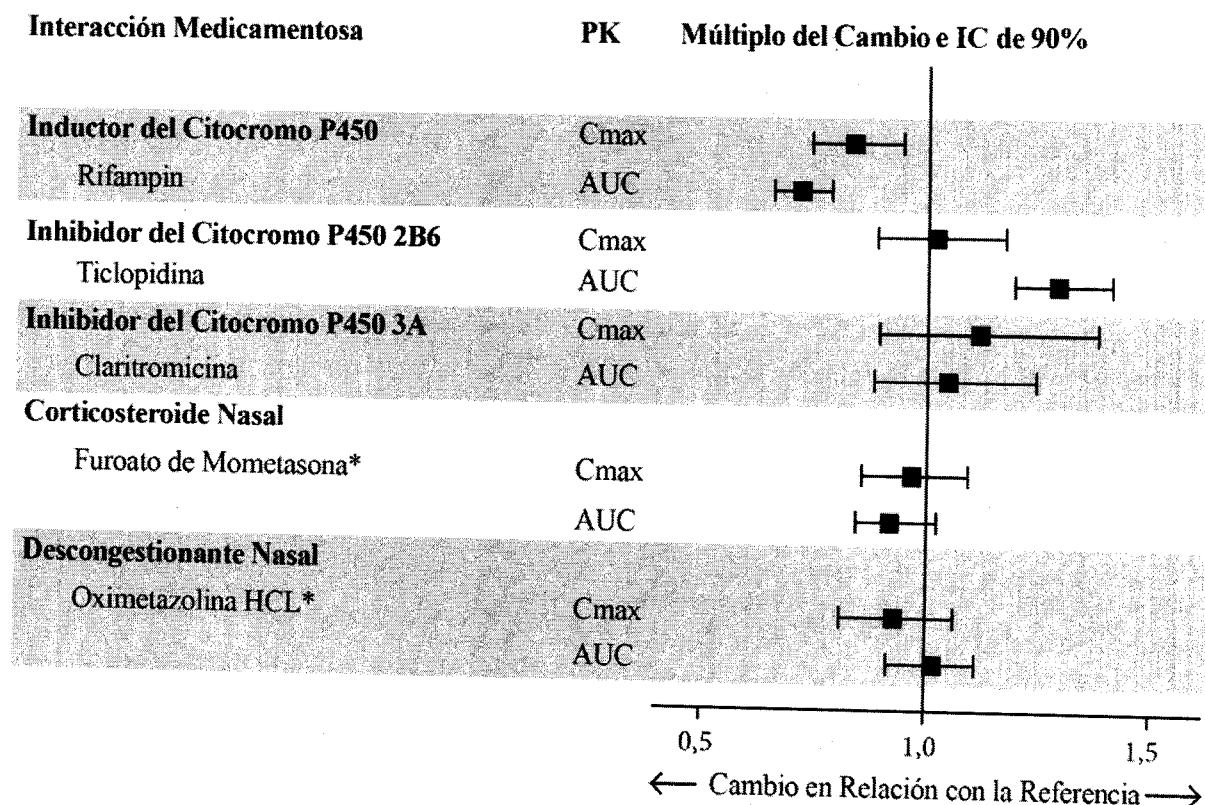
MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

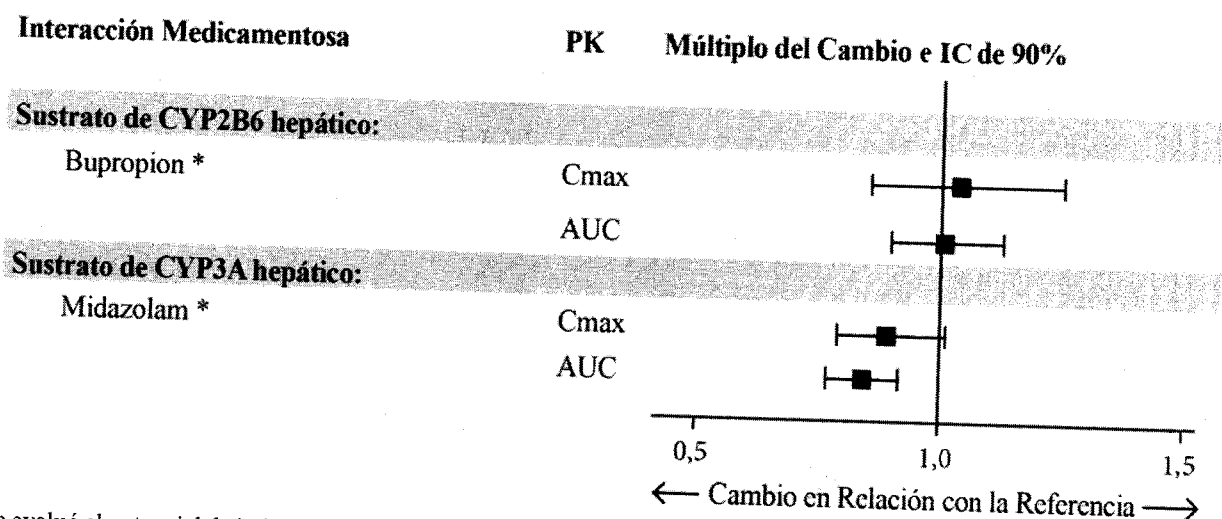
AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Figura 2. Efecto de los fármacos coadministrados sobre la farmacocinética de esketamina



*Administrado 1 hora antes de la esketamina intranasal.

Figura 3: Efecto de la esketamina sobre la farmacocinética de fármacos coadministrados



*Se evaluó el potencial de inducción del citocromo P450 por la esketamina. La esketamina intranasal (84 mg) fue administrada dos veces a la semana durante 2 semanas. Se administró bupropión o midazolam en condiciones basales y 24 horas después

Specialist: CPB

MAF revision: GK

HA approval date:

QC: BDM

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Producto: SPRAVATO®
Nro de registro:



de la última dosis de esketamina.

Estudios In Vitro

Sistemas Enzimáticos: La esketamina tiene efectos inductores moderados sobre CYP2B6 y CYP3A4 en hepatocitos humanos. La esketamina y sus principales metabolitos no inducen a CYP1A2. La esketamina y sus principales metabolitos circulantes no mostraron efectos inhibidores potenciales contra las CYPs y las UGTs, excepto por una inhibición reversible débil de la noresketamina sobre CYP3A4.

Sistemas Transportadores: La esketamina no es un sustrato de los transportadores glicoproteína-P (P-gp; proteína 1 de resistencia a múltiples fármacos), proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP), o del transportador aniónico orgánico (OATP) 1B1, u OATP1B3. La esketamina y sus principales metabolitos circulantes no inhiben a estos transportadores o al transportador 1 extrusor de múltiples fármacos y toxinas (MATE1) y MATE-2K o al transportador 2 de cationes orgánicos (OCT2), OAT1 u OAT3.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Consideraciones importantes previas al comienzo y durante la terapia

SPRAVATO® debe ser administrado bajo la supervisión directa de un médico. Una sesión de tratamiento consiste en la administración intranasal de SPRAVATO® y en la observación posterior a la administración bajo supervisión.

Evaluación de la presión arterial antes y después del tratamiento

- Evaluar la presión arterial antes de administrar SPRAVATO® (Ver “Advertencias y Precauciones – Aumento de la presión arterial”).
- Si la presión arterial basal es elevada (por ejemplo, sistólica >140 mmHg, diastólica > 90 mmHg), considerar los riesgos de los incrementos a corto plazo de la presión arterial y el beneficio del tratamiento con SPRAVATO® en pacientes con TRD (Ver “Advertencias y Precauciones – Aumento de la presión arterial”). No administrar SPRAVATO® si el aumento de la presión arterial o la presión intracraneal representan un riesgo serio (Ver “Contraindicaciones”).
- Evaluar la presión arterial aproximadamente a los 40 minutos posteriores a la administración de SPRAVATO® (tiempo que se corresponde con el C_{max}) y luego según se requiera clínicamente.
- Si la presión arterial esta disminuyendo y el paciente parece estar clínicamente estable durante al menos dos horas, el paciente puede retirarse al final del período de monitoreo posterior a la dosis; de lo contrario, continúe el monitoreo (Ver “Advertencias y Precauciones – Aumento de la presión arterial”).

Recomendaciones sobre el consumo de alimentos y líquidos antes de la administración

Debido a que algunos pacientes pueden presentar náuseas y vómitos luego de la administración de SPRAVATO® (Ver “Reacciones Adversas – Experiencia de los ensayos clínicos”), advertir a los

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

pacientes que eviten ingerir alimentos durante al menos 2 horas antes de la administración y evitar tomar líquidos por lo menos 30 minutos antes de la administración.

Corticosteroide intranasal o descongestivo intranasal

En los pacientes que requieren un corticosteroide intranasal o un descongestivo intranasal el día de la dosificación, deben administrar estos fármacos por lo menos 1 hora antes de SPRAVATO® (Ver “Propiedades farmacológicas – Farmacocinética”).

Dosis Recomendada

Administrar SPRAVATO® junto con un antidepresivo oral (AD).

La posología recomendada para SPRAVATO® se muestra en la Tabla 1. Los ajustes de dosificación deben hacerse en función a la eficacia y tolerabilidad. La evidencia del beneficio terapéutico debe ser evaluada al final de la fase de inducción para determinar la necesidad de continuar el tratamiento.

Tabla 1: Dosificación Recomendada de SPRAVATO®

		Adultos
Fase de Inducción	Semanas 1 a 4:	Dosis inicial el Día 1: 56 mg
	Administrar dos veces por semana	Dosis subsiguientes: 56 mg u 84 mg
Fase de Mantenimiento	Semanas 5 a 8:	
	Administrar una vez a la semana	56 mg u 84 mg
	Semana 9 y posteriores:	
	Administrar cada 2 semanas o una vez a la semana*	56 mg u 84 mg

*La frecuencia de dosificación debe ser individualizada a la dosificación menos frecuente, para mantener la remisión/respuesta.

Instrucciones de administración

SPRAVATO® es sólo para uso intranasal. El dispositivo spray nasal suministra un total de 28 mg de esketamina. Para prevenir la pérdida de medicación, no accione el dispositivo antes de su uso. Utilice 2 dispositivos (para una dosis de 56 mg) o 3 dispositivos (para una dosis de 84 mg), con un período de descanso de 5 minutos entre el uso de cada dispositivo. Siga estas instrucciones de administración y lea las “Instrucciones de uso” antes de la administración:

Specialist: CPB

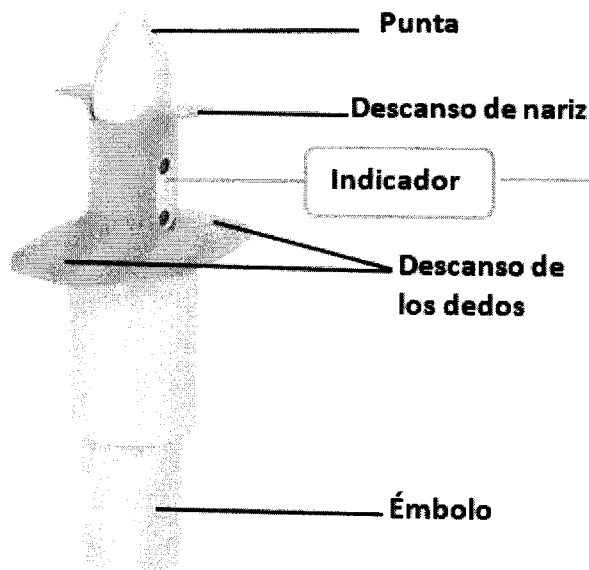
MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Dispositivo Spray Nasal

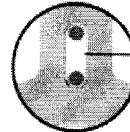


Cada dispositivo proporciona dos pulverizaciones conteniendo un total de 28 mg de esketamina.

Indicador

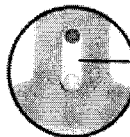
Un dispositivo proporciona 2 pulverizaciones.
(1 pulverización para cada orificio nasal)

2 puntos verdes (0 mg liberados)



Dispositivo completo

1 punto verde



Una pulverización liberada

Sin puntos verdes (28 mg liberados)



Dispositivo vacío

Specialist: CPB

HA approval date:

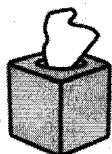
MAF revision: GK

QC: BDM

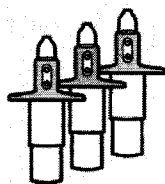
AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Paso 1 Prepararse

Solamente antes del primer dispositivo:



Instruir al paciente de sonarse la nariz **solamente antes del primer dispositivo.**



Confirmar el número de dispositivos requeridos.

28 mg = 1 dispositivo

56 mg = 2 dispositivos

84 mg = 3 dispositivos

Specialist: CPB

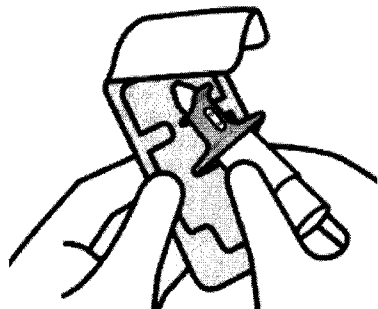
MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

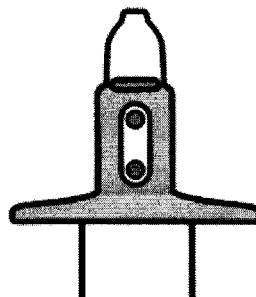
AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_ V2.0_es

Paso 2 Preparar el dispositivo



Profesional de la salud:

Verificar la fecha de vencimiento ('EXP').
Si está vencido, conseguir un nuevo dispositivo.
Abrir el blister y sacar el dispositivo.

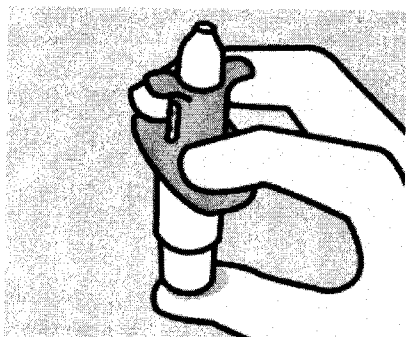


Profesional de la salud:

No probar el dispositivo.
Esto resultará en una pérdida del medicamento.

Verificar que el indicador muestre **2 puntos verdes**. Si no los muestra, elimine el dispositivo y consiga uno nuevo.
Entregue el dispositivo al paciente.

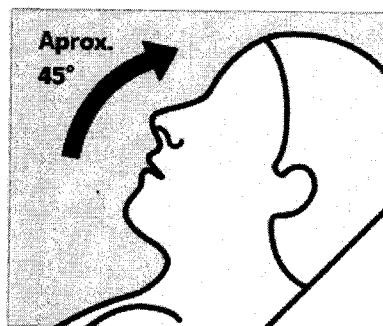
Paso 3 Preparar al paciente



El paciente debe:

Sostener el dispositivo como se muestra, con el pulgar sosteniendo suavemente el émbolo.

No presionar el émbolo.



El paciente debe:

Reclinar la cabeza a aproximadamente **45 grados** durante la administración para mantener la medicación dentro de la nariz.

Specialist: CPB

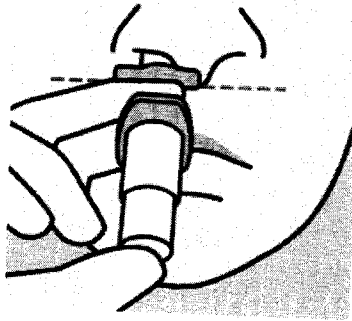
HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

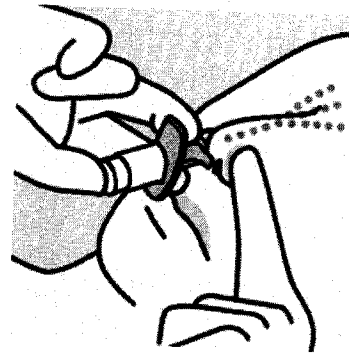
AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Paso 4 El paciente administra una vez en cada orificio nasal



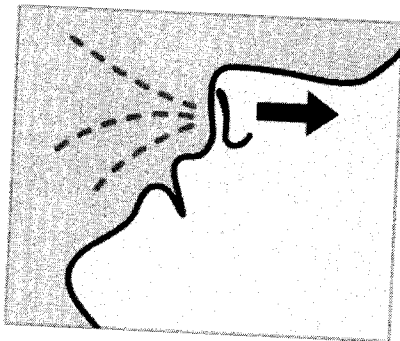
El paciente debe:

Insertar la punta derecha en el primer **orificio nasal**.
El descanso de la nariz debe tocar la **piel entre ambos orificios nasales**.



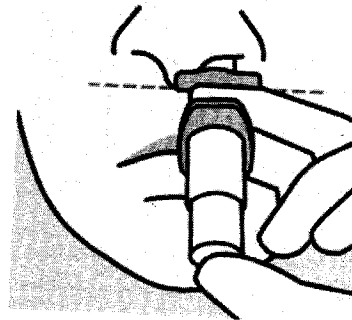
El paciente debe:

Cerrar el orificio nasal opuesto.
Respirar a través de la nariz mientras que aprieta el émbolo completamente hasta que frene.



El paciente debe:

Inhalar suavemente luego de la administración para mantener la medicación dentro de la nariz.



El paciente debe:

Cambiar de mano para insertar la punta en el **segundo orificio nasal**.
Repetir el paso 4 para administrar el segundo spray.

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

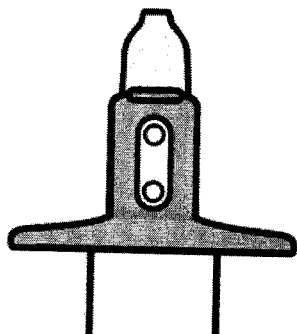
QC: BDM

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Página 11 de 36

Página 11 de 36

Paso 5 Confirmar la administración y descansar

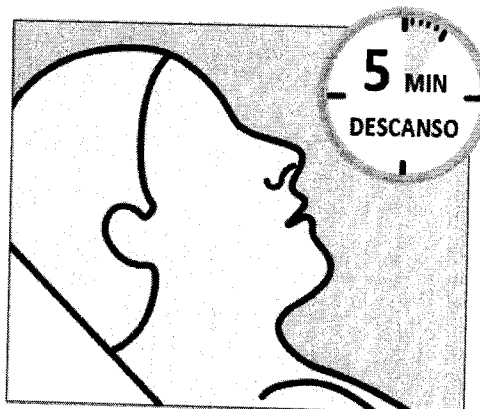


Profesional de la salud:

Tomar el dispositivo del paciente.

Verificar que el indicador no muestre puntos verdes. Si ve algún punto verde, haga que el paciente vuelva a administrar en el segundo orificio nasal.

Verificar nuevamente el indicador para confirmar que el dispositivo está vacío.



El paciente debe:

Descansar en una posición cómoda (preferentemente, semireclinado) por **5 minutos luego de cada dispositivo.**

Si gotea líquido, tocar la nariz con un pañuelo.



No sonarse la nariz.

Specialist: CPB

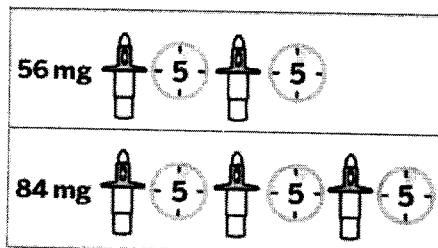
HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Siguiente dispositivo



Profesional de la salud:

Repetir los pasos 2-5 para el siguiente dispositivo.

IMPORTANTE: Asegurarse que el paciente **espere 5 minutos luego de cada dispositivo** para permitir la absorción del medicamento.

Eliminación

Elimine el (los) dispositivo(s) usado(s) según los requerimientos locales.

Observación Posterior a la Administración

Durante y después de la administración de SPRAVATO® en cada sesión de tratamiento, observar al paciente durante por lo menos 2 horas, hasta que sea seguro que el paciente se retire (Ver “Advertencias y Precauciones – Sedación”, “Advertencias y Precauciones – Disociación”, “Advertencias y Precauciones – Aumento de la presión arterial” y “Advertencias y Precauciones – Deterioro de la Capacidad de Conducir u Operar Maquinaria”). Antes de la administración de SPRAVATO®, indicar a los pacientes que no deben realizar actividades potencialmente peligrosas, como conducir un vehículo motorizado u operar maquinarias hasta el día siguiente, después de un sueño reparador.

Sesión(es) de Tratamiento Omitida(s)

Si un paciente omite sesiones de tratamiento y si empeoran los síntomas de depresión, de acuerdo con el criterio clínico, considere volver al esquema posológico anterior del paciente (es decir, cada dos semanas a una vez por semana, semanalmente a dos veces por semana; ver Tabla 1).

Specialist: CPB

MAF revision: GK

HA approval date:

QC: BDM

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

CONTRAINDICACIONES

SPRAVATO® está contraindicado en pacientes con:

- Aneurisma vascular (incluyendo la aorta torácica y abdominal, y vasos arteriales periféricos e intracraneales) o malformación arteriovenosa (Ver “Advertencias y Precauciones – Aumento de la presión arterial”)
- Antecedentes de hemorragia intracerebral (Ver “Advertencias y Precauciones - Aumento de la presión arterial”)
- Hipersensibilidad a la esketamina, ketamina, o a cualquiera de sus excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

ADVERTENCIA: SEDACIÓN, DISOCIACIÓN, ABUSO Y USO INDEBIDO, Y PENSAMIENTOS Y COMPORTAMIENTOS SUICIDAS

Sedación

- Los pacientes tienen riesgo de sedación luego de la administración de SPRAVATO® (Ver “Advertencias y precauciones – Sedación”).

Disociación

- Los pacientes tienen riesgo de cambios disociativos o de percepción luego de la administración de SPRAVATO® (Ver “Advertencias y precauciones – Disociación”).

Debido al riesgo de sedación y disociación, los pacientes deben ser monitoreados durante al menos 2 horas en cada sesión de tratamiento, seguido de una evaluación para determinar cuando el paciente está considerado clínicamente estable y está listo para irse del centro de salud (Ver “Advertencias y precauciones – Sedación” y “Advertencias y precauciones – Disociación”).

Abuso y uso indebido

- SPRAVATO® tiene el potencial de ser usado como sustancia de abuso y usado indebidamente. Considerar los riesgos y beneficios de prescribir SPRAVATO® antes de usarlo en pacientes con mayor riesgo de abuso. Monitorear a los pacientes por signos y síntomas de abuso y uso indebido (Ver “Advertencias y precauciones – Abuso y uso indebido”).

Pensamientos y comportamientos suicidas

Los antidepresivos aumentaron el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes pediátricos y adultos jóvenes en los estudios a corto plazo. Monitorear de cerca a todos los pacientes tratados con antidepresivos por empeoramiento clínico, y por pensamientos y comportamientos suicidas emergentes. SPRAVATO® no está aprobado para pacientes

Specialist: CPB

MAF revision: GK

HA approval date:

QC: BDM

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

pediátricos (Ver “Advertencias y precauciones – Pensamientos y comportamientos suicidas”).

Sedación

En los ensayos clínicos, 49% a 61% de los pacientes tratados con SPRAVATO® desarrollaron sedación, según la Escala Modificada de Alerta/Sedación evaluada por el Observador (MOAA/s, por sus siglas en inglés) (Ver “Reacciones Adversas – Experiencia de los ensayos clínicos”), y 0,3% de los pacientes tratados con SPRAVATO® experimentaron pérdida de la conciencia (puntuación de MOAA/s de 0).

Debido a la posibilidad de una sedación retardada o prolongada, los pacientes deben ser monitoreados por un médico durante por lo menos 2 horas en cada sesión de tratamiento, seguido de una evaluación para determinar si el paciente es considerado clínicamente estable y listo para retirarse del centro de salud (Ver “Posología y forma de administración – Observación posterior a la administración”).

Monitoree cuidadosamente la sedación con el uso concomitante de SPRAVATO® y depresores del SNC (Ver “Interacciones Medicamentosas – Depresores del sistema nervioso central”).

Disociación

Los efectos psicológicos más frecuentes de SPRAVATO® fueron cambios disociativos o perceptivos (incluyendo distorsión del tiempo, del espacio y ilusiones), desrealización y despersonalización (61% a 75% de los pacientes tratados con SPRAVATO® desarrollaron cambios disociativos o perceptivos, según la Escala de Síntomas Disociativos Evaluados por el Médico) (Ver “Reacciones Adversas – Experiencia de los ensayos clínicos”). Debido a su potencial de inducir efectos disociativos, evalúe cuidadosamente a los pacientes con psicosis antes de la administración de SPRAVATO®; el tratamiento debe ser iniciado sólo si el beneficio supera el riesgo.

Debido al riesgo de disociación, los pacientes deben ser monitoreados por un médico durante por lo menos 2 horas en cada sesión de tratamiento, seguido de una evaluación para determinar si el paciente es considerado clínicamente estable y listo para retirarse del centro de salud (Ver “Posología y forma de administración – Observación posterior a la administración”).

Abuso y uso indebido

SPRAVATO® contiene esketamina, una sustancia controlada, y puede estar sujeta al uso abusivo y recreativo. Evaluar el riesgo de uso abusivo o indebido en cada paciente antes de prescribir SPRAVATO® y monitorear a todos los pacientes que estén recibiendo SPRAVATO® por el desarrollo de estos comportamientos o trastornos, incluyendo el comportamiento de búsqueda del fármaco, durante la terapia. Contacte a las autoridades locales para obtener información sobre cómo prevenir y detectar el uso abusivo o indebido de SPRAVATO®. Los individuos con antecedentes de dependencia o abuso de drogas están expuestos a un riesgo mayor; en consecuencia, considerar cuidadosamente, previo al tratamiento, su uso en individuos con historia de trastornos por uso de drogas y monitorear los signos de abuso o dependencia. (Ver “Dependencia y abuso del fármaco”).

Specialist: CPB

MAF revision: GK

HA approval date:

QC: BDM

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Pensamientos y comportamientos suicidas en adolescentes y adultos jóvenes

En el análisis agrupado de ensayos controlados con placebo, de drogas antidepresivas (Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, ISRS, y otras clases de antidepresivos) que incluyeron aproximadamente 77000 pacientes adultos y 4500 pacientes pediátricos (SPRAVATO® no está aprobado para pacientes pediátricos), la incidencia de pensamientos y conductas suicidas en pacientes de 24 años de edad y menores fue mayor que en los pacientes tratados con placebo. Hubo una variación considerable en el riesgo de pensamientos y conductas suicidas entre las drogas, pero se identificó un incremento del riesgo en pacientes jóvenes con la mayoría de los fármacos estudiados. Hubo diferencias en el riesgo absoluto de pensamientos y conductas suicidas entre las diferentes indicaciones, con una incidencia mayor en pacientes con un trastorno depresivo mayor (MDD, por sus siglas en inglés). Las diferencias entre la droga y el placebo en el número de casos de pensamientos y conductas suicidas cada 1000 pacientes tratados se presentan en la Tabla 2.

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

Rango de Edad (Años)	Diferencias entre el fármaco y el placebo en el número de pacientes con pensamientos o conductas suicidas por 1000 pacientes tratados
	Incrementos en comparación con placebo
<18	14 pacientes adicionales
18-24	5 pacientes adicionales
	Reducciones en comparación con placebo
25-64	1 paciente menos
≥65	6 pacientes menos

* SPRAVATO® no está aprobado para pacientes pediátricos

Se desconoce si el riesgo de pensamientos y conductas suicidas en niños, adolescentes y adultos jóvenes se extiende al uso a largo plazo, es decir, más de cuatro meses. Sin embargo, hay evidencias sustanciales de estudios de mantenimiento controlados con placebo en adultos con MDD, de que los antidepresivos retrasan la recurrencia de la depresión y que la depresión es, en sí mismo, un factor de riesgo de pensamientos y conductas suicidas.

Monitorear a todos los pacientes tratados con antidepresivos por deterioro clínico y aparición de pensamientos o comportamientos suicidas, particularmente durante los primeros meses de terapia con la droga y cada vez que se cambie la dosificación. Recomendar a los miembros de la familia o a los cuidadores de los pacientes, monitorear los cambios en el comportamiento y alertar al médico. Considerar cambiar el régimen terapéutico, incluyendo la posible discontinuación de SPRAVATO® y/o el antidepresivo oral concomitante, en pacientes cuya depresión es consistentemente peor, o en aquellos que experimenten la aparición de pensamientos o comportamientos suicidas.

Aumento de la presión arterial

SPRAVATO® provoca aumentos en la presión arterial (PA) sistólica y/o diastólica en todas las dosis recomendadas. Las elevaciones de PA alcanzan niveles máximos en aproximadamente 40 minutos

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

siguientes a la administración de SPRAVATO® y persisten por 4 horas aproximadamente (Ver “Reacciones Adversas – Experiencia de los ensayos clínicos”).

Aproximadamente 8% a 17% de los pacientes tratados con SPRAVATO® y 1% a 3% de los pacientes tratados con placebo experimentan un aumento de más de 40 mmHg en la PA sistólica y/o 25 mmHg en la PA diastólica durante las primeras 1,5 horas siguientes a la administración, por lo menos una vez durante las 4 primeras semanas de tratamiento. Es posible que ocurran incrementos importantes de la presión arterial después de cualquier dosis administrada, aun cuando se hayan observado efectos menores sobre la presión arterial con las administraciones previas. SPRAVATO® está contraindicado en pacientes en quienes el incremento de la PA o de la presión intracraneal represente un riesgo serio (por ejemplo, enfermedad vascular aneurismática, malformación arteriovenosa, historia de hemorragia cerebral) (Ver “Contraindicaciones”). Antes de prescribir SPRAVATO®, los pacientes con otras condiciones cardiovasculares y cerebrovasculares deben ser evaluados cuidadosamente para determinar si los beneficios potenciales de SPRAVATO® superan sus riesgos.

Evalúe la PA antes de la administración de SPRAVATO®. En pacientes cuya PA es elevada antes de la administración de SPRAVATO® (como guía general: >140/90 mmHg) la decisión de retrasar la terapia con SPRAVATO® debe tomar en cuenta el balance entre el beneficio y el riesgo en cada paciente.

La PA debe ser monitoreada durante por lo menos 2 horas siguientes a la administración de SPRAVATO® (Ver “Posología y forma de administración – Consideraciones importantes previas al comienzo y durante la terapia” y “Posología y forma de administración – Observación posterior a la administración”). Medir la presión arterial aproximadamente a los 40 minutos siguientes a la dosis y luego de acuerdo con el criterio clínico, hasta que los valores bajen. Si la PA continúa elevada, solicitar lo más pronto posible asistencia de médicos experimentados en el manejo de la PA. Referir inmediatamente a cuidados de emergencia a los pacientes que experimenten síntomas de una crisis hipertensiva (por ejemplo, dolor de pecho, disnea) o encefalopatía hipertensiva (por ejemplo, cefalea grave súbita, trastornos visuales, convulsiones, disminución de la conciencia o déficits neurológicos focales).

Monitorear cuidadosamente la presión arterial durante el uso concomitante de SPRAVATO® con psicoestimulantes o inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) (Ver “Interacciones Medicamentosas – Psicoestimulantes” e “Interacciones Medicamentosas – Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)”).

En los pacientes con historia de encefalopatía hipertensiva, se requiere un monitoreo más intensivo, que incluya evaluaciones más frecuentes de la presión arterial y de los síntomas, debido a que estos pacientes están expuestos a un riesgo mayor de desarrollar encefalopatía, aún con incrementos pequeños de la presión arterial.

Deterioro cognitivo

Deterioro cognitivo a corto plazo

En un estudio realizado en voluntarios sanos, una dosis única de SPRAVATO® causó una disminución en el desempeño cognitivo 40 minutos después de la dosis. En comparación con los sujetos tratados con placebo, los sujetos tratados con SPRAVATO® requirieron un esfuerzo mayor para completar pruebas

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Producto: SPRAVATO®

Nro de registro:



cognitivas 40 minutos después a la dosis. El desempeño cognitivo y el esfuerzo mental fueron comparables entre SPRAVATO® y el placebo, 2 horas después de la dosis. La somnolencia fue comparable 4 horas después de la dosis.

Deterioro cognitivo a largo plazo

Se ha reportado deterioro cognitivo y de la memoria a largo plazo con el abuso o uso indebido repetido de ketamina. No se han observado efectos adversos del spray nasal de SPRAVATO® sobre la función cognitiva en un estudio de seguridad abierto de un año; sin embargo, no se han evaluado los efectos cognitivos a largo plazo de SPRAVATO® después de un año.

Deterioro de la capacidad de conducir u operar maquinaria

Se realizaron dos estudios controlados con placebo para evaluar los efectos de SPRAVATO® sobre la capacidad de conducir (Ver “Estudios Clínicos – Efectos sobre la capacidad de conducir”). Los efectos de 84 mg de SPRAVATO® fueron comparables a los del placebo a las 6 y 18 horas posteriores a la dosis. Sin embargo, dos sujetos tratados con SPRAVATO® en uno de los estudios discontinuaron la prueba de manejo a las 8 horas siguientes a la dosis, debido a reacciones adversas relacionadas con SPRAVATO®.

Antes de la administración de SPRAVATO® advierta a los pacientes que no deben realizar actividades potencialmente peligrosas que requieran un estado idóneo de alerta mental y coordinación motora, como conducir un vehículo motorizado u operar maquinaria, hasta el día siguiente después de un sueño reparador. Los pacientes deberán organizar el traslado a su hogar después del tratamiento con SPRAVATO®.

Cistitis ulcerosa o intersticial

Se han reportado casos de cistitis ulcerativa o intersticial en sujetos, después del uso a largo plazo no aprobado o uso indebido/abuso de ketamina. En los estudios clínicos con el spray nasal de SPRAVATO®, se reportó una tasa mayor de síntomas del tracto urinario inferior (poliaquiuria, disuria, urgencia urinaria, nocturia y cistitis) en los pacientes tratados con SPRAVATO®, en comparación con los pacientes tratados con placebo (Ver “Reacciones Adversas”). No se observaron casos de cistitis intersticial relacionada con la esketamina en ninguno de los estudios que incluyeron el tratamiento hasta por un año.

Monitorear los síntomas del tracto urinario y de la vejiga durante el tratamiento con SPRAVATO® y refiera a un médico apropiado, si está clínicamente indicado.

Toxicidad embriofetal

En base a los hallazgos publicados de animales gestantes tratados con ketamina, la mezcla racémica de arketamina y esketamina, SPRAVATO® puede causar daño fetal al ser administrado a mujeres embarazadas. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para un infante expuesto a SPRAVATO® *in utero*. Recomiende a las mujeres fértiles considerar la planificación y prevención del embarazo (Ver “Uso en Poblaciones Específicas – Embarazo” y “Uso en Poblaciones Específicas – Mujeres y hombres en edad fértil”).

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se discuten con mayor detalle en otras secciones de la información sobre el producto:

- Sedación (Ver “Advertencias y Precauciones – Sedación”)
- Disociación (Ver “Advertencias y Precauciones – Disociación”)
- Aumento de la Presión Arterial (Ver “Advertencias y Precauciones – Aumento de la presión arterial”)
- Deterioro cognitivo (Ver “Advertencias y Precauciones – Deterioro cognitivo”)
- Deterioro de la capacidad de conducir y operar maquinaria (Ver “Advertencias y Precauciones – Deterioro de la capacidad de conducir u operar maquinaria”)
- Cistitis ulcerativa o intersticial (Ver “Advertencias y Precauciones – Cistitis ulcerativa o intersticial”)
- Toxicidad embriofetal (Ver “Advertencias y precauciones – Toxicidad embriofetal”)

Experiencia de los Ensayos Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos son realizados en condiciones que varían ampliamente, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden ser comparadas directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otros fármacos, y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

Exposición de los Pacientes

Se evaluó la seguridad de SPRAVATO® en 1709 pacientes con diagnóstico de depresión resistente al tratamiento (TRD) (Ver “Estudios Clínicos – Depresión resistente al tratamiento” y “Estudios clínicos - Depresión resistente al tratamiento – Estudios a largo plazo”) de cinco estudios Fase 3 (3 estudios a corto plazo y 2 a largo plazo) y de un estudio Fase 2 de rango de dosis. De todos los pacientes tratados con SPRAVATO® en los estudios Fase 3 finalizados, 479 (30%) recibieron por lo menos 6 meses de tratamiento y 178 (11%) recibieron por lo menos 12 meses de tratamiento.

Reacciones adversas que llevaron a la discontinuación del tratamiento

En los estudios a corto plazo en adultos < 65 años de edad (Estudio 1 agrupado con otro estudio de 4 semanas), la proporción de pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a una reacción adversa fue de 4,6% en los pacientes que recibieron SPRAVATO® más un AD oral, en comparación con 1,4% de los pacientes que recibieron el spray nasal placebo más un AD oral. En los adultos ≥ 65 años de edad, las proporciones fueron de 5,6% y 3,1% respectivamente. En el Estudio 2, un estudio de mantenimiento a largo plazo, las tasas de discontinuación a consecuencia de una reacción adversa fueron similares en los pacientes que recibieron SPRAVATO® más un AD oral y los pacientes que recibieron spray nasal placebo más un AD oral en la fase de mantenimiento, fueron de 2,6% y 2,1% respectivamente. En todos los estudios Fase 3, las reacciones adversas que llevaron a la discontinuación de SPRAVATO® en más de 2 pacientes, fueron (en orden de frecuencia): ansiedad (1,2%), depresión (0,9%), presión arterial aumentada (0,6%), mareo (0,6%), ideación suicida (0,5%), disociación (0,4%), náusea (0,4%), vómito (0,4%), cefalea (0,3%), debilidad muscular (0,3%), vértigo (0,2%), hipertensión (0,2%), ataque de pánico (0,2%) y sedación (0,2%).

Specialist: CPB

MAF revision: GK

HA approval date:

QC: BDM

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Reacciones Adversas Más Comunes

Las reacciones adversas más comunes observadas en los pacientes con TRD tratados con SPRAVATO® más un AD oral (incidencia $\geq 5\%$ y por lo menos dos veces mayor que con el spray nasal placebo más un AD oral) fueron disociación, mareo, náusea, sedación, vértigo, hipoestesia, ansiedad, letargia, presión arterial aumentada, vómitos y sensación de ebriedad. La Tabla 3 muestra la incidencia de reacciones adversas que ocurrieron en los pacientes con TRD tratados con SPRAVATO® más un AD oral a cualquier dosis, y mayor que en los pacientes tratados con el spray nasal placebo más un AD oral.

Tabla 3: Reacciones adversas ocurridas en $\geq 2\%$ de los pacientes con TRD tratados con SPRAVATO® + AD oral a cualquier dosis y con una tasa mayor que la observada en pacientes tratados con spray nasal placebo + AD oral.

	SPRAVATO® + AD Oral (N=346)	Placebo + AD Oral (N=222)
Trastornos cardíacos		
Taquicardia*	6 (2%)	1 (0,5%)
Trastornos del oído y del laberinto		
Vértigo*	78 (23%)	6 (3%)
Trastornos gastrointestinales		
Constipación	11 (3%)	3 (1%)
Diarrea	23 (7%)	13 (6%)
Boca seca	19 (5%)	7 (3%)
Náusea	98 (28%)	19 (9%)
Vómitos	32 (9%)	4 (2%)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
Sensación anormal	12 (3%)	0 (0%)
Sensación de ebriedad	19 (5%)	1 (0,5%)
Investigaciones		
Incremento de la presión arterial*	36 (10%)	6 (3%)
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos*	101 (29%)	17 (8%)
Disartria*	15 (4%)	0 (0%)
Disgeusia*	66 (19%)	30 (14%)
Cefalea*	70 (20%)	38 (17%)
Hipoestesia*	63 (18%)	5 (2%)
Letargo*	37 (11%)	12 (5%)
Deterioro mental	11 (3%)	2 (1%)
Sedación*	79 (23%)	21 (9%)
Temblor	12 (3%)	2 (1%)
Trastornos psiquiátricos		
Ansiedad*	45 (13%)	14 (6%)
Disociación*	142 (41%)	21 (9%)
Humor eufórico	15 (4%)	2 (1%)
Insomnio	29 (8%)	16 (7%)
Trastornos renales y urinarios		
Poliaquiuria	11 (3%)	1 (0,5%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Malestar nasal*	23 (7%)	11 (5%)

Specialist: CPB

MAF revision: GK

HA approval date:

QC: BDM

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Producto: SPRAVATO®

Nro de registro:



Dolor orofaríngeo	9 (3%)	5 (2%)
Irritación de la garganta	23 (7%)	9 (4%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Hiperhidrosis	14 (4%)	5 (2%)

*Se combinaron los siguientes términos:

- Ansiedad incluye:** agitación, ansiedad anticipatoria, ansiedad, temor, inquietud; irritabilidad; nerviosismo; ataque de pánico; tensión
- Incremento de la presión arterial incluye:** incremento de la presión arterial diastólica; incremento de la presión sanguínea; incremento de la presión arterial sistólica; hipertensión
- Disociación incluye:** percepción delirante; trastorno de desrealización/despersonalización; desrealización; diplopía; disociación, disestesia; sensación de frío; sensación de calor, sensación de cambio de la temperatura corporal, alucinaciones; alucinación auditiva; alucinación visual; hiperacusia; ilusión; malestar ocular; disestesia oral; parestesia; parestesia oral, parestesia faríngea; fotofobia; percepción del tiempo alterada; tinitus; visión borrosa; deterioro visual.
- Mareo incluye:** mareo; mareo por esfuerzo; mareo postural; mareo procesal
- Disartria incluye:** disartria; lentitud en el habla; trastorno del habla
- Disgeusia incluye:** disgeusia, hipogeusia
- Cefalea incluye:** cefalea, cefalea sinusal
- Hipoestesia incluye:** hipoestesia, hipoestesia oral, hipoestesia dental, hipoestesia faríngea
- Letargia incluye:** fatiga; letargia
- Malestar nasal incluye:** costras nasales; malestar nasal; sequedad nasal; prurito nasal
- Sedación incluye:** estado de conciencia alterado; hipersomnía; sedación; somnolencia
- Taquicardia incluye:** extrasístoles; incremento de la frecuencia cardíaca; taquicardia
- Vértigo incluye:** vértigo; vértigo posicional

Sedación

La sedación fue evaluada a través de los reportes de eventos adversos y usando la escala Modificada de Alerta/Sedación evaluada por el observador (MOAA/s, por sus siglas en inglés). En la escala MOAA/s, 5 corresponde a “responde fácilmente a su nombre mencionado en tono normal” y 0 significa “no responde a la compresión dolorosa del trapecio”. Cualquier reducción de MOAA/s a partir de la obtenida antes de la dosis es considerada indicativa de la presencia de sedación, y este tipo de reducción ocurrió en un número más elevado de pacientes con esketamina que con placebo los ensayos a corto plazo (Tabla 4). En un estudio de dosis fija se observaron incrementos relacionados con la dosis en la incidencia de sedación (Ver “Advertencias y precauciones – Sedación”).

Tabla 4: Incidencia de sedación (MOAA/s <5) en un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo de dosis fija en pacientes < 65 años de edad y en un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo de dosis flexible en pacientes ≥ 65 años.

	Pacientes < 65 años de edad		Pacientes ≥ 65 años de edad	
	Placebo + AD Oral	SPRAVATO® + AD Oral	Placebo + AD Oral	SPRAVATO® + AD Oral
Número de pacientes*	N=112	N=114	N=63	N=72
Sedación (MOAA/s < 5)	11%	50%	19%	49%

*Los pacientes fueron evaluados con MOAA/s

Cambios disociativos/perceptivos

SPRAVATO® puede causar síntomas disociativos (incluyendo desrealización y despersonalización) y cambios perceptivos (incluyendo distorsión del tiempo y del espacio, e ilusiones). En los ensayos

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

clínicos, la disociación fue transitoria y ocurrió el día de la administración. La disociación fue evaluada a través de los reportes de eventos adversos y con el cuestionario de la Escala de Estados Disociativos Evaluados por el Médico (CADSS, por sus siglas en inglés). Una puntuación total de CADSS mayor de 4 indica la presencia de síntomas disociativos, y este incremento hasta la puntuación de 4 o más ocurrió en un número mayor de pacientes tratados con esketamina en comparación con los tratados con placebo, durante los ensayos a corto plazo (ver Tabla 5). Se observaron incrementos relacionados con la dosis en la incidencia de síntomas disociativos (puntuación total de CADSS > 4) en un estudio de dosis fija. La Tabla 5 muestra la incidencia de disociación (puntuación total de CADSS > 4) en un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de dosis fija, en adultos < 65 años de edad y en un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de dosis flexible, en pacientes ≥ 65 años de edad.

Tabla 5: Incidencia de disociación (puntuación total de CADSS > 4) en estudios doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo (estudio de dosis fija con pacientes < 65 años de edad y estudio de dosis flexible en pacientes ≥ 65 años de edad).

	Pacientes <65 años		Pacientes ≥ 65 años	
	Placebo + AD Oral	SPRAVATO® + AD Oral 56 mg 84 mg	Placebo + AD Oral	SPRAVATO® + AD Oral 28 a 84 mg
Número de pacientes*	N=113	N=113 N=116	N=65	N=72
Puntuación total CADSS > 4 y cambio > 0	5%	61% 69%	12%	75%

*Número de pacientes que fueron evaluados con CADSS.

Aumento de la presión arterial

Los aumentos promedio ajustados con placebo en la presión arterial sistólica y diastólica (PAS y PAD) con el tiempo fueron aproximadamente de 7 a 9 mmHg en la PAS y de 4 a 6 mmHg en la PAD a los 40 minutos siguientes a la dosis y de 2 a 5 mmHg en PAS y 1 a 3 mmHg en la PAD a las 1,5 horas siguientes a la dosis en pacientes que recibieron SPRAVATO® más antidepresivos orales (Tabla 6).

Tabla 6: Incrementos en la presión arterial en los ensayos doble ciego, aleatorizados, controlados, a corto plazo de SPRAVATO® + AD Oral, en comparación con el spray nasal placebo + AD Oral en el tratamiento de la TRD.

	Pacientes < 65 años		Pacientes ≥ 65 años	
	SPRAVATO® + AD Oral N=346	Placebo + AD Oral N=222	SPRAVATO® + AD Oral N=72	Placebo + AD Oral N=65
Presión arterial sistólica				
≥180 mmHg	9 (3%)	---	2 (3%)	1 (2%)
Incremento ≥40 mmHg	29 (8%)	1 (0,5%)	12 (17%)	1 (2%)
Presión arterial diastólica				
≥110 mmHg	13 (4%)	1 (0,5%)	---	---
Incremento ≥25 mmHg	46 (13%)	6 (3%)	10 (14%)	2 (3%)

Náuseas y vómitos

SPRAVATO® puede causar náuseas y vómitos (Tabla 7). La mayoría de estos eventos ocurrieron el día

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

de la administración y resolvieron el mismo día, con una duración mediana no mayor de 1 hora en la mayoría de los sujetos en todas las sesiones de administración. Las tasas de náuseas y vómitos reportadas disminuyeron con el tiempo en todas las sesiones de dosificación desde la primera semana de tratamiento en los estudios a corto plazo, así como con el tiempo durante el tratamiento a largo plazo (Tabla 7).

Tabla 7: Incidencia y severidad de la náusea y el vómito en un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado, de dosis fija

Tratamiento (+ AD Oral)	N	Náuseas		Vómitos	
		Todos	Graves	Todos	Graves
SPRAVATO® 56 mg	115	31 (27%)	0	7 (6%)	0
SPRAVATO® 84 mg	116	37 (32%)	4 (3%)	14 (12%)	3 (3%)
Spray nasal Placebo	113	12 (11%)	0	2 (2%)	0

Sentido del Olfato

El sentido del olfato fue evaluado con el tiempo, no se observaron diferencias entre los pacientes tratados con SPRAVATO® más un AD oral y aquellos tratados con el spray nasal placebo más un AD oral durante la fase de mantenimiento doble ciego del Estudio 2 (Ver “Estudios Clínicos – Depresión resistente al tratamiento, Estudio a largo plazo”).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Depresores del Sistema Nervioso Central

El uso concomitante con depresores del SNC (por ejemplo, benzodiazepinas, opioides, alcohol) puede aumentar la sedación (Ver “Advertencias y Precauciones – Sedación”). Monitorear cuidadosamente la sedación durante el uso concomitante de SPRAVATO® con depresores del SNC.

Psicoestimulantes

El uso concomitante con psicoestimulantes (por ejemplo, anfetaminas, metilfenidato, modafanilo, armodafinilo) puede aumentar la presión arterial (Ver “Advertencias y Precauciones – Aumento de la presión arterial”). Monitorear cuidadosamente la presión arterial durante el uso concomitante de SPRAVATO® con psicoestimulantes.

Inhibidores de la Monoamino Oxidasa (IMAO)

El uso concomitante de inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) puede aumentar la presión arterial (Ver “Advertencias y Precauciones – Aumento de la presión arterial”). Monitorear cuidadosamente la presión arterial durante el uso concomitante de SPRAVATO® con IMAO.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen del Riesgo

SPRAVATO® no está recomendado durante el embarazo. Los datos sobre el uso de SPRAVATO® en

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

mujeres embarazadas son aún insuficientes para permitir conclusiones sobre el riesgo asociado al fármaco de defectos congénitos graves, aborto o resultados adversos maternos o fetales. En base a las observaciones publicadas obtenidas en animales gestantes tratados con ketamina, la mezcla racémica de arketamina y esketamina, SPRAVATO® puede causar daño fetal cuando se lo administrada a mujeres embarazadas (Ver “Datos”). Advertir a la mujer embarazada sobre el riesgo potencial para el infante expuesto a SPRAVATO® *in utero*. Hay riesgos para la madre asociados a la depresión no tratada durante el embarazo (Ver “Consideraciones Clínicas”). Si una mujer queda embarazada durante el tratamiento con SPRAVATO®, el tratamiento con esketamina debe ser discontinuado y la paciente debe ser advertida sobre el riesgo potencial para el feto.

Los estudios publicados en primates gestantes demuestran que la administración de drogas que bloquean a los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) durante el período de mayor desarrollo cerebral incrementa la apoptosis neuronal en el desarrollo del cerebro de las crías. No hay datos sobre la exposición durante el embarazo en primates correspondientes a los períodos previos al tercer trimestre en humanos (Ver “Uso en Poblaciones Específicas – Lactancia”).

En un estudio de desarrollo embriofetal en conejos, se observaron malformaciones esqueléticas a las dosis maternas tóxicas al administrar ketamina por vía intranasal con un Nivel Sin Efecto Adverso Observado (NOAEL, por sus siglas en inglés) de exposiciones estimadas de esketamina 0,3 veces las exposiciones a la dosis humana máxima recomendada (MRHD, por sus siglas en inglés), fue de 84 mg/día. Además, la administración intranasal de esketamina a ratas preñadas durante el embarazo y la lactancia a exposiciones similares a la MRHD resultó en un retardo en el desarrollo sensoriomotor en las crías durante el período previo al destete y una disminución de la actividad motora en el período posterior al destete.

El riesgo basal estimado de defectos congénitos mayores y aborto en la población descripta es desconocido. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defectos congénitos, pérdidas u otros desenlaces adversos. En la población general de EEUU, el riesgo basal estimado de defectos congénitos mayores y aborto en embarazos clínicamente reconocidos es de 2% a 4% y 15% a 20% respectivamente.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y/o embriofetal asociado a la enfermedad

Un estudio longitudinal prospectivo siguió a 201 mujeres embarazadas con una historia de trastorno depresivo mayor que fueron eutímicas y tomaban antidepresivos al comienzo del embarazo. Las mujeres que discontinuaron los antidepresivos durante el embarazo tenían mayor probabilidad de experimentar una recidiva de la depresión mayor que las que continuaron con los antidepresivos. Considerar el riesgo de la depresión no tratada al discontinuar o cambiar el tratamiento con un fármaco antidepresivo durante el embarazo y postparto.

Datos

Datos en Animales

Según los datos publicados, cuando los monos hembras fueron tratadas por vía intravenosa con ketamina racémica a niveles de dosis anestésicas durante el tercer trimestre del embarazo, se observó la muerte de células neuronales en los cerebros de sus fetos. Este período de desarrollo cerebral ocurre durante el tercer trimestre del embarazo humano. El significado clínico de estos hallazgos no está claro; sin embargo, los estudios en animales jóvenes sugieren que la neuroapoptosis se correlaciona con

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

deficiencias cognitivas a largo plazo.

La ketamina racémica fue administrada por vía intranasal a ratas gestantes durante el período de organogénesis a dosis de 15, 50 y 150 mg/kg/día. El nivel Sin Efecto Adverso Observado (NOAEL, por sus siglas en inglés) para la toxicidad embriofetal en ratas fue la dosis más alta de 150 mg/kg/día. Estimando que 50% de la exposición se debió a la esketamina, el NOAEL asociado con la exposición plasmática (AUC) a la esketamina es 12 veces la exposición del AUC a la MRHD de 84 mg/día. En conejas embarazadas se administró ketamina racémica por vía intranasal entre los días 6 y 8 de gestación, a las dosis de 10, 30 y 100 mg/kg/día. La dosis más alta fue reducida de 100 a 50 mg/kg después de 5 días de dosificación a consecuencia de una mortalidad excesiva de las conejas gestantes. Se observaron malformaciones esqueléticas a las dosis ≥ 30 mg/kg/día, las cuales fueron tóxicas para la madre. El NOAEL para las malformaciones esqueléticas se asoció a una exposición plasmática de esketamina (AUC) 0,3 veces mayor que el AUC de exposición a la MRHD de 84 mg/día.

La administración de esketamina a ratas embarazadas durante el embarazo y la lactancia a dosis intranasales equivalentes a 4,5; 15 y 45 mg/kg/día (en base a una rata de 200 gramos) produjo valores de AUC de exposición de 0,07; 0,5 y 0,7 veces la MRHD de 84 mg al día, respectivamente. Se observó toxicidad materna a dosis ≥ 15 mg/kg/día. Asimismo, se observó un retardo dependiente de la dosis en la edad para alcanzar la respuesta refleja de Preyer en las crías a todas las dosis durante el período previo al destete. Esta medición del desarrollo sensorial/motor se aplicó a partir del día postnatal (DPN) 9, y el efecto normalizado por el DPN 19 en los grupos de tratamiento, se comparó con el DPN 14 en la mayoría de los animales control. No hubo un NOAEL para este retardo en la respuesta sensorial/motora observada en las crías durante el período posterior al destete. Durante este período posterior al destete, se observó una reducción en la actividad motora a dosis ≥ 15 mg/kg, la cual es 0,5 veces la exposición humana a la MRHD de 84 mg/día. El NOAEL para la toxicidad materna y la reducción de la actividad motora durante el período posterior al destete fue de 4,5 mg/kg/día, la cual fue asociada con una exposición plasmática (AUC) que fue 0,07 veces el AUC de exposición a la MRHD de 84 mg/día.

Lactancia

Resumen del Riesgo

La esketamina está presente en la leche humana. No hay datos de los efectos de SPRAVATO® sobre el lactante o sobre la producción de leche. Los estudios publicados en animales jóvenes reportan neurotoxicidad (Ver "Datos"). Debido al potencial de neurotoxicidad, advertir a los pacientes que no se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento con SPRAVATO®.

Datos

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

Specialist: CPB

MAF revision: GK

HA approval date:

QC: BDM

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Producto: SPRAVATO®

Nro de registro:



Mujeres y hombres en edad fértil

Anticoncepción

Según los estudios de reproducción animal publicados, SPRAVATO® puede causar daño embriofetal al ser administrado a una mujer embarazada (Ver “Advertencias y Precauciones – Toxicidad embriofetal” y “Uso en Poblaciones Específicas – Embarazo”). Sin embargo, no está claro cómo se relacionan estas observaciones en animales con las mujeres en edad fértil tratadas con la dosis clínica recomendada. Considerar la planificación y prevención del embarazo en mujeres en edad fértil durante el tratamiento con SPRAVATO®.

Uso Pediátrico

No se ha establecido la seguridad y efectividad de SPRAVATO® en pacientes pediátricos. No se han llevado a cabo estudios clínicos de SPRAVATO® en pacientes pediátricos.

Uso en pacientes de edad avanzadas

Del número total de pacientes en los estudios clínicos Fase 3, expuestos a SPRAVATO® (N=1601), 194 (12%) tenían de 65 años de edad o más, y 25 (2%) tenían de 75 años de edad o más. No se observaron diferencias globales en el perfil de seguridad entre los pacientes de 65 años de edad y mayores y los pacientes menores de 65 años de edad.

Los valores medios de C_{max} y AUC de esketamina fueron más elevados en pacientes de edad avanzada en comparación con los pacientes adultos jóvenes (Ver “Propiedades farmacológicas – Farmacocinética”).

La eficacia de SPRAVATO® en el tratamiento de TRD en pacientes de edad avanzada fue evaluada en un estudio de 4 semanas, aleatorizado, doble ciego, comparando la dosificación intranasal flexible de SPRAVATO® más un antidepresivo oral recién iniciado con placebo intranasal más un antidepresivo oral recién iniciado en pacientes ≥ 65 años de edad. SPRAVATO® fue iniciado a 28 mg dos veces a la semana y pudo ser aumentada a 56 mg u 84 mg administrados dos veces a la semana. Al final de las cuatro semanas, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en el principal criterio de eficacia de cambio entre la condición basal y la semana 4 en la Escala de Puntuación de la Depresión de Montgomery-Asberg (MADRS, por sus siglas en inglés).

Insuficiencia Hepática

Los valores medios de AUC y $t_{1/2}$ de esketamina fueron mayores en pacientes con insuficiencia hepática moderado en comparación con aquellos con función hepática normal (Ver “Propiedades farmacológicas – Farmacocinética”). Los pacientes tratados con SPRAVATO® que tienen insuficiencia hepática moderado pueden requerir monitoreo de las reacciones adversas durante un periodo más prolongado de tiempo.

SPRAVATO® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C). No se recomienda el uso en esta población (Ver “Propiedades farmacológicas – Farmacocinética”).

Specialist: CPB

MAF revision: GK

HA approval date:

QC: BDM

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

DEPENDENCIA Y ABUSO DEL FÁRMACO

Sustancia Controlada

SPRAVATO® contiene clorhidrato de esketamina, el (S)-enantiómero de ketamina y es una sustancia controlada.

Abuso

Los individuos con antecedentes de abuso o dependencia de drogas pueden estar expuestos a un riesgo mayor de abuso y uso indebido de SPRAVATO®. El abuso es el uso intencional, no terapéutico de una droga, incluso una vez, por sus efectos psicológicos o fisiológicos. El uso indebido es el uso intencional, con fines terapéuticos, de una droga por un individuo de una manera distinta a la prescrita por el proveedor de atención médica o por un individuo para quien no fue prescrito. Se recomienda considerar cuidadosamente el uso en individuos con historial de trastornos del uso de sustancias, incluido el alcohol.

SPRAVATO® puede producir diversos síntomas incluyendo ansiedad, disforia, desorientación, insomnio, reviviscencia, alucinaciones, y sensaciones de flotación, desprendimiento o de estar “bajo la influencia de una droga”. Se recomienda el monitoreo de los signos de abuso y uso indebido.

Estudio de Abuso Potencial

Se realizó un estudio cruzado, doble ciego de abuso potencial de SPRAVATO® y ketamina en usuarios de múltiples drogas recreacionales (n=34) que tenían experiencia con drogas que alteran la percepción, incluyendo ketamina. Ketamina, una mezcla racémica de arketamina y esketamina, es una sustancia controlada y tiene un potencial de abuso conocido. En este estudio, las puntuaciones promedio de “gusto de la droga en el momento” y “Tomar nuevamente la droga” con dosis intranasales únicas de SPRAVATO® (84 mg y 112 mg – la dosis máxima recomendada y 1,3 veces la dosis máxima recomendada, respectivamente) fueron similares a las puntuaciones obtenidas en el grupo control que recibió ketamina intravenosa (0,5 mg/kg, infundidos por 40 minutos). Sin embargo, estas puntuaciones fueron más elevadas en los grupos tratados con SPRAVATO® y ketamina, en comparación con el grupo placebo. La dosis intranasal de 112 mg de SPRAVATO® se asoció a puntuaciones significativamente más elevadas de “Alucinación”, “Flotación”, “Desprendimiento”, y “Bajo la Influencia de una droga”, en comparación con la dosis intranasal de 84 mg de SPRAVATO® o con la dosis intravenosa de ketamina.

Dependencia

Se ha reportado dependencia física con el uso prologado de ketamina. La dependencia física es un estado que se desarrolla como resultado de la adaptación fisiológica en respuesta al uso repetido de una droga, manifestado mediante signos y síntomas de abstinencia luego de la discontinuación abrupta o la disminución significativa de la dosificación del fármaco. No hubo síntomas de abstinencia hasta 4 semanas después de concluido el tratamiento con esketamina. Los síntomas de abstinencia se han reportado después de la discontinuación del uso frecuente (más de una vez por semana) de dosis altas de ketamina por periodos de tiempo prolongados. Es probable que ocurran estos síntomas de abstinencia con el abuso similar en el uso de esketamina. Los síntomas de abstinencia reportados asociados con la ingesta diaria de altas dosis de ketamina incluyen compulsión, fatiga, inapetencia y ansiedad. Por lo tanto, monitorear a los pacientes tratados con SPRAVATO® por signos y síntomas de dependencia física luego

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Producto: SPRAVATO®
Nro de registro:



de discontinuar la droga.

Se ha reportado tolerancia con el uso prolongado de ketamina. La tolerancia es un estado fisiológico caracterizado por una respuesta reducida a la droga luego de su administración repetida (es decir, se requiere una dosis más elevada del fármaco para producir el mismo efecto que antes se obtenida con una dosis más baja). Se espera una tolerancia similar con el uso prolongado de esketamina.

SOBREDOSIS

Manejo de la Sobredosis

No existe un antídoto específico para la sobredosis de esketamina. En el caso de sobredosis, debería considerarse la posibilidad del involucramiento de múltiples fármacos.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247
Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad

Carcinogénesis

La administración intranasal de esketamina una vez al día a dosis equivalentes a 4,5; 15 y 45 mg/kg/día (en base a una rata de 200 gramos) no aumentó la incidencia de tumores en un estudio de 2 años de carcinogenicidad en ratas. A la mayor dosis, el AUC de exposición a la esketamina fue más bajo que la exposición humana (AUC) a la máxima dosis humana recomendada (MRHD) de 84 mg. La administración subcutánea una vez al día de esketamina hasta de 75 mg/kg/día (reducida a 40 mg/kg/día durante la semana 17) no aumentó la incidencia de tumores en un estudio de 6 meses en ratones transgénicos (Tg.rasH2).

Mutagénesis

La ketamina racémica no fue mutagénica con o sin activación metabólica en la prueba de Ames, pero fue positiva en una prueba de linfoma de ratón *in vitro* en presencia de activación metabólica. La ketamina inyectada por vía intraperitoneal no mostró propiedades genotóxicas en una prueba *in vivo* de micronúcleos de médula ósea en ratones.

Se observaron efectos genotóxicos de esketamina en la prueba de micronúcleos *in vitro* de exploración en presencia de activación metabólica. Sin embargo, la esketamina administrada por vía intravenosa no exhibió propiedades genotóxicas en el ensayo Comet *in vivo* en células de hígado de rata.

Deterioro de la fertilidad

La esketamina fue administrada por vía intranasal tanto a ratas machos como a hembras antes del

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

apareamiento, durante el período de apareamiento y hasta el día 7 de gestación a dosis equivalentes a 4,5; 15 y 45 mg/kg/día (basadas en una rata de 200 gramos), que corresponden aproximadamente a 0,05; 0,3 y 0,6 veces la máxima dosis humana recomendada (MRHD) de 84 mg/día, en base en los AUC promedio de exposición, respectivamente. Se observaron irregularidades en el ciclo estral a la dosis alta de 45 mg/kg/día y un incremento en el tiempo hasta el apareamiento a las dosis \geq 15 mg/kg/día, sin un efecto global sobre el apareamiento o los índices de fertilidad. El Nivel Sin Efecto Adverso Observado (NOAEL) para el apareamiento y la fertilidad es de 45 mg/kg/día, lo que corresponde a 0,6 veces las exposiciones a la esketamina al MRHD de 84 mg/día.

Toxicología y/o farmacología animal

Neurotoxicidad

En un estudio de toxicidad neuronal de dosis única en el que se administró esketamina por vía intranasal a ratas hembras adultas, no hubo hallazgos de vacuolación neuronal en el cerebro hasta una dosis estimada equivalente a 45 mg/kg para una rata de 200 gramos, con un margen de seguridad de 1,8 y 4,5 veces el AUC y el C_{max} de exposición clínica respectivamente a la MRHD de 84 mg/día. En un segundo estudio de toxicidad de dosis única realizado con esketamina administrada por vía intranasal a ratas hembras adultas, no hubo hallazgos de necrosis neuronal hasta una dosis equivalente a 270 mg/kg para una rata de 200 gramos, con un margen de seguridad de 18 veces y 23 veces el AUC y C_{max} de exposición, respectivamente, a la MRHD de 84 mg/día. No se examinó la vacuolación neuronal en este estudio.

En un estudio de toxicidad neuronal de dosis única en ratas adultas, la ketamina racémica administrada subcutáneamente causó vacuolación neuronal en la capa I de la corteza retrosplenial del cerebro sin necrosis neuronal a una dosis de 60 mg/kg. El NOAEL correspondiente a la vacuolación en este estudio fue de 15 mg/kg. Estimando que 50% de la exposición se debe a la esketamina, el NOAEL para la vacuolación neuronal es 1,6 veces a 4,5 veces y el NOAEL para la necrosis neuronal es de 10 veces y 16 veces el AUC y C_{max} , respectivamente, de exposición clínica a la MRHD de 84 mg/día. La relevancia de estos hallazgos para los humanos es desconocida.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Depresión resistente al tratamiento

Estudio a corto plazo

SPRAVATO® fue evaluado en un estudio Fase 3 (Estudio 1: NCT02418585), aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, multicéntrico, a corto plazo (4 semanas) en pacientes adultos de 18 a < 65 años de edad con depresión resistente al tratamiento (TRD). Los pacientes en el Estudio 1 cumplieron con los criterios de DSM-5 correspondientes a un trastorno depresivo mayor (MDD) en el episodio depresivo actual, que no ha respondido adecuadamente a por lo menos dos antidepresivos diferentes de dosis y duración adecuadas. Luego de la discontinuación de los tratamientos antidepresivos previos, los pacientes del Estudio 1 fueron aleatorizados para recibir dos veces por semana dosis intranasales de SPRAVATO® (dosis flexible; 56 mg u 84 mg) o placebo intranasal. Todos los pacientes recibieron también tratamiento concomitante abierto con un antidepresivo oral diario recién iniciado (AD) (duloxetina, escitalopram, sertralina o venlafaxina de liberación prolongada a criterio del investigador en base al historial de tratamiento previo del paciente). SPRAVATO® podía ser ajustado hasta 84 mg a

Specialist: CPB

MAF revision: GK

HA approval date:

QC: BDM

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

partir de la segunda dosis a criterio del investigador.

La demografía y las características basales de la enfermedad de los pacientes en el Estudio 1 fueron similares en los grupos tratados con el spray nasal de SPRAVATO® o placebo. La edad mediana de los pacientes fue de 47 años (rango 19 a 64 años) y 62% fueron mujeres, 93% caucásicos y 5% negros. El AD oral recién iniciado fue un ISRS en el 32% de los pacientes y un ISRN (Inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina) en el 68% de los pacientes.

En el Estudio 1, la principal medida de eficacia fue el cambio desde el inicio en la puntuación total de la Escala de Evaluación de la Depresión de Montgomery-Asberg (MADRS, por sus siglas en inglés) al final de la fase de inducción doble ciego de 4 semanas. La MADRS es una escala de diez ítems, evaluada por el médico utilizada para evaluar la severidad de los síntomas depresivos. Las puntuaciones de MADRS oscilan entre 0 y 60, las puntuaciones más elevadas indican una depresión más grave. SPRAVATO® más un AD oral recién iniciado demostraron una superioridad estadística en la principal medida de eficacia en comparación con el spray nasal placebo más un AD oral recién iniciado (ver Tabla 8).

Tabla 8: Resultados primarios de eficacia para el cambio vs basal en la puntuación total de MADRS la semana 4 en pacientes con TRD en el estudio 1 (MMRM).

Grupo de tratamiento	Número de pacientes	Puntuación basal promedio (DS)	Cambio LS promedio (ES) Desde el inicio al final de la semana 4	Diferencia LS promedio (CI 95%) *
SPRAVATO® (56 mg u 84 mg) + AD Oral †	114	37,0 (5,7)	-19,8 (1,3)	-4,0 (-7,3; -0,6)
Spray nasal placebo + AD Oral	109	37,3 (5,7)	-15,8 (1,3)	-

MMRM = modelo mixto para medidas repetidas; DS = desviación estándar; ES = error estándar; LS media = media de los mínimos al cuadrado; CI = intervalo de confianza; AD = antidepresivo.

*Diferencia (SPRAVATO® + AD Oral menos spray nasal Placebo + AD Oral) en cambio de la media de los mínimos al cuadrado desde el inicio

† SPRAVATO® + AD Oral fue significativamente superior al spray nasal placebo + AD oral.

Curso de tiempo de la respuesta al tratamiento

En la Figura 4 se muestra el curso cronológico de la respuesta de la principal medida de eficacia (MADRS) en el Estudio 1. La mayor parte de las diferencias de tratamiento con SPRAVATO® en comparación con el placebo se observó a las 24 horas. Entre las 24 horas y el Día 28, tanto el grupo tratado con SPRAVATO® como los que recibieron placebo mejoraron continuamente, por lo general, la diferencia entre los grupos persistió, pero no se observaron incrementos con el tiempo hasta el Día 28. Al Día 28, el 67% de los pacientes aleatorizados a SPRAVATO® recibían 84 mg dos veces a la semana.

Specialist: CPB

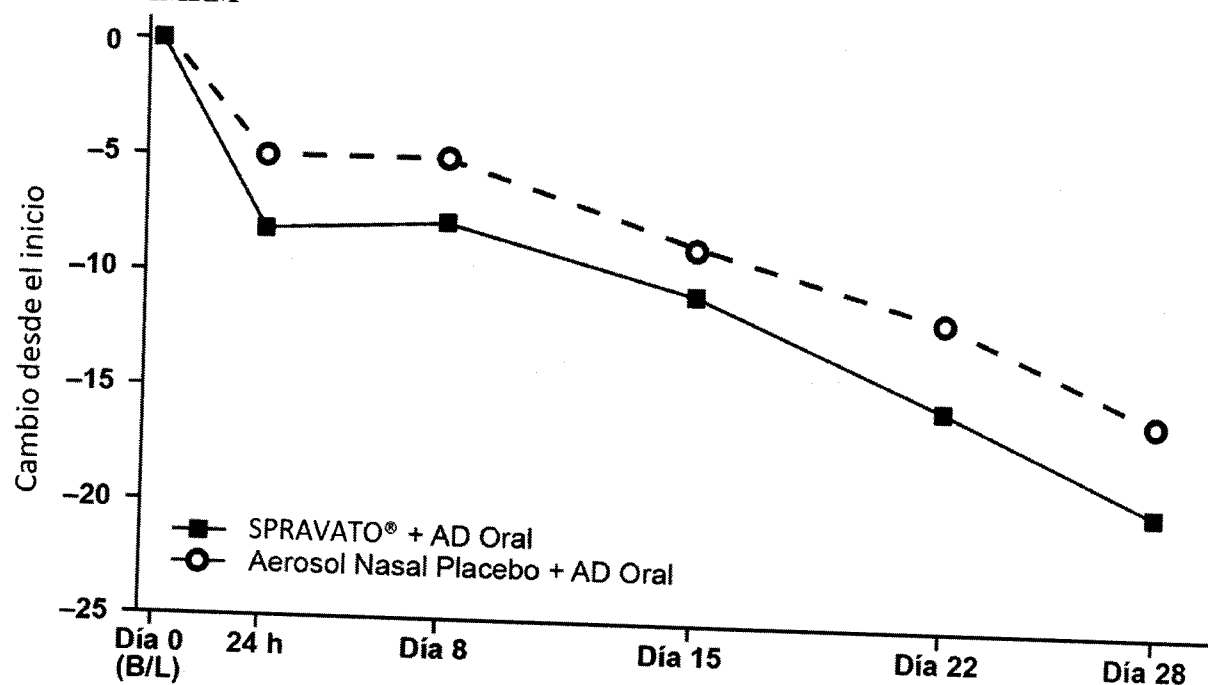
MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Figura 4: Cambio de la media de mínimos cuadrados desde el inicio en la puntuación total de MADRS a lo largo del tiempo en pacientes con TRD en el estudio 1* (grupo de análisis completo) – Análisis MMRM



* Nota: En este estudio de dosis flexible, la dosificación fue individualizada en base a la eficacia y tolerancia. Pocos sujetos (< 10%) tuvieron reducción de la dosificación de SPRAVATO® de 84 mg a 56 mg dos veces a la semana.

Depresión resistente al tratamiento – Estudio a largo plazo

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

La remisión estable fue definida como una puntuación total de MADRS ≤ 12 durante al menos 3 de las últimas 4 semanas. La respuesta estable se definió como una reducción en la puntuación total de MADRS $\geq 50\%$ por las últimas 2 semanas de optimización y no en remisión. Después de por lo menos 16 semanas de tratamiento con SPRAVATO® y un AD oral, los remitentes estables y los respondedores estables fueron aleatorizados por separado a la continuación del tratamiento intranasal con SPRAVATO® o para su cambio al spray nasal placebo, en ambos casos continuando su AD oral. La variable principal del estudio fue el tiempo hasta la recidiva en el grupo con remisión estable. La recidiva fue definida como una puntuación total de MADRS ≥ 22 por 2 semanas consecutivas u hospitalización por deterioro de la depresión o por cualquier otro evento clínicamente relevante indicador de recidiva.

Specialist: CPB

MAF revision: GK

HA approval date:

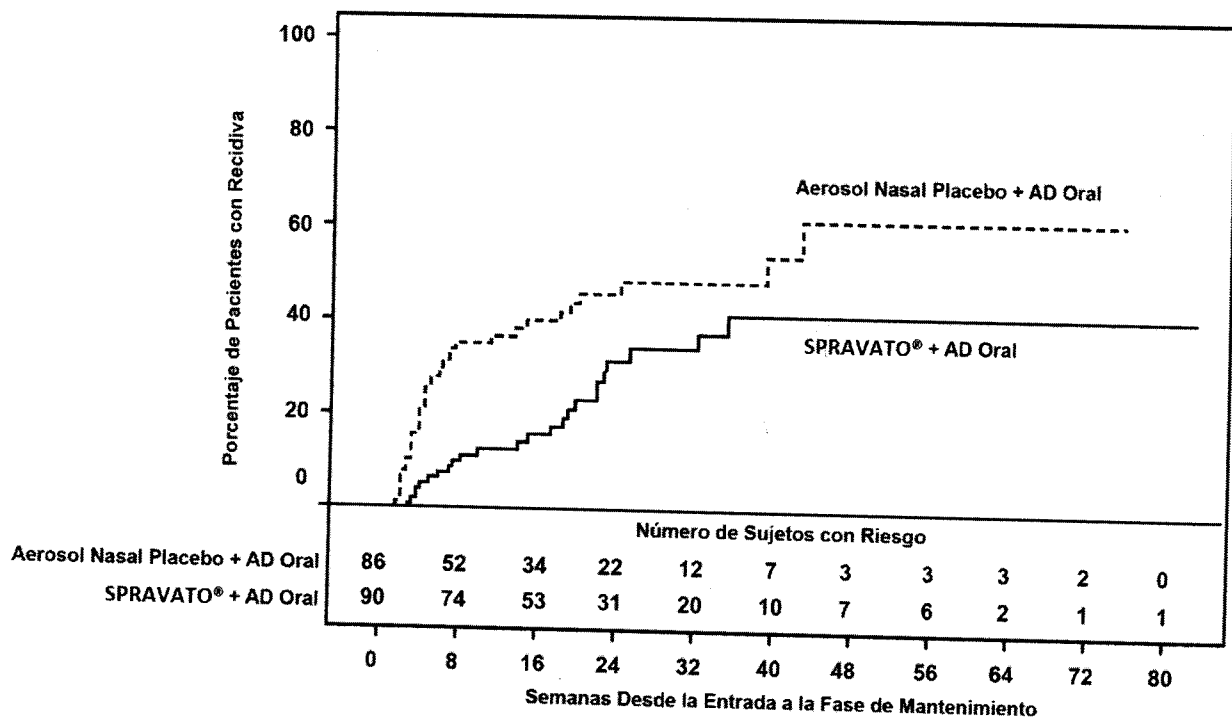
QC: BDM

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

La demografía y las características basales de la enfermedad de los dos grupos fueron similares. Los pacientes tenían una edad mediana de 48 años (rango 19 a 64 años) y 66% fueron mujeres, 90% Caucásicos y 4% de raza negra.

Los pacientes en remisión estable que continuaron el tratamiento con SPRAVATO® más un AD oral experimentaron un tiempo estadísticamente significativo más prolongado hasta la recidiva de los síntomas depresivos en comparación con los pacientes que recibieron el spray nasal placebo más un AD oral (Ver Figura 5).

Figura 5: Tiempo hasta la recidiva de pacientes con TRD en remisión estable en el estudio 2* (grupo de análisis completo)



* Nota: La tasa de riesgo estimada (CI 95%) de SPRAVATO® + AD oral relativo al spray nasal placebo + AD oral en base a los estimados fue 0.49 (CI 95%: 0,29; 0,84). Sin embargo, la tasa de riesgo no fue constante a lo largo del ensayo.

El tiempo hasta la recidiva también se prolongó significativamente en la población con respuesta estable. Estos pacientes experimentaron un tiempo estadísticamente significativo prolongado hasta la recidiva de los síntomas depresivos, en comparación con los pacientes que recibieron el spray nasal placebo más un AD oral (Ver Figura 6).

Specialist: CPB

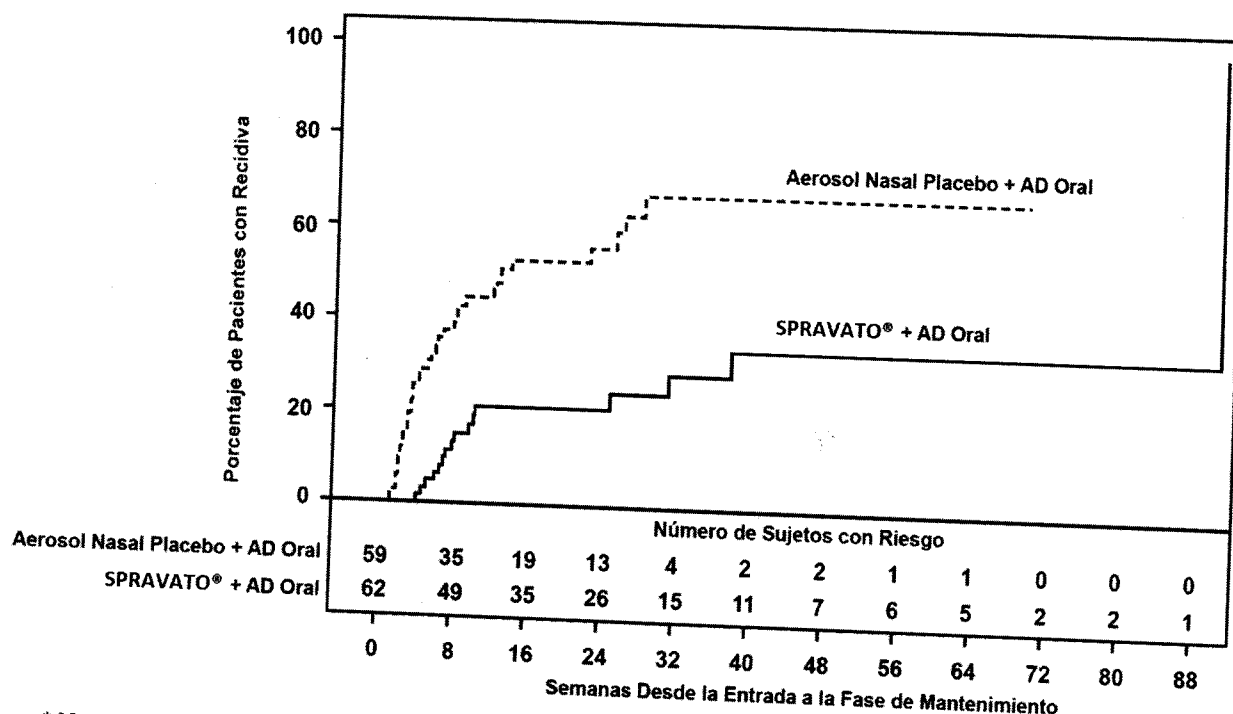
MAF revision: GK

HA approval date:

QC: BDM

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

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



* Nota: La tasa de riesgo estimada (CI 95%) de SPRAVATO® + AD oral relativo al spray nasal placebo + AD oral en base al modelo de los riesgos proporcionales de Cox fue 0,30 (CI 95%: 0,16; 0,55).

En el Estudio 2, basado en la sintomatología depresiva, la mayoría de los pacientes con remisión estable (69%) recibieron tratamiento semana de por medio durante la mayor parte del tiempo de la fase de mantenimiento; el 23% de los pacientes con remisión estable recibieron una administración semanal. Entre los pacientes con remisión estable, el 34% recibieron tratamiento semana de por medio y 55% recibieron tratamiento semanal, la mayor parte del tiempo durante la fase de mantenimiento. De los pacientes aleatorizados a SPRAVATO®, el 39% recibieron la dosis de 56 mg y 61% la dosis de 84 mg.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR

Se realizaron dos estudios para evaluar los efectos de SPRAVATO® sobre la capacidad de conducir; un estudio en pacientes adultos con un trastorno depresivo mayor (Estudio 3) y otro en sujetos sanos (Estudio 4). El desempeño en la conducción en carretera fue evaluado a través de la desviación estándar promedio de la posición lateral (SDLP, por sus siglas en inglés), una medición del deterioro en la conducción.

Un estudio ciego simple, controlado con placebo en 25 pacientes adultos con trastorno depresivo mayor evaluó los efectos de una dosis intranasal única de 84 mg de SPRAVATO® sobre la conducción al día siguiente y el efecto de la administración intranasal repetida de 84 mg de SPRAVATO® sobre el desempeño durante la conducción, el mismo día (Estudio 3). En la fase de tratamiento de dosis única, se utilizó una bebida alcohólica como control positivo. La SDLP después de la administración de la dosis

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

HA approval date:

Producto: SPRAVATO®

Nro de registro:



única de 84 mg de SPRAVATO® spray nasal, fue similar a la obtenida con placebo 18 horas después de la dosis. En la fase de tratamiento de dosis múltiple, la SDLP después de la administración intranasal repetida de 84 mg de SPRAVATO®, fue similar a la obtenida con placebo 6 horas después de la dosis el Día 11, Día 18 y Día 25.

Un estudio aleatorizado, doble ciego, cruzado, controlado con placebo, en 23 sujetos sanos, evaluó los efectos de una dosis única de 84 mg de esketamina en spray nasal sobre la conducción (Estudio 4). Se utilizó mirtazapina (30 mg) como control positivo. El desempeño durante la conducción fue evaluado 8 horas después de la administración de SPRAVATO® o mirtazapina. La SDLP 8 horas después de la administración del spray nasal de SPRAVATO®, fue similar a la obtenida con placebo. Dos sujetos discontinuaron la prueba de manejo después de recibir SPRAVATO®, debido a la incapacidad para conducir, percibida después de experimentar reacciones adversas posteriores a la dosis; un sujeto reportó presión detrás de sus ojos y parestesia de las manos y pies, otro reportó cefalea con sensibilidad a la luz y ansiedad.

PRESENTACIÓN

SPRAVATO® está disponible en las siguientes presentaciones:

- Envase conteniendo 2 dispositivos de spray nasal de 28 mg (dosis total de 56 mg).
- Envase conteniendo 3 dispositivos de spray nasal de 28 mg (dosis total de 84 mg).

Cada dispositivo de 28 mg es empacado individualmente en un blíster sellado.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Almacenamiento

Conservar a temperatura ambiente de 20°C a 25°C. Se permiten oscilaciones entre 15°C y 30°C.

Eliminación

Los dispositivos de spray nasal de SPRAVATO® deben ser manipulados con la seguridad y responsabilidad adecuadas. La eliminación del fármaco no utilizado o residuos se realizará de acuerdo con los requerimientos locales.

INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN AL PACIENTE

Recomiende al paciente que lea el prospecto de información para el paciente.

Sedación y disociación

Informar a los pacientes que SPRAVATO® tiene el potencial de causar sedación, síntomas disociativos, trastornos de la percepción, mareo, vértigo y ansiedad. Advertir a los pacientes que deben ser observados por un médico, hasta que estos efectos se resuelvan (Ver “Advertencias y Precauciones – Sedación” y Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Producto: SPRAVATO®
Nro de registro:



“Advertencias y Precauciones – Disociación”).

Potencial de abuso, uso indebido y dependencia

Advertir a los pacientes que SPRAVATO® es una sustancia controlada, debido a que puede ser utilizada en forma abusiva o causar dependencia (Ver “Advertencias y Precauciones – Abuso y uso indebido” y “Dependencia y abuso del fármaco”).

Pensamientos y comportamientos suicidas

Recomendar a los pacientes y a sus cuidadores prestar atención a la aparición de tendencias suicidas, particularmente durante el tratamiento y al ajustar la dosis (Ver “Advertencias y Precauciones – Pensamientos y comportamiento suicidas en adolescentes y adultos jóvenes”).

Incrementos de la presión arterial

Advertir a los pacientes que SPRAVATO® puede causar elevaciones en la presión arterial. Informar a los pacientes que después de las sesiones de tratamiento, es posible que deban observados por un médico hasta que estos efectos resuelvan (Ver “Advertencias y Precauciones – Aumento de la presión arterial”).

Deterioro de la capacidad de conducir y operar maquinarias

Advertir a los pacientes de que SPRAVATO® puede deteriorar su capacidad de conducir u operar maquinarias. Indicar a los pacientes que no deben realizar actividades potencialmente peligrosas que requieran un estado de alerta mental y coordinación óptima, como conducir un vehículo motorizado o manejar maquinaria, hasta el día siguiente después de un sueño reparador. Advertir a los pacientes que necesitarán a alguien que los lleve a su hogar después de cada sesión de tratamiento (Ver “Advertencias y Precauciones – Deterioro de la capacidad de conducir y operar maquinarias”).

Embarazo

Advertir a las mujeres embarazadas y a las mujeres en edad fértil sobre el riesgo potencial para el feto. Advertir a las pacientes deberán informar a su médico si están embarazadas o intentan quedar embarazadas durante el tratamiento con SPRAVATO® (Ver “Uso en Poblaciones Específicas – Embarazo”).

Lactancia

Advertir a las mujeres que no deben amamantar durante el tratamiento con SPRAVATO® (Ver “Uso en Poblaciones Específicas – Lactancia”).

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaboración y acondicionamiento primario en: Renaissance Lakewood LLC, 1200 Paco Way, Lakewood, New Jersey, Estados Unidos.

Acondicionamiento secundario en: Janssen Ortho LLC, State Road 933, Km 0.1, Mamey Ward, Gurabo, Puerto Rico, Estados Unidos.

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Producto: SPRAVATO®

Nro de registro:



Importado por Janssen Cilag Farmacéutica S.A., Mendoza 1259 - C1428DJG - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

Directora Técnica: Farm. Georgina Rodriguez

“Este medicamento se encuentra bajo un programa médico Plan de Gestión de Riesgos, cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de pacientes”

Centro de Atención al Cliente

Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com

Por teléfono: 0800 122 0238

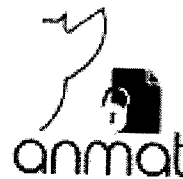
® Marca Registrada

Fecha de última revisión:



anmat
Specialist GPR
TSANG Huei Ping
CUIL 27188465507
HA approval date:

MAF revision: GK
QC: BDM
AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Producto: SPRAVATO®

Nro de registro:



SPRAVATO®
ESKETAMINA
Spray nasal
28 mg de Esketamina por dispositivo

Vía nasal

Industria estadounidense

Venta bajo receta oficial y decreto (Psicotrópico lista II)

USO PROFESIONAL EXCLUSIVO - PROHIBIDA SU VENTA AL PÚBLICO
Este medicamento debe ser administrado por profesionales médicos en el ámbito institucional

COMPOSICIÓN

Cada dispositivo proporciona dos pulverizaciones, conteniendo un total de 28 mg de esketamina (equivalente a 32,3 mg de clorhidrato de esketamina) en 0,2 ml de una solución acuosa transparente e incolora.

Excipientes: ácido cítrico monohidratado, edetato disódico, hidróxido de sodio, agua para inyectables.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: otros antidepresivos. Código ATC: N06AX27.

INDICACIONES

SPRAVATO® está indicado, en combinación con un antidepresivo oral, para el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento (TRD) en adultos (Ver “Estudios Clínicos – Depresión resistente al tratamiento”).

Limitaciones de Uso: SPRAVATO® no está aprobado como agente anestésico. No se ha establecido la seguridad y efectividad de SPRAVATO® como agente anestésico.

DESCRIPCIÓN

SPRAVATO® contiene clorhidrato de esketamina, un antagonista no competitivo del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA). La esketamina es el S-enantiómero de la ketamina racémica. El nombre químico es Clorhidrato de (S)-2-(o-clorofenil)-2-(metilamino)ciclohexanona. Su fórmula molecular es C₁₃H₁₆ClNO.HCl y su peso molecular es de 274,2.

Specialist: CPB

MAF revision: GK

HA approval date:

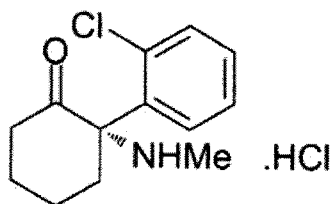
QC: BDM

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Producto: SPRAVATO®

Nro de registro:

La fórmula estructural es la siguiente:



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

SPRAVATO® spray nasal está destinado para la administración intranasal. El clorhidrato de esketamina está contenido en forma de solución en un vial de vidrio con tapa, ensamblado en un dispositivo spray nasal. Cada dispositivo proporciona dos pulverizaciones, conteniendo un total de 28 mg de esketamina (equivalente a 32,3 mg de clorhidrato de esketamina) en 0,2 ml de una solución acuosa transparente e incolora, con un pH de 4,5.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de Acción

La esketamina, el S-enantiómero de la ketamina racémica, es un antagonista no selectivo, no competitivo del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), un receptor de glutamato ionotrópico. Se desconoce el mecanismo mediante el cual la esketamina ejerce su efecto antidepresivo. El principal metabolito circulante de la esketamina (noresketamina) demostró tener actividad sobre el mismo receptor, con menor afinidad.

Farmacodinamia

Electrofisiología Cardíaca

Se evaluó el efecto de SPRAVATO® (spray nasal de 84 mg y 0,8 mg/kg de esketamina por vía intravenosa infundida durante 40 minutos) en el intervalo QTc en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y con control positivo (moxifloxacina 400 mg), de 4 períodos, cruzado, en 60 sujetos sanos. Se observó un gran incremento en la frecuencia cardíaca (es decir, > 10 lpm) tanto en el grupo de tratamiento intranasal como el tratado con esketamina intravenosa. La totalidad de la evidencia de los datos preclínicos y clínicos, indica la ausencia de una prolongación clínicamente relevante del intervalo QTc a la dosis terapéutica de esketamina.

Farmacocinética

La exposición a la esketamina aumenta con la dosis de 28 mg a 84 mg. El incremento de los valores de C_{max} y AUC fue menor que el proporcional a la dosis entre 28 mg y 56 mg u 84 mg, pero fue casi proporcional a la dosis entre 56 mg y 84 mg. No se observó acumulación de esketamina en plasma después de la administración dos veces por semana.

Specialist: CPB

MAF revision: GK

HA approval date:

QC: BDM

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Absorción

La biodisponibilidad absoluta promedio es de aproximadamente 48% después de la administración del spray nasal.

El tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima de esketamina es de 20 a 40 minutos siguientes a la última aplicación del spray nasal de una sesión de tratamiento.

La variabilidad intersujeto de la esketamina oscila entre 27% a 66% para la C_{max} y 18% a 45% para el AUC_{∞} . La variabilidad intrasujeto de la esketamina es de aproximadamente 15% para la C_{max} y 10% para la AUC_{∞} .

Distribución

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

La unión a proteínas de esketamina fue aproximadamente de 43% a 45%.

La razón cerebro a plasma de noresketamina es 4 a 6 veces menor que la de esketamina.

Eliminación

Una vez alcanzada la C_{max} luego de la administración intranasal, la disminución de las concentraciones plasmáticas de esketamina fue bifásica, con una disminución rápida durante las primeras 2 a 4 horas y una vida media ($t_{1/2}$) terminal que fue entre 7 a 12 horas. La depuración promedio de esketamina después de la administración intravenosa es de 89 l/hora aproximadamente. La eliminación del metabolito principal, noresketamina, del plasma, es menor que la observada con esketamina. La disminución de las concentraciones plasmáticas de noresketamina es bifásica, con una declinación rápida durante las primeras 4 horas y una $t_{1/2}$ terminal promedio de aproximadamente 8 horas.

Metabolismo

La esketamina es metabolizada principalmente al metabolito noresketamina a través de las enzimas citocromo P450 (CYP) CYP2B6 y CYP3A4, y en menor medida por CYP2C9 y CYP2C19. La noresketamina es metabolizada a través de mecanismos dependientes de CYP y algunos metabolitos subsiguientes son sometidos a glucuronidación.

Excreción

Menos del 1% de la dosis de esketamina nasal se excreta como droga inalterada en la orina. Después de la administración intravenosa u oral, los metabolitos derivados de la esketamina fueron recuperados principalmente en la orina ($\geq 78\%$ de la dosis radiomarcada) y en menor grado en las heces ($\leq 2\%$ de la dosis radiomarcada).

Poblaciones Específicas

En la figura 1 se resumen las exposiciones a esketamina en poblaciones específicas. No se observaron diferencias significativas en la farmacocinética de SPRAVATO® spray nasal según el sexo y el peso corporal total (> 39 a 170 kg) según un análisis de farmacocinética (PK, por sus siglas en inglés) poblacional. No hay experiencia clínica con SPRAVATO® spray nasal en pacientes con diálisis renal o insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C).

Specialist: CPB

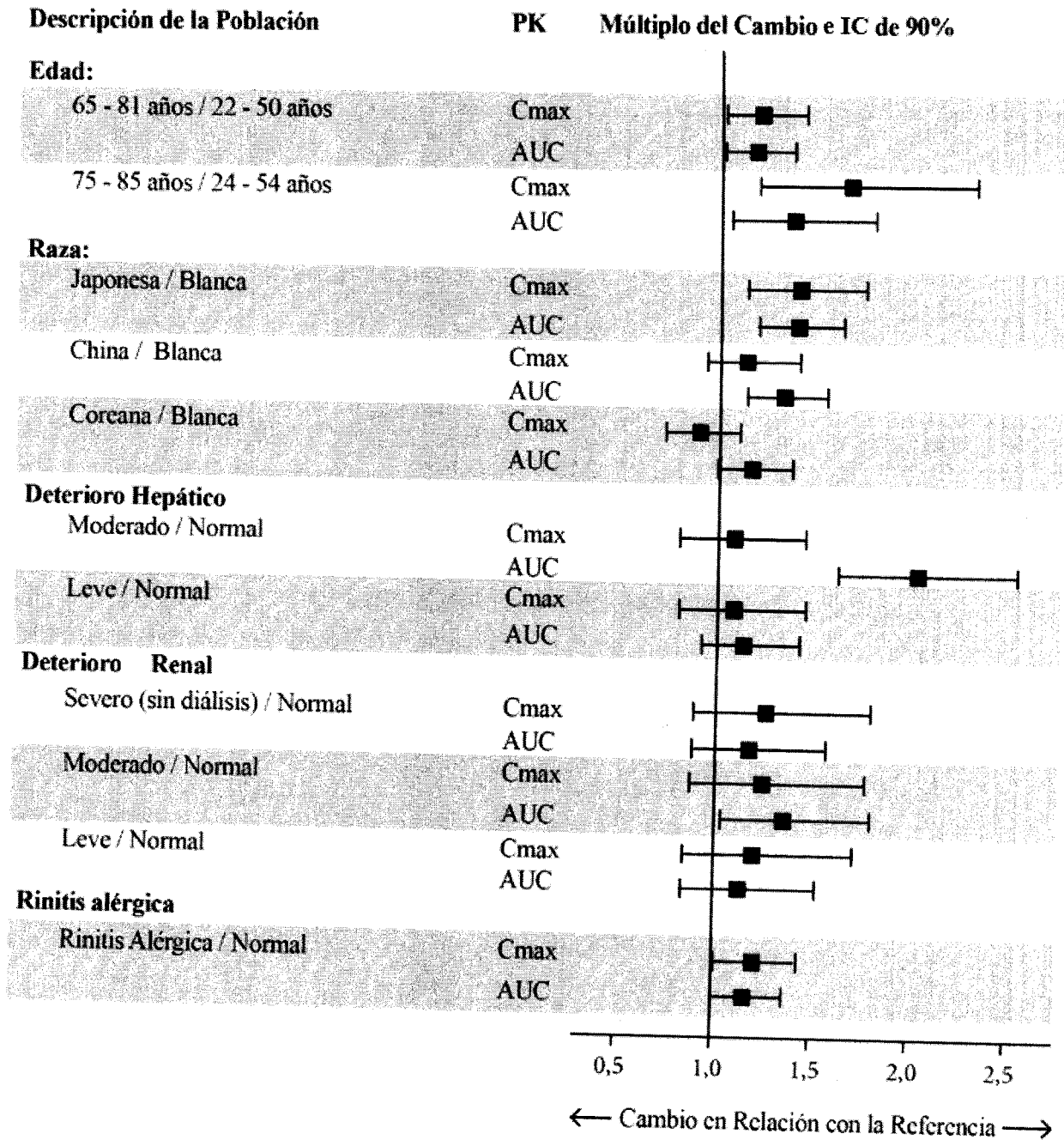
MAF revision: GK

HA approval date:

QC: BDM

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Figura 1: Efecto de las poblaciones específicas sobre la farmacocinética de esketamina



Estudios de interacción medicamentosa

En la figura 2 se resumen los efectos de otras drogas sobre las exposiciones a la esketamina administrada por vía intranasal. En la figura 3 se resume el efecto de SPRAVATO® sobre las exposiciones a otras drogas. Según estos resultados ninguna de las interacciones medicamentosas es clínicamente significativa.

Specialist: CPB

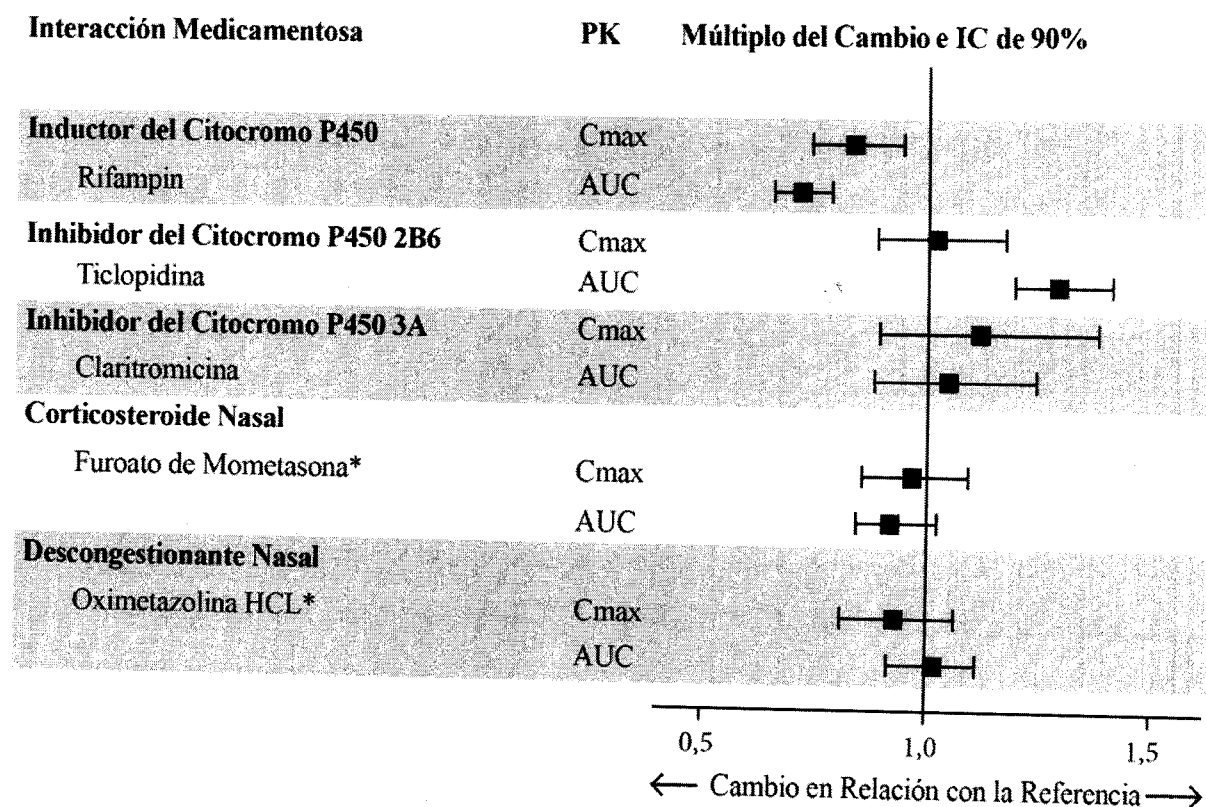
MAF revision: GK

HA approval date:

QC: BDM

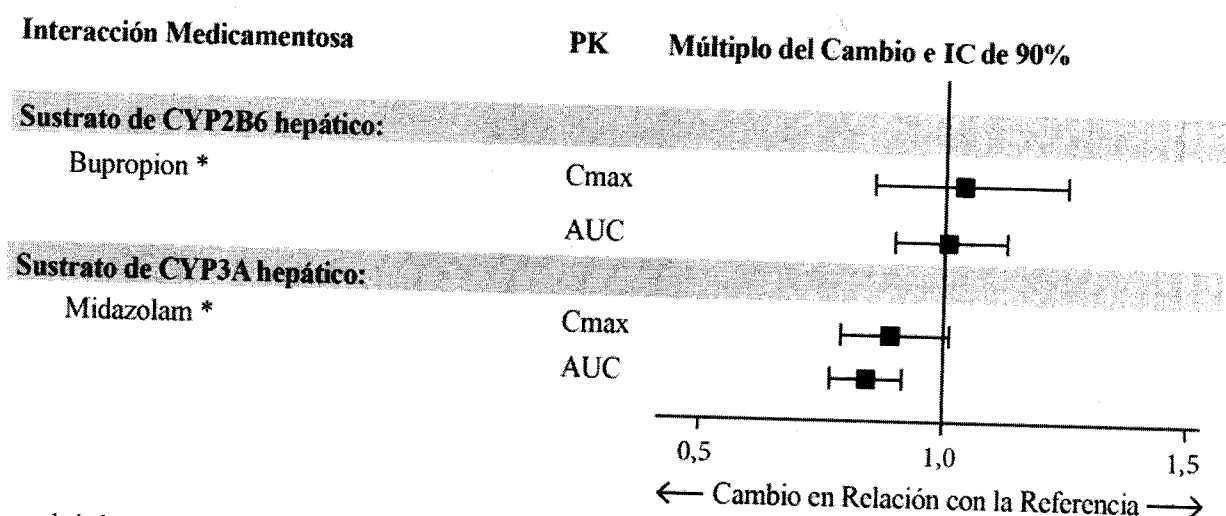
AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Figura 2. Efecto de los fármacos coadministrados sobre la farmacocinética de esketamina



*Administrado 1 hora antes de la esketamina intranasal.

Figura 3: Efecto de la esketamina sobre la farmacocinética de fármacos coadministrados



*Se evaluó el potencial de inducción del citocromo P450 por la esketamina. La esketamina intranasal (84 mg) fue administrada dos veces a la semana durante 2 semanas. Se administró bupropión o midazolam en condiciones basales y 24 horas después

Specialist: CPB

MAF revision: GK

HA approval date:

QC: BDM

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Producto: SPRAVATO®

Nro de registro:



de la última dosis de esketamina.

Estudios In Vitro

Sistemas Enzimáticos: La esketamina tiene efectos inductores moderados sobre CYP2B6 y CYP3A4 en hepatocitos humanos. La esketamina y sus principales metabolitos no inducen a CYP1A2. La esketamina y sus principales metabolitos circulantes no mostraron efectos inhibidores potenciales contra las CYPs y las UGTs, excepto por una inhibición reversible débil de la noresketamina sobre CYP3A4.

Sistemas Transportadores: La esketamina no es un sustrato de los transportadores glicoproteína-P (P-gp; proteína 1 de resistencia a múltiples fármacos), proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP), o del transportador aniónico orgánico (OATP) 1B1, u OATP1B3. La esketamina y sus principales metabolitos circulantes no inhiben a estos transportadores o al transportador 1 extrusor de múltiples fármacos y toxinas (MATE1) y MATE-2K o al transportador 2 de cationes orgánicos (OCT2), OAT1 u OAT3.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Consideraciones importantes previas al comienzo y durante la terapia

SPRAVATO® debe ser administrado bajo la supervisión directa de un médico. Una sesión de tratamiento consiste en la administración intranasal de SPRAVATO® y en la observación posterior a la administración bajo supervisión.

Evaluación de la presión arterial antes y después del tratamiento

- Evaluar la presión arterial antes de administrar SPRAVATO® (Ver “Advertencias y Precauciones – Aumento de la presión arterial”).
- Si la presión arterial basal es elevada (por ejemplo, sistólica >140 mmHg, diastólica > 90 mmHg), considerar los riesgos de los incrementos a corto plazo de la presión arterial y el beneficio del tratamiento con SPRAVATO® en pacientes con TRD (Ver “Advertencias y Precauciones – Aumento de la presión arterial”). No administrar SPRAVATO® si el aumento de la presión arterial o la presión intracraneal representan un riesgo serio (Ver “Contraindicaciones”).
- Evaluar la presión arterial aproximadamente a los 40 minutos posteriores a la administración de SPRAVATO® (tiempo que se corresponde con el C_{max}) y luego según se requiera clínicamente.
- Si la presión arterial esta disminuyendo y el paciente parece estar clínicamente estable durante al menos dos horas, el paciente puede retirarse al final del período de monitoreo posterior a la dosis; de lo contrario, continúe el monitoreo (Ver “Advertencias y Precauciones – Aumento de la presión arterial”).

Recomendaciones sobre el consumo de alimentos y líquidos antes de la administración

Debido a que algunos pacientes pueden presentar náuseas y vómitos luego de la administración de SPRAVATO® (Ver “Reacciones Adversas – Experiencia de los ensayos clínicos”), advertir a los

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

pacientes que eviten ingerir alimentos durante al menos 2 horas antes de la administración y evitar tomar líquidos por lo menos 30 minutos antes de la administración.

Corticosteroide intranasal o descongestivo intranasal

En los pacientes que requieren un corticosteroide intranasal o un descongestivo intranasal el día de la dosificación, deben administrar estos fármacos por lo menos 1 hora antes de SPRAVATO® (Ver “Propiedades farmacológicas – Farmacocinética”).

Dosis Recomendada

Administrar SPRAVATO® junto con un antidepresivo oral (AD).

La posología recomendada para SPRAVATO® se muestra en la Tabla 1. Los ajustes de dosificación deben hacerse en función a la eficacia y tolerabilidad. La evidencia del beneficio terapéutico debe ser evaluada al final de la fase de inducción para determinar la necesidad de continuar el tratamiento.

Tabla 1: Dosificación Recomendada de SPRAVATO®

		Adultos
Fase de Inducción	<u>Semanas 1 a 4:</u>	Dosis inicial el Día 1: 56 mg
	Administrar dos veces por semana	Dosis subsiguientes: 56 mg u 84 mg
Fase de Mantenimiento	<u>Semanas 5 a 8:</u>	
	Administrar una vez a la semana	56 mg u 84 mg
	<u>Semana 9 y posteriores:</u>	
	Administrar cada 2 semanas o una vez a la semana*	56 mg u 84 mg

*La frecuencia de dosificación debe ser individualizada a la dosificación menos frecuente, para mantener la remisión/respuesta.

Instrucciones de administración

SPRAVATO® es sólo para uso intranasal. El dispositivo spray nasal suministra un total de 28 mg de esketamina. Para prevenir la pérdida de medicación, no accione el dispositivo antes de su uso. Utilice 2 dispositivos (para una dosis de 56 mg) o 3 dispositivos (para una dosis de 84 mg), con un período de descanso de 5 minutos entre el uso de cada dispositivo. Siga estas instrucciones de administración y lea las “Instrucciones de uso” antes de la administración:

Specialist: CPB

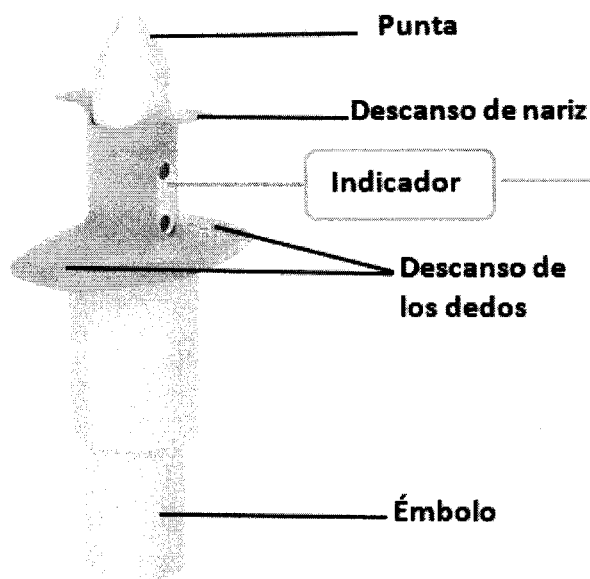
MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Dispositivo Spray Nasal

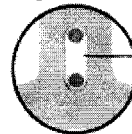


Cada dispositivo proporciona dos pulverizaciones conteniendo un total de 28 mg de esketamina.

Indicador

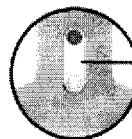
Un dispositivo proporciona 2 pulverizaciones.
(1 pulverización para cada orificio nasal)

2 puntos verdes (0 mg liberados)



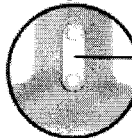
Dispositivo completo

1 punto verde



Una pulverización liberada

Sin puntos verdes (28 mg liberados)



Dispositivo vacío

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

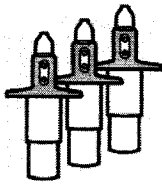
AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Paso 1 Prepararse

Solamente antes del primer dispositivo:



Instruir al paciente de sonarse la nariz **solamente antes del primer dispositivo.**



Confirmar el número de dispositivos requeridos.

28 mg = 1 dispositivo

56 mg = 2 dispositivos

84 mg = 3 dispositivos

Specialist: CPB

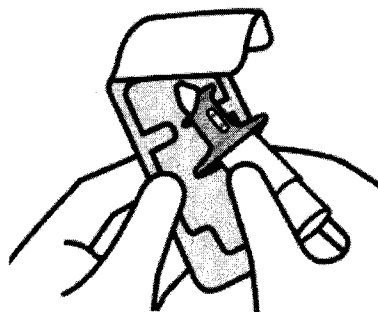
HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

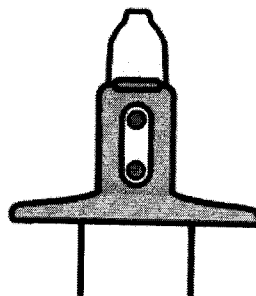
AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_ V2.0_es

Paso 2 Preparar el dispositivo



Profesional de la salud:

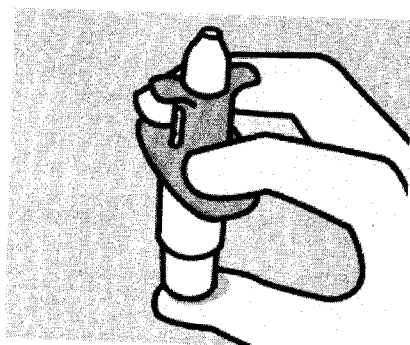
Verificar la fecha de vencimiento ('EXP').
Si está vencido, conseguir un nuevo dispositivo.
Abrir el blister y sacar el dispositivo.



Profesional de la salud:

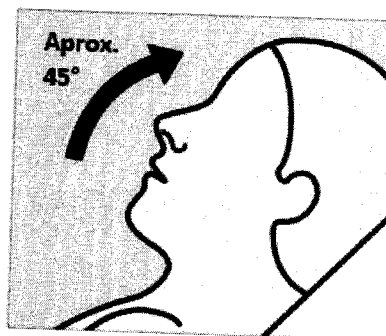
No probar el dispositivo.
Esto resultará en una pérdida del medicamento.
Verificar que el indicador muestre **2 puntos verdes**. Si no los muestra, elimine el dispositivo y consiga uno nuevo.
Entregue el dispositivo al paciente.

Paso 3 Preparar al paciente



El paciente debe:

Sostener el dispositivo como se muestra, con el pulgar sosteniendo suavemente el émbolo.
No presionar el émbolo.



El paciente debe:

Reclinar la cabeza a aproximadamente **45 grados** durante la administración para mantener la medicación dentro de la nariz.

Specialist: CPB

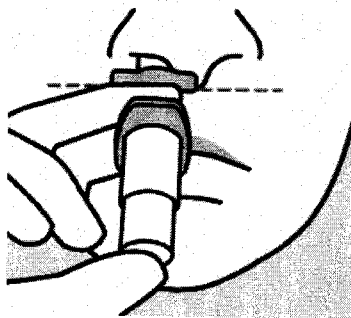
HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

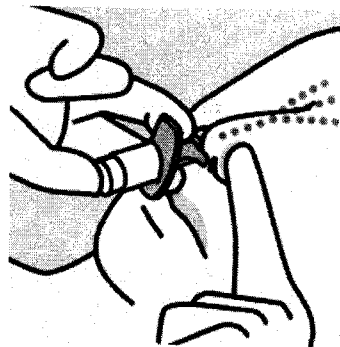
AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Paso 4 El paciente administra una vez en cada orificio nasal



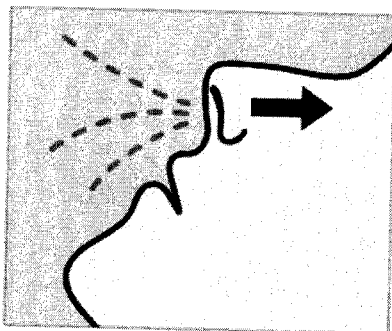
El paciente debe:

Insertar la punta derecha en el primer **orificio nasal**.
El descanso de la nariz debe tocar **la piel entre ambos orificios nasales**.



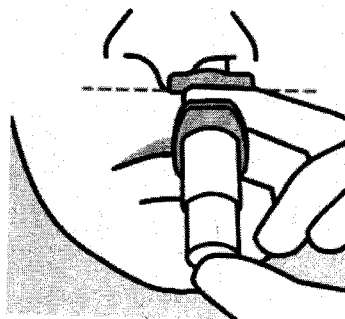
El paciente debe:

Cerrar el orificio nasal opuesto.
Respirar a través de la nariz mientras que aprieta el émbolo completamente hasta que frene.



El paciente debe:

Inhalar suavemente luego de la administración para mantener la medicación dentro de la nariz.



El paciente debe:

Cambiar de mano para insertar la punta en el **segundo orificio nasal**.
Repetir el paso 4 para administrar el segundo spray.

Specialist: CPB

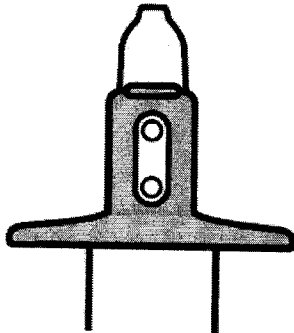
HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Paso 5 Confirmar la administración y descansar

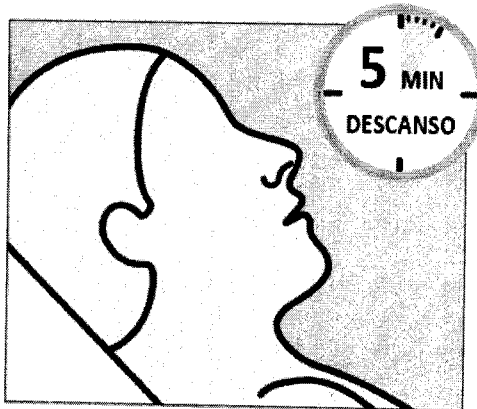


Profesional de la salud:

Tomar el dispositivo del paciente.

Verificar que el indicador no muestre puntos verdes. Si ve algún punto verde, haga que el paciente vuelva a administrar en el segundo orificio nasal.

Verificar nuevamente el indicador para confirmar que el dispositivo está vacío.



El paciente debe:

Descansar en una posición cómoda (preferentemente, semireclinado) por **5 minutos** luego de cada dispositivo.

Si gotea líquido, tocar la nariz con un pañuelo.



No sonarse la nariz.

Specialist: CPB

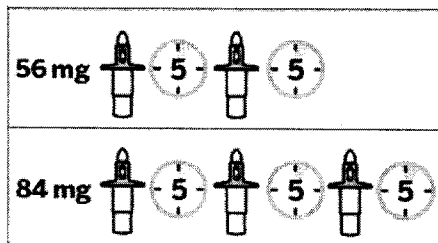
HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Siguiente dispositivo



Profesional de la salud:

Repetir los pasos 2-5 para el siguiente dispositivo.

IMPORTANTE: Asegurarse que el paciente **espere 5 minutos luego de cada dispositivo** para permitir la absorción del medicamento.

Eliminación

Elimine el (los) dispositivo(s) usado(s) según los requerimientos locales.

Observación Posterior a la Administración

Durante y después de la administración de SPRAVATO® en cada sesión de tratamiento, observar al paciente durante por lo menos 2 horas, hasta que sea seguro que el paciente se retire (Ver “Advertencias y Precauciones – Sedación”, “Advertencias y Precauciones – Disociación”, “Advertencias y Precauciones – Aumento de la presión arterial” y “Advertencias y Precauciones – Deterioro de la Capacidad de Conducir u Operar Maquinaria”). Antes de la administración de SPRAVATO®, indicar a los pacientes que no deben realizar actividades potencialmente peligrosas, como conducir un vehículo motorizado u operar maquinarias hasta el día siguiente, después de un sueño reparador.

Sesión(es) de Tratamiento Omitida(s)

Si un paciente omite sesiones de tratamiento y si empeoran los síntomas de depresión, de acuerdo con el criterio clínico, considere volver al esquema posológico anterior del paciente (es decir, cada dos semanas a una vez por semana, semanalmente a dos veces por semana; ver Tabla 1).

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

CONTRAINDICACIONES

SPRAVATO® está contraindicado en pacientes con:

- Aneurisma vascular (incluyendo la aorta torácica y abdominal, y vasos arteriales periféricos e intracraneales) o malformación arteriovenosa (Ver “Advertencias y Precauciones – Aumento de la presión arterial”)
- Antecedentes de hemorragia intracerebral (Ver “Advertencias y Precauciones - Aumento de la presión arterial”)
- Hipersensibilidad a la esketamina, ketamina, o a cualquiera de sus excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

ADVERTENCIA: SEDACIÓN, DISOCIACIÓN, ABUSO Y USO INDEBIDO, Y PENSAMIENTOS Y COMPORTAMIENTOS SUICIDAS

Sedación

- Los pacientes tienen riesgo de sedación luego de la administración de SPRAVATO® (Ver “Advertencias y precauciones – Sedación”).

Disociación

- Los pacientes tienen riesgo de cambios disociativos o de percepción luego de la administración de SPRAVATO® (Ver “Advertencias y precauciones – Disociación”).

Debido al riesgo de sedación y disociación, los pacientes deben ser monitoreados durante al menos 2 horas en cada sesión de tratamiento, seguido de una evaluación para determinar cuando el paciente está considerado clínicamente estable y está listo para irse del centro de salud (Ver “Advertencias y precauciones – Sedación” y “Advertencias y precauciones – Disociación”).

Abuso y uso indebido

- SPRAVATO® tiene el potencial de ser usado como sustancia de abuso y usado indebidamente. Considerar los riesgos y beneficios de prescribir SPRAVATO® antes de usarlo en pacientes con mayor riesgo de abuso. Monitorear a los pacientes por signos y síntomas de abuso y uso indebido (Ver “Advertencias y precauciones – Abuso y uso indebido”).

Pensamientos y comportamientos suicidas

Los antidepresivos aumentaron el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes pediátricos y adultos jóvenes en los estudios a corto plazo. Monitorear de cerca a todos los pacientes tratados con antidepresivos por empeoramiento clínico, y por pensamientos y comportamientos suicidas emergentes. SPRAVATO® no está aprobado para pacientes

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

pediátricos (Ver “Advertencias y precauciones – Pensamientos y comportamientos suicidas”).

Sedación

En los ensayos clínicos, 49% a 61% de los pacientes tratados con SPRAVATO® desarrollaron sedación, según la Escala Modificada de Alerta/Sedación evaluada por el Observador (MOAA/s, por sus siglas en inglés) (Ver “Reacciones Adversas – Experiencia de los ensayos clínicos”), y 0,3% de los pacientes tratados con SPRAVATO® experimentaron pérdida de la conciencia (puntuación de MOAA/s de 0).

Debido a la posibilidad de una sedación retardada o prolongada, los pacientes deben ser monitoreados por un médico durante por lo menos 2 horas en cada sesión de tratamiento, seguido de una evaluación para determinar si el paciente es considerado clínicamente estable y listo para retirarse del centro de salud (Ver “Posología y forma de administración – Observación posterior a la administración”).

Monitoree cuidadosamente la sedación con el uso concomitante de SPRAVATO® y depresores del SNC (Ver “Interacciones Medicamentosas – Depresores del sistema nervioso central”).

Disociación

Los efectos psicológicos más frecuentes de SPRAVATO® fueron cambios disociativos o perceptivos (incluyendo distorsión del tiempo, del espacio y ilusiones), desrealización y despersonalización (61% a 75% de los pacientes tratados con SPRAVATO® desarrollaron cambios disociativos o perceptivos, según la Escala de Síntomas Disociativos Evaluados por el Médico) (Ver “Reacciones Adversas – Experiencia de los ensayos clínicos”). Debido a su potencial de inducir efectos disociativos, evalúe cuidadosamente a los pacientes con psicosis antes de la administración de SPRAVATO®; el tratamiento debe ser iniciado sólo si el beneficio supera el riesgo.

Debido al riesgo de disociación, los pacientes deben ser monitoreados por un médico durante por lo menos 2 horas en cada sesión de tratamiento, seguido de una evaluación para determinar si el paciente es considerado clínicamente estable y listo para retirarse del centro de salud (Ver “Posología y forma de administración – Observación posterior a la administración”).

Abuso y uso indebido

SPRAVATO® contiene esketamina, una sustancia controlada, y puede estar sujeta al uso abusivo y recreativo. Evaluar el riesgo de uso abusivo o indebido en cada paciente antes de prescribir SPRAVATO® y monitorear a todos los pacientes que estén recibiendo SPRAVATO® por el desarrollo de estos comportamientos o trastornos, incluyendo el comportamiento de búsqueda del fármaco, durante la terapia. Contacte a las autoridades locales para obtener información sobre cómo prevenir y detectar el uso abusivo o indebido de SPRAVATO®. Los individuos con antecedentes de dependencia o abuso de drogas están expuestos a un riesgo mayor; en consecuencia, considerar cuidadosamente, previo al tratamiento, su uso en individuos con historia de trastornos por uso de drogas y monitorear los signos de abuso o dependencia. (Ver “Dependencia y abuso del fármaco”).

Specialist: CPB

MAF revision: GK

HA approval date:

QC: BDM

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Pensamientos y comportamientos suicidas en adolescentes y adultos jóvenes

En el análisis agrupado de ensayos controlados con placebo, de drogas antidepresivas (Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, ISRS, y otras clases de antidepresivos) que incluyeron aproximadamente 77000 pacientes adultos y 4500 pacientes pediátricos (SPRAVATO® no está aprobado para pacientes pediátricos), la incidencia de pensamientos y conductas suicidas en pacientes de 24 años de edad y menores fue mayor que en los pacientes tratados con placebo. Hubo una variación considerable en el riesgo de pensamientos y conductas suicidas entre las drogas, pero se identificó un incremento del riesgo en pacientes jóvenes con la mayoría de los fármacos estudiados. Hubo diferencias en el riesgo absoluto de pensamientos y conductas suicidas entre las diferentes indicaciones, con una incidencia mayor en pacientes con un trastorno depresivo mayor (MDD, por sus siglas en inglés). Las diferencias entre la droga y el placebo en el número de casos de pensamientos y conductas suicidas cada 1000 pacientes tratados se presentan en la Tabla 2.

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

Rango de Edad (Años)	Diferencias entre el fármaco y el placebo en el número de pacientes con pensamientos o conductas suicidas por 1000 pacientes tratados
Incrementos en comparación con placebo	
<18	14 pacientes adicionales
18-24	5 pacientes adicionales
Reducciones en comparación con placebo	
25-64	1 paciente menos
≥65	6 pacientes menos

* SPRAVATO® no está aprobado para pacientes pediátricos

Se desconoce si el riesgo de pensamientos y conductas suicidas en niños, adolescentes y adultos jóvenes se extiende al uso a largo plazo, es decir, más de cuatro meses. Sin embargo, hay evidencias sustanciales de estudios de mantenimiento controlados con placebo en adultos con MDD, de que los antidepresivos retrasan la recurrencia de la depresión y que la depresión es, en sí mismo, un factor de riesgo de pensamientos y conductas suicidas.

Monitorear a todos los pacientes tratados con antidepresivos por deterioro clínico y aparición de pensamientos o comportamientos suicidas, particularmente durante los primeros meses de terapia con la droga y cada vez que se cambie la dosificación. Recomendar a los miembros de la familia o a los cuidadores de los pacientes, monitorear los cambios en el comportamiento y alertar al médico. Considerar cambiar el régimen terapéutico, incluyendo la posible discontinuación de SPRAVATO® y/o el antidepresivo oral concomitante, en pacientes cuya depresión es consistentemente peor, o en aquellos que experimenten la aparición de pensamientos o comportamientos suicidas.

Aumento de la presión arterial

SPRAVATO® provoca aumentos en la presión arterial (PA) sistólica y/o diastólica en todas las dosis recomendadas. Las elevaciones de PA alcanzan niveles máximos en aproximadamente 40 minutos

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

siguientes a la administración de SPRAVATO® y persisten por 4 horas aproximadamente (Ver “Reacciones Adversas – Experiencia de los ensayos clínicos”).

Aproximadamente 8% a 17% de los pacientes tratados con SPRAVATO® y 1% a 3% de los pacientes tratados con placebo experimentan un aumento de más de 40 mmHg en la PA sistólica y/o 25 mmHg en la PA diastólica durante las primeras 1,5 horas siguientes a la administración, por lo menos una vez durante las 4 primeras semanas de tratamiento. Es posible que ocurran incrementos importantes de la presión arterial después de cualquier dosis administrada, aun cuando se hayan observado efectos menores sobre la presión arterial con las administraciones previas. SPRAVATO® está contraindicado en pacientes en quienes el incremento de la PA o de la presión intracraneal represente un riesgo serio (por ejemplo, enfermedad vascular aneurismática, malformación arteriovenosa, historia de hemorragia cerebral) (Ver “Contraindicaciones”). Antes de prescribir SPRAVATO®, los pacientes con otras condiciones cardiovasculares y cerebrovasculares deben ser evaluados cuidadosamente para determinar si los beneficios potenciales de SPRAVATO® superan sus riesgos.

Evalúe la PA antes de la administración de SPRAVATO®. En pacientes cuya PA es elevada antes de la administración de SPRAVATO® (como guía general: >140/90 mmHg) la decisión de retrasar la terapia con SPRAVATO® debe tomar en cuenta el balance entre el beneficio y el riesgo en cada paciente.

La PA debe ser monitoreada durante por lo menos 2 horas siguientes a la administración de SPRAVATO® (Ver “Posología y forma de administración – Consideraciones importantes previas al comienzo y durante la terapia” y “Posología y forma de administración – Observación posterior a la administración”). Medir la presión arterial aproximadamente a los 40 minutos siguientes a la dosis y luego de acuerdo con el criterio clínico, hasta que los valores bajen. Si la PA continúa elevada, solicitar lo más pronto posible asistencia de médicos experimentados en el manejo de la PA. Referir inmediatamente a cuidados de emergencia a los pacientes que experimenten síntomas de una crisis hipertensiva (por ejemplo, dolor de pecho, disnea) o encefalopatía hipertensiva (por ejemplo, cefalea grave súbita, trastornos visuales, convulsiones, disminución de la conciencia o déficits neurológicos focales).

Monitorear cuidadosamente la presión arterial durante el uso concomitante de SPRAVATO® con psicoestimulantes o inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) (Ver “Interacciones Medicamentosas – Psicoestimulantes” e “Interacciones Medicamentosas – Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)”).

En los pacientes con historia de encefalopatía hipertensiva, se requiere un monitoreo más intensivo, que incluya evaluaciones más frecuentes de la presión arterial y de los síntomas, debido a que estos pacientes están expuestos a un riesgo mayor de desarrollar encefalopatía, aún con incrementos pequeños de la presión arterial.

Deterioro cognitivo

Deterioro cognitivo a corto plazo

En un estudio realizado en voluntarios sanos, una dosis única de SPRAVATO® causó una disminución en el desempeño cognitivo 40 minutos después de la dosis. En comparación con los sujetos tratados con placebo, los sujetos tratados con SPRAVATO® requirieron un esfuerzo mayor para completar pruebas

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

cognitivas 40 minutos después a la dosis. El desempeño cognitivo y el esfuerzo mental fueron comparables entre SPRAVATO® y el placebo, 2 horas después de la dosis. La somnolencia fue comparable 4 horas después de la dosis.

Deterioro cognitivo a largo plazo

Se ha reportado deterioro cognitivo y de la memoria a largo plazo con el abuso o uso indebido repetido de ketamina. No se han observado efectos adversos del spray nasal de SPRAVATO® sobre la función cognitiva en un estudio de seguridad abierto de un año; sin embargo, no se han evaluado los efectos cognitivos a largo plazo de SPRAVATO® después de un año.

Deterioro de la capacidad de conducir u operar maquinaria

Se realizaron dos estudios controlados con placebo para evaluar los efectos de SPRAVATO® sobre la capacidad de conducir (Ver “Estudios Clínicos – Efectos sobre la capacidad de conducir”). Los efectos de 84 mg de SPRAVATO® fueron comparables a los del placebo a las 6 y 18 horas posteriores a la dosis. Sin embargo, dos sujetos tratados con SPRAVATO® en uno de los estudios discontinuaron la prueba de manejo a las 8 horas siguientes a la dosis, debido a reacciones adversas relacionadas con SPRAVATO®.

Antes de la administración de SPRAVATO® advierta a los pacientes que no deben realizar actividades potencialmente peligrosas que requieran un estado idóneo de alerta mental y coordinación motora, como conducir un vehículo motorizado u operar maquinaria, hasta el día siguiente después de un sueño reparador. Los pacientes deberán organizar el traslado a su hogar después del tratamiento con SPRAVATO®.

Cistitis ulcerosa o intersticial

Se han reportado casos de cistitis ulcerativa o intersticial en sujetos, después del uso a largo plazo no aprobado o uso indebido/abuso de ketamina. En los estudios clínicos con el spray nasal de SPRAVATO®, se reportó una tasa mayor de síntomas del tracto urinario inferior (poliaquiuria, disuria, urgencia urinaria, nocturia y cistitis) en los pacientes tratados con SPRAVATO®, en comparación con los pacientes tratados con placebo (Ver “Reacciones Adversas”). No se observaron casos de cistitis intersticial relacionada con la esketamina en ninguno de los estudios que incluyeron el tratamiento hasta por un año.

Monitorear los síntomas del tracto urinario y de la vejiga durante el tratamiento con SPRAVATO® y refiera a un médico apropiado, si está clínicamente indicado.

Toxicidad embriofetal

En base a los hallazgos publicados de animales gestantes tratados con ketamina, la mezcla racémica de arketamina y esketamina, SPRAVATO® puede causar daño fetal al ser administrado a mujeres embarazadas. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para un infante expuesto a SPRAVATO® *in utero*. Recomiende a las mujeres fértiles considerar la planificación y prevención del embarazo (Ver “Uso en Poblaciones Específicas – Embarazo” y “Uso en Poblaciones Específicas – Mujeres y hombres en edad fértil”).

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se discuten con mayor detalle en otras secciones de la información sobre el producto:

- Sedación (Ver “Advertencias y Precauciones – Sedación”)
- Disociación (Ver “Advertencias y Precauciones – Disociación”)
- Aumento de la Presión Arterial (Ver “Advertencias y Precauciones – Aumento de la presión arterial”)
- Deterioro cognitivo (Ver “Advertencias y Precauciones – Deterioro cognitivo”)
- Deterioro de la capacidad de conducir y operar maquinaria (Ver “Advertencias y Precauciones – Deterioro de la capacidad de conducir u operar maquinaria”)
- Cistitis ulcerativa o intersticial (Ver “Advertencias y Precauciones – Cistitis ulcerativa o intersticial”)
- Toxicidad embriofetal (Ver “Advertencias y precauciones – Toxicidad embriofetal”)

Experiencia de los Ensayos Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos son realizados en condiciones que varían ampliamente, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden ser comparadas directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otros fármacos, y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

Exposición de los Pacientes

Se evaluó la seguridad de SPRAVATO® en 1709 pacientes con diagnóstico de depresión resistente al tratamiento (TRD) (Ver “Estudios Clínicos – Depresión resistente al tratamiento” y “Estudios clínicos - Depresión resistente al tratamiento – Estudios a largo plazo”) de cinco estudios Fase 3 (3 estudios a corto plazo y 2 a largo plazo) y de un estudio Fase 2 de rango de dosis. De todos los pacientes tratados con SPRAVATO® en los estudios Fase 3 finalizados, 479 (30%) recibieron por lo menos 6 meses de tratamiento y 178 (11%) recibieron por lo menos 12 meses de tratamiento.

Reacciones adversas que llevaron a la discontinuación del tratamiento

En los estudios a corto plazo en adultos < 65 años de edad (Estudio 1 agrupado con otro estudio de 4 semanas), la proporción de pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a una reacción adversa fue de 4,6% en los pacientes que recibieron SPRAVATO® más un AD oral, en comparación con 1,4% de los pacientes que recibieron el spray nasal placebo más un AD oral. En los adultos ≥ 65 años de edad, las proporciones fueron de 5,6% y 3,1% respectivamente. En el Estudio 2, un estudio de mantenimiento a largo plazo, las tasas de discontinuación a consecuencia de una reacción adversa fueron similares en los pacientes que recibieron SPRAVATO® más un AD oral y los pacientes que recibieron spray nasal placebo más un AD oral en la fase de mantenimiento, fueron de 2,6% y 2,1% respectivamente. En todos los estudios Fase 3, las reacciones adversas que llevaron a la discontinuación de SPRAVATO® en más de 2 pacientes, fueron (en orden de frecuencia): ansiedad (1,2%), depresión (0,9%), presión arterial aumentada (0,6%), mareo (0,6%), ideación suicida (0,5%), disociación (0,4%), náusea (0,4%), vómito (0,4%), cefalea (0,3%), debilidad muscular (0,3%), vértigo (0,2%), hipertensión (0,2%), ataque de pánico (0,2%) y sedación (0,2%).

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Reacciones Adversas Más Comunes

Las reacciones adversas más comunes observadas en los pacientes con TRD tratados con SPRAVATO® más un AD oral (incidencia $\geq 5\%$ y por lo menos dos veces mayor que con el spray nasal placebo más un AD oral) fueron disociación, mareo, náusea, sedación, vértigo, hipoestesia, ansiedad, letargia, presión arterial aumentada, vómitos y sensación de ebriedad. La Tabla 3 muestra la incidencia de reacciones adversas que ocurrieron en los pacientes con TRD tratados con SPRAVATO® más un AD oral a cualquier dosis, y mayor que en los pacientes tratados con el spray nasal placebo más un AD oral.

Tabla 3: Reacciones adversas ocurridas en $\geq 2\%$ de los pacientes con TRD tratados con SPRAVATO® + AD oral a cualquier dosis y con una tasa mayor que la observada en pacientes tratados con spray nasal placebo + AD oral.

	SPRAVATO® + AD Oral (N=346)	Placebo + AD Oral (N=222)
Trastornos cardíacos		
Taquicardia*	6 (2%)	1 (0,5%)
Trastornos del oído y del laberinto		
Vértigo*	78 (23%)	6 (3%)
Trastornos gastrointestinales		
Constipación	11 (3%)	3 (1%)
Diarrea	23 (7%)	13 (6%)
Boca seca	19 (5%)	7 (3%)
Náusea	98 (28%)	19 (9%)
Vómitos	32 (9%)	4 (2%)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
Sensación anormal	12 (3%)	0 (0%)
Sensación de ebriedad	19 (5%)	1 (0,5%)
Investigaciones		
Incremento de la presión arterial*	36 (10%)	6 (3%)
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos*	101 (29%)	17 (8%)
Disartria*	15 (4%)	0 (0%)
Disgeusia*	66 (19%)	30 (14%)
Cefalea*	70 (20%)	38 (17%)
Hipoestesia*	63 (18%)	5 (2%)
Letargo*	37 (11%)	12 (5%)
Deterioro mental	11 (3%)	2 (1%)
Sedación*	79 (23%)	21 (9%)
Temblor	12 (3%)	2 (1%)
Trastornos psiquiátricos		
Ansiedad*	45 (13%)	14 (6%)
Disociación*	142 (41%)	21 (9%)
Humor eufórico	15 (4%)	2 (1%)
Insomnio	29 (8%)	16 (7%)
Trastornos renales y urinarios		
Poliaquiuria	11 (3%)	1 (0,5%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Malestar nasal*	23 (7%)	11 (5%)

Specialist: CPB

MAF revision: GK

HA approval date:

QC: BDM

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Dolor orofaríngeo	9 (3%)	5 (2%)
Irritación de la garganta	23 (7%)	9 (4%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Hiperhidrosis	14 (4%)	5 (2%)

*Se combinaron los siguientes términos:

Ansiedad incluye: agitación, ansiedad anticipatoria, ansiedad, temor, inquietud; irritabilidad; nerviosismo; ataque de pánico; tensión

Incremento de la presión arterial incluye: incremento de la presión arterial diastólica; incremento de la presión sanguínea; incremento de la presión arterial sistólica; hipertensión

Disociación incluye: percepción delirante; trastorno de desrealización/despersonalización; desrealización; diplopía; disociación, disestesia; sensación de frío; sensación de calor, sensación de cambio de la temperatura corporal, alucinaciones; alucinación auditiva; alucinación visual; hiperacusia; ilusión; malestar ocular; disestesia oral; parestesia; parestesia oral, parestesia faríngea; fotofobia; percepción del tiempo alterada; tinitus; visión borrosa; deterioro visual.

Mareo incluye: mareo; mareo por esfuerzo; mareo postural; mareo procesal

Disartria incluye: disartria; lentitud en el habla; trastorno del habla

Disgeusia incluye: disgeusia, hipogeusia

Cefalea incluye: cefalea, cefalea sinusal

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

Letargia incluye: fatiga; letargia

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

Sedación incluye: estado de conciencia alterado; hipersomnias; sedación; somnolencia

Taquicardia incluye: extrasístoles; incremento de la frecuencia cardíaca; taquicardia

Vértigo incluye: vértigo; vértigo posicional

Sedación

La sedación fue evaluada a través de los reportes de eventos adversos y usando la escala Modificada de Alerta/Sedación evaluada por el observador (MOAA/s, por sus siglas en inglés). En la escala MOAA/s, 5 corresponde a “responde fácilmente a su nombre mencionado en tono normal” y 0 significa “no responde a la compresión dolorosa del trapecio”. Cualquier reducción de MOAA/s a partir de la obtenida antes de la dosis es considerada indicativa de la presencia de sedación, y este tipo de reducción ocurrió en un número más elevado de pacientes con esketamina que con placebo los ensayos a corto plazo (Tabla 4). En un estudio de dosis fija se observaron incrementos relacionados con la dosis en la incidencia de sedación (Ver “Advertencias y precauciones – Sedación”).

Tabla 4: Incidencia de sedación (MOAA/s <5) en un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo de dosis fija en pacientes < 65 años de edad y en un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo de dosis flexible en pacientes ≥ 65 años.

	Pacientes < 65 años de edad		Pacientes ≥ 65 años de edad	
	Placebo + AD Oral	SPRAVATO® + AD Oral 56 mg 84 mg	Placebo + AD Oral	SPRAVATO® + AD Oral 28 a 84 mg
Número de pacientes*	N=112	N=114 N=114	N=63	N=72
Sedación (MOAA/s < 5)	11%	50% 61%	19%	49%

*Los pacientes fueron evaluados con MOAA/s

Cambios disociativos/perceptivos

SPRAVATO® puede causar síntomas disociativos (incluyendo desrealización y despersonalización) y cambios perceptivos (incluyendo distorsión del tiempo y del espacio, e ilusiones). En los ensayos

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

clínicos, la disociación fue transitoria y ocurrió el día de la administración. La disociación fue evaluada a través de los reportes de eventos adversos y con el cuestionario de la Escala de Estados Disociativos Evaluados por el Médico (CADSS, por sus siglas en inglés). Una puntuación total de CADSS mayor de 4 indica la presencia de síntomas disociativos, y este incremento hasta la puntuación de 4 o más ocurrió en un número mayor de pacientes tratados con esketamina en comparación con los tratados con placebo, durante los ensayos a corto plazo (ver Tabla 5). Se observaron incrementos relacionados con la dosis en la incidencia de síntomas disociativos (puntuación total de CADSS > 4) en un estudio de dosis fija. La Tabla 5 muestra la incidencia de disociación (puntuación total de CADSS > 4) en un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de dosis fija, en adultos < 65 años de edad y en un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de dosis flexible, en pacientes ≥ 65 años de edad.

Tabla 5: Incidencia de disociación (puntuación total de CADSS > 4) en estudios doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo (estudio de dosis fija con pacientes < 65 años de edad y estudio de dosis flexible en pacientes ≥ 65 años de edad).

	Pacientes <65 años			Pacientes ≥ 65 años	
	Placebo + AD Oral	SPRAVATO® + AD Oral		Placebo + AD Oral	SPRAVATO® + AD Oral
		56 mg	84 mg		28 a 84 mg
Número de pacientes*	N=113	N=113	N=116	N=65	N=72
Puntuación total CADSS > 4 y cambio > 0	5%	61%	69%	12%	75%

*Número de pacientes que fueron evaluados con CADSS.

Aumento de la presión arterial

Los aumentos promedio ajustados con placebo en la presión arterial sistólica y diastólica (PAS y PAD) con el tiempo fueron aproximadamente de 7 a 9 mmHg en la PAS y de 4 a 6 mmHg en la PAD a los 40 minutos siguientes a la dosis y de 2 a 5 mmHg en PAS y 1 a 3 mmHg en la PAD a las 1,5 horas siguientes a la dosis en pacientes que recibieron SPRAVATO® más antidepresivos orales (Tabla 6).

Tabla 6: Incrementos en la presión arterial en los ensayos doble ciego, aleatorizados, controlados, a corto plazo de SPRAVATO® + AD Oral, en comparación con el spray nasal placebo + AD Oral en el tratamiento de la TRD.

	Pacientes < 65 años		Pacientes ≥ 65 años	
	SPRAVATO® + AD Oral	Placebo + AD Oral	SPRAVATO® + AD Oral	Placebo + AD Oral
	N=346	N=222	N=72	N=65
Presión arterial sistólica				
≥180 mmHg	9 (3%)	---	2 (3%)	1 (2%)
Incremento ≥40 mmHg	29 (8%)	1 (0,5%)	12 (17%)	1 (2%)
Presión arterial diastólica				
≥110 mmHg	13 (4%)	1 (0,5%)	---	---
Incremento ≥25 mmHg	46 (13%)	6 (3%)	10 (14%)	2 (3%)

Náuseas y vómitos

SPRAVATO® puede causar náuseas y vómitos (Tabla 7). La mayoría de estos eventos ocurrieron el día

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

de la administración y resolvieron el mismo día, con una duración mediana no mayor de 1 hora en la mayoría de los sujetos en todas las sesiones de administración. Las tasas de náuseas y vómitos reportadas disminuyeron con el tiempo en todas las sesiones de dosificación desde la primera semana de tratamiento en los estudios a corto plazo, así como con el tiempo durante el tratamiento a largo plazo (Tabla 7).

Tabla 7: Incidencia y severidad de la náusea y el vómito en un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado, de dosis fija

Tratamiento (+ AD Oral)	N	Náuseas		Vómitos	
		Todos	Graves	Todos	Graves
SPRAVATO® 56 mg	115	31 (27%)	0	7 (6%)	0
SPRAVATO® 84 mg	116	37 (32%)	4 (3%)	14 (12%)	3 (3%)
Spray nasal Placebo	113	12 (11%)	0	2 (2%)	0

Sentido del Olfato

El sentido del olfato fue evaluado con el tiempo, no se observaron diferencias entre los pacientes tratados con SPRAVATO® más un AD oral y aquellos tratados con el spray nasal placebo más un AD oral durante la fase de mantenimiento doble ciego del Estudio 2 (Ver “Estudios Clínicos – Depresión resistente al tratamiento, Estudio a largo plazo”).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Depresores del Sistema Nervioso Central

El uso concomitante con depresores del SNC (por ejemplo, benzodiazepinas, opioides, alcohol) puede aumentar la sedación (Ver “Advertencias y Precauciones – Sedación”). Monitorear cuidadosamente la sedación durante el uso concomitante de SPRAVATO® con depresores del SNC.

Psicoestimulantes

El uso concomitante con psicoestimulantes (por ejemplo, anfetaminas, metilfenidato, modafanilo, armodafinilo) puede aumentar la presión arterial (Ver “Advertencias y Precauciones – Aumento de la presión arterial”). Monitorear cuidadosamente la presión arterial durante el uso concomitante de SPRAVATO® con psicoestimulantes.

Inhibidores de la Monoamino Oxidasa (IMAO)

El uso concomitante de inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) puede aumentar la presión arterial (Ver “Advertencias y Precauciones – Aumento de la presión arterial”). Monitorear cuidadosamente la presión arterial durante el uso concomitante de SPRAVATO® con IMAO.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen del Riesgo

SPRAVATO® no está recomendado durante el embarazo. Los datos sobre el uso de SPRAVATO® en

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

mujeres embarazadas son aún insuficientes para permitir conclusiones sobre el riesgo asociado al fármaco de defectos congénitos graves, aborto o resultados adversos maternos o fetales. En base a las observaciones publicadas obtenidas en animales gestantes tratados con ketamina, la mezcla racémica de arketamina y esketamina, SPRAVATO® puede causar daño fetal cuando se lo administrada a mujeres embarazadas (Ver “Datos”). Advertir a la mujer embarazada sobre el riesgo potencial para el infante expuesto a SPRAVATO® *in utero*. Hay riesgos para la madre asociados a la depresión no tratada durante el embarazo (Ver “Consideraciones Clínicas”). Si una mujer queda embarazada durante el tratamiento con SPRAVATO®, el tratamiento con esketamina debe ser discontinuado y la paciente debe ser advertida sobre el riesgo potencial para el feto.

Los estudios publicados en primates gestantes demuestran que la administración de drogas que bloquean a los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) durante el período de mayor desarrollo cerebral incrementa la apoptosis neuronal en el desarrollo del cerebro de las crías. No hay datos sobre la exposición durante el embarazo en primates correspondientes a los periodos previos al tercer trimestre en humanos (Ver “Uso en Poblaciones Específicas – Lactancia”).

En un estudio de desarrollo embrionario en conejos, se observaron malformaciones esqueléticas a las dosis maternas tóxicas al administrar ketamina por vía intranasal con un Nivel Sin Efecto Adverso Observado (NOAEL, por sus siglas en inglés) de exposiciones estimadas de esketamina 0,3 veces las exposiciones a la dosis humana máxima recomendada (MRHD, por sus siglas en inglés), fue de 84 mg/día. Además, la administración intranasal de esketamina a ratas preñadas durante el embarazo y la lactancia a exposiciones similares a la MRHD resultó en un retardo en el desarrollo sensoriomotor en las crías durante el período previo al destete y una disminución de la actividad motora en el período posterior al destete.

El riesgo basal estimado de defectos congénitos mayores y aborto en la población descrita es desconocido. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defectos congénitos, pérdidas u otros desenlaces adversos. En la población general de EEUU, el riesgo basal estimado de defectos congénitos mayores y aborto en embarazos clínicamente reconocidos es de 2% a 4% y 15% a 20% respectivamente.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y/o embriofetal asociado a la enfermedad

Un estudio longitudinal prospectivo siguió a 201 mujeres embarazadas con una historia de trastorno depresivo mayor que fueron eutímicas y tomaban antidepresivos al comienzo del embarazo. Las mujeres que discontinuaron los antidepresivos durante el embarazo tenían mayor probabilidad de experimentar una recidiva de la depresión mayor que las que continuaron con los antidepresivos. Considerar el riesgo de la depresión no tratada al discontinuar o cambiar el tratamiento con un fármaco antidepresivo durante el embarazo y postparto.

Datos

Datos en Animales

Según los datos publicados, cuando los monos hembras fueron tratadas por vía intravenosa con ketamina racémica a niveles de dosis anestésicas durante el tercer trimestre del embarazo, se observó la muerte de células neuronales en los cerebros de sus fetos. Este período de desarrollo cerebral ocurre durante el tercer trimestre del embarazo humano. El significado clínico de estos hallazgos no está claro; sin embargo, los estudios en animales jóvenes sugieren que la neuroapoptosis se correlaciona con

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

deficiencias cognitivas a largo plazo.

La ketamina racémica fue administrada por vía intranasal a ratas gestantes durante el período de organogénesis a dosis de 15, 50 y 150 mg/kg/día. El nivel Sin Efecto Adverso Observado (NOAEL, por sus siglas en inglés) para la toxicidad embriofetal en ratas fue la dosis más alta de 150 mg/kg/día. Estimando que 50% de la exposición se debió a la esketamina, el NOAEL asociado con la exposición plasmática (AUC) a la esketamina es 12 veces la exposición del AUC a la MRHD de 84 mg/día. En conejas embarazadas se administró ketamina racémica por vía intranasal entre los días 6 y 8 de gestación, a las dosis de 10, 30 y 100 mg/kg/día. La dosis más alta fue reducida de 100 a 50 mg/kg después de 5 días de dosificación a consecuencia de una mortalidad excesiva de las conejas gestantes. Se observaron malformaciones esqueléticas a las dosis ≥ 30 mg/kg/día, las cuales fueron tóxicas para la madre. El NOAEL para las malformaciones esqueléticas se asoció a una exposición plasmática de esketamina (AUC) 0,3 veces mayor que el AUC de exposición a la MRHD de 84 mg/día.

La administración de esketamina a ratas embarazadas durante el embarazo y la lactancia a dosis intranasales equivalentes a 4,5; 15 y 45 mg/kg/día (en base a una rata de 200 gramos) produjo valores de AUC de exposición de 0,07; 0,5 y 0,7 veces la MRHD de 84 mg al día, respectivamente. Se observó toxicidad materna a dosis ≥ 15 mg/kg/día. Asimismo, se observó un retardo dependiente de la dosis en la edad para alcanzar la respuesta refleja de Preyer en las crías a todas las dosis durante el período previo al destete. Esta medición del desarrollo sensorial/motor se aplicó a partir del día postnatal (DPN) 9, y el efecto normalizado por el DPN 19 en los grupos de tratamiento, se comparó con el DPN 14 en la mayoría de los animales control. No hubo un NOAEL para este retardo en la respuesta sensorial/motora observada en las crías durante el período posterior al destete. Durante este período posterior al destete, se observó una reducción en la actividad motora a dosis ≥ 15 mg/kg, la cual es 0,5 veces la exposición humana a la MRHD de 84 mg/día. El NOAEL para la toxicidad materna y la reducción de la actividad motora durante el período posterior al destete fue de 4,5 mg/kg/día, la cual fue asociada con una exposición plasmática (AUC) que fue 0,07 veces el AUC de exposición a la MRHD de 84 mg/día.

Lactancia

Resumen del Riesgo

La esketamina está presente en la leche humana. No hay datos de los efectos de SPRAVATO® sobre el lactante o sobre la producción de leche. Los estudios publicados en animales jóvenes reportan neurotoxicidad (Ver "Datos"). Debido al potencial de neurotoxicidad, advertir a los pacientes que no se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento con SPRAVATO®.

Datos

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

Specialist: CPB

MAF revision: GK

HA approval date:

QC: BDM

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Mujeres y hombres en edad fértil

Anticoncepción

Según los estudios de reproducción animal publicados, SPRAVATO® puede causar daño embriofetal al ser administrado a una mujer embarazada (Ver “Advertencias y Precauciones – Toxicidad embriofetal” y “Uso en Poblaciones Específicas – Embarazo”). Sin embargo, no está claro cómo se relacionan estas observaciones en animales con las mujeres en edad fértil tratadas con la dosis clínica recomendada. Considerar la planificación y prevención del embarazo en mujeres en edad fértil durante el tratamiento con SPRAVATO®.

Uso Pediátrico

No se ha establecido la seguridad y efectividad de SPRAVATO® en pacientes pediátricos. No se han llevado a cabo estudios clínicos de SPRAVATO® en pacientes pediátricos.

Uso en pacientes de edad avanzadas

Del número total de pacientes en los estudios clínicos Fase 3, expuestos a SPRAVATO® (N=1601), 194 (12%) tenían de 65 años de edad o más, y 25 (2%) tenían de 75 años de edad o más. No se observaron diferencias globales en el perfil de seguridad entre los pacientes de 65 años de edad y mayores y los pacientes menores de 65 años de edad.

Los valores medios de C_{max} y AUC de esketamina fueron más elevados en pacientes de edad avanzada en comparación con los pacientes adultos jóvenes (Ver “Propiedades farmacológicas – Farmacocinética”).

La eficacia de SPRAVATO® en el tratamiento de TRD en pacientes de edad avanzada fue evaluada en un estudio de 4 semanas, aleatorizado, doble ciego, comparando la dosificación intranasal flexible de SPRAVATO® más un antidepresivo oral recién iniciado con placebo intranasal más un antidepresivo oral recién iniciado en pacientes ≥ 65 años de edad. SPRAVATO® fue iniciado a 28 mg dos veces a la semana y pudo ser aumentada a 56 mg u 84 mg administrados dos veces a la semana. Al final de las cuatro semanas, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en el principal criterio de eficacia de cambio entre la condición basal y la semana 4 en la Escala de Puntuación de la Depresión de Montgomery-Asberg (MADRS, por sus siglas en inglés).

Insuficiencia Hepática

Los valores medios de AUC y $t_{1/2}$ de esketamina fueron mayores en pacientes con insuficiencia hepática moderado en comparación con aquellos con función hepática normal (Ver “Propiedades farmacológicas – Farmacocinética”). Los pacientes tratados con SPRAVATO® que tienen insuficiencia hepática moderado pueden requerir monitoreo de las reacciones adversas durante un periodo más prolongado de tiempo.

SPRAVATO® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C). No se recomienda el uso en esta población (Ver “Propiedades farmacológicas – Farmacocinética”).

Specialist: CPB

MAF revision: GK

HA approval date:

QC: BDM

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

DEPENDENCIA Y ABUSO DEL FÁRMACO

Sustancia Controlada

SPRAVATO® contiene clorhidrato de esketamina, el (S)-enantiómero de ketamina y es una sustancia controlada.

Abuso

Los individuos con antecedentes de abuso o dependencia de drogas pueden estar expuestos a un riesgo mayor de abuso y uso indebido de SPRAVATO®. El abuso es el uso intencional, no terapéutico de una droga, incluso una vez, por sus efectos psicológicos o fisiológicos. El uso indebido es el uso intencional, con fines terapéuticos, de una droga por un individuo de una manera distinta a la prescrita por el proveedor de atención médica o por un individuo para quien no fue prescrito. Se recomienda considerar cuidadosamente el uso en individuos con historial de trastornos del uso de sustancias, incluido el alcohol.

SPRAVATO® puede producir diversos síntomas incluyendo ansiedad, disforia, desorientación, insomnio, reviviscencia, alucinaciones, y sensaciones de flotación, desprendimiento o de estar “bajo la influencia de una droga”. Se recomienda el monitoreo de los signos de abuso y uso indebido.

Estudio de Abuso Potencial

Se realizó un estudio cruzado, doble ciego de abuso potencial de SPRAVATO® y ketamina en usuarios de múltiples drogas recreacionales (n=34) que tenían experiencia con drogas que alteran la percepción, incluyendo ketamina. Ketamina, una mezcla racémica de arketamina y esketamina, es una sustancia controlada y tiene un potencial de abuso conocido. En este estudio, las puntuaciones promedio de “gusto de la droga en el momento” y “Tomar nuevamente la droga” con dosis intranasales únicas de SPRAVATO® (84 mg y 112 mg – la dosis máxima recomendada y 1,3 veces la dosis máxima recomendada, respectivamente) fueron similares a las puntuaciones obtenidas en el grupo control que recibió ketamina intravenosa (0,5 mg/kg, infundidos por 40 minutos). Sin embargo, estas puntuaciones fueron más elevadas en los grupos tratados con SPRAVATO® y ketamina, en comparación con el grupo placebo. La dosis intranasal de 112 mg de SPRAVATO® se asoció a puntuaciones significativamente más elevadas de “Alucinación”, “Flotación”, “Desprendimiento”, y “Bajo la Influencia de una droga”, en comparación con la dosis intranasal de 84 mg de SPRAVATO® o con la dosis intravenosa de ketamina.

Dependencia

Se ha reportado dependencia física con el uso prologado de ketamina. La dependencia física es un estado que se desarrolla como resultado de la adaptación fisiológica en respuesta al uso repetido de una droga, manifestado mediante signos y síntomas de abstinencia luego de la discontinuación abrupta o la disminución significativa de la dosificación del fármaco. No hubo síntomas de abstinencia hasta 4 semanas después de concluido el tratamiento con esketamina. Los síntomas de abstinencia se han reportado después de la discontinuación del uso frecuente (más de una vez por semana) de dosis altas de ketamina por periodos de tiempo prolongados. Es probable que ocurran estos síntomas de abstinencia con el abuso similar en el uso de esketamina. Los síntomas de abstinencia reportados asociados con la ingesta diaria de altas dosis de ketamina incluyen compulsión, fatiga, inapetencia y ansiedad. Por lo tanto, monitorear a los pacientes tratados con SPRAVATO® por signos y síntomas de dependencia física luego

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Producto: SPRAVATO®

Nro de registro:



de discontinuar la droga.

Se ha reportado tolerancia con el uso prolongado de ketamina. La tolerancia es un estado fisiológico caracterizado por una respuesta reducida a la droga luego de su administración repetida (es decir, se requiere una dosis más elevada del fármaco para producir el mismo efecto que antes se obtenida con una dosis más baja). Se espera una tolerancia similar con el uso prolongado de esketamina.

SOBREDOSIS

Manejo de la Sobredosis

No existe un antídoto específico para la sobredosis de esketamina. En el caso de sobredosis, debería considerarse la posibilidad del involucramiento de múltiples fármacos.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247
Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad

Carcinogénesis

La administración intranasal de esketamina una vez al día a dosis equivalentes a 4,5; 15 y 45 mg/kg/día (en base a una rata de 200 gramos) no aumentó la incidencia de tumores en un estudio de 2 años de carcinogenicidad en ratas. A la mayor dosis, el AUC de exposición a la esketamina fue más bajo que la exposición humana (AUC) a la máxima dosis humana recomendada (MRHD) de 84 mg. La administración subcutánea una vez al día de esketamina hasta de 75 mg/kg/día (reducida a 40 mg/kg/día durante la semana 17) no aumentó la incidencia de tumores en un estudio de 6 meses en ratones transgénicos (Tg.rasH2).

Mutagénesis

La ketamina racémica no fue mutagénica con o sin activación metabólica en la prueba de Ames, pero fue positiva en una prueba de linfoma de ratón *in vitro* en presencia de activación metabólica. La ketamina inyectada por vía intraperitoneal no mostró propiedades genotóxicas en una prueba *in vivo* de micronúcleos de médula ósea en ratones.

Se observaron efectos genotóxicos de esketamina en la prueba de micronúcleos *in vitro* de exploración en presencia de activación metabólica. Sin embargo, la esketamina administrada por vía intravenosa no exhibió propiedades genotóxicas en el ensayo Comet *in vivo* en células de hígado de rata.

Deterioro de la fertilidad

La esketamina fue administrada por vía intranasal tanto a ratas machos como a hembras antes del

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

apareamiento, durante el período de apareamiento y hasta el día 7 de gestación a dosis equivalentes a 4,5; 15 y 45 mg/kg/día (basadas en una rata de 200 gramos), que corresponden aproximadamente a 0,05; 0,3 y 0,6 veces la máxima dosis humana recomendada (MRHD) de 84 mg/día, en base en los AUC promedio de exposición, respectivamente. Se observaron irregularidades en el ciclo estral a la dosis alta de 45 mg/kg/día y un incremento en el tiempo hasta el apareamiento a las dosis \geq 15 mg/kg/día, sin un efecto global sobre el apareamiento o los índices de fertilidad. El Nivel Sin Efecto Adverso Observado (NOAEL) para el apareamiento y la fertilidad es de 45 mg/kg/día, lo que corresponde a 0,6 veces las exposiciones a la esketamina al MRHD de 84 mg/día.

Toxicología y/o farmacología animal

Neurotoxicidad

En un estudio de toxicidad neuronal de dosis única en el que se administró esketamina por vía intranasal a ratas hembras adultas, no hubo hallazgos de vacuolación neuronal en el cerebro hasta una dosis estimada equivalente a 45 mg/kg para una rata de 200 gramos, con un margen de seguridad de 1,8 y 4,5 veces el AUC y el C_{max} de exposición clínica respectivamente a la MRHD de 84 mg/día. En un segundo estudio de toxicidad de dosis única realizado con esketamina administrada por vía intranasal a ratas hembras adultas, no hubo hallazgos de necrosis neuronal hasta una dosis equivalente a 270 mg/kg para una rata de 200 gramos, con un margen de seguridad de 18 veces y 23 veces el AUC y C_{max} de exposición, respectivamente, a la MRHD de 84 mg/día. No se examinó la vacuolación neuronal en este estudio.

En un estudio de toxicidad neuronal de dosis única en ratas adultas, la ketamina racémica administrada subcutáneamente causó vacuolación neuronal en la capa I de la corteza retrosplenial del cerebro sin necrosis neuronal a una dosis de 60 mg/kg. El NOAEL correspondiente a la vacuolación en este estudio fue de 15 mg/kg. Estimando que 50% de la exposición se debe a la esketamina, el NOAEL para la vacuolación neuronal es 1,6 veces a 4,5 veces y el NOAEL para la necrosis neuronal es de 10 veces y 16 veces el AUC y C_{max} , respectivamente, de exposición clínica a la MRHD de 84 mg/día. La relevancia de estos hallazgos para los humanos es desconocida.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Depresión resistente al tratamiento

Estudio a corto plazo

SPRAVATO® fue evaluado en un estudio Fase 3 (Estudio 1: NCT02418585), aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, multicéntrico, a corto plazo (4 semanas) en pacientes adultos de 18 a < 65 años de edad con depresión resistente al tratamiento (TRD). Los pacientes en el Estudio 1 cumplieron con los criterios de DSM-5 correspondientes a un trastorno depresivo mayor (MDD) en el episodio depresivo actual, que no ha respondido adecuadamente a por lo menos dos antidepresivos diferentes de dosis y duración adecuadas. Luego de la discontinuación de los tratamientos antidepresivos previos, los pacientes del Estudio 1 fueron aleatorizados para recibir dos veces por semana dosis intranasales de SPRAVATO® (dosis flexible; 56 mg u 84 mg) o placebo intranasal. Todos los pacientes recibieron también tratamiento concomitante abierto con un antidepresivo oral diario recién iniciado (AD) (duloxetina, escitalopram, sertralina o venlafaxina de liberación prolongada a criterio del investigador en base al historial de tratamiento previo del paciente). SPRAVATO® podía ser ajustado hasta 84 mg a

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

partir de la segunda dosis a criterio del investigador.

La demografía y las características basales de la enfermedad de los pacientes en el Estudio 1 fueron similares en los grupos tratados con el spray nasal de SPRAVATO® o placebo. La edad mediana de los pacientes fue de 47 años (rango 19 a 64 años) y 62% fueron mujeres, 93% caucásicos y 5% negros. El AD oral recién iniciado fue un ISRS en el 32% de los pacientes y un ISRN (Inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina) en el 68% de los pacientes.

En el Estudio 1, la principal medida de eficacia fue el cambio desde el inicio en la puntuación total de la Escala de Evaluación de la Depresión de Montgomery-Asberg (MADRS, por sus siglas en inglés) al final de la fase de inducción doble ciego de 4 semanas. La MADRS es una escala de diez ítems, evaluada por el médico utilizada para evaluar la severidad de los síntomas depresivos. Las puntuaciones de MADRS oscilan entre 0 y 60, las puntuaciones más elevadas indican una depresión más grave. SPRAVATO® más un AD oral recién iniciado demostraron una superioridad estadística en la principal medida de eficacia en comparación con el spray nasal placebo más un AD oral recién iniciado (ver Tabla 8).

Tabla 8: Resultados primarios de eficacia para el cambio vs basal en la puntuación total de MADRS la semana 4 en pacientes con TRD en el estudio 1 (MMRM).

Grupo de tratamiento	Número de pacientes	Puntuación basal promedio (DS)	Cambio LS promedio (ES) Desde el inicio al final de la semana 4	Diferencia LS promedio (CI 95%) *
SPRAVATO® (56 mg u 84 mg) + AD Oral †	114	37,0 (5,7)	-19,8 (1,3)	-4,0 (-7,3; -0,6)
Spray nasal placebo + AD Oral	109	37,3 (5,7)	-15,8 (1,3)	-

MMRM = modelo mixto para medidas repetidas; DS = desviación estándar; ES = error estándar; LS media = media de los mínimos al cuadrado; CI = intervalo de confianza; AD = antidepresivo.

*Diferencia (SPRAVATO® + AD Oral menos spray nasal Placebo + AD Oral) en cambio de la media de los mínimos al cuadrado desde el inicio

† SPRAVATO® + AD Oral fue significativamente superior al spray nasal placebo + AD oral.

Curso de tiempo de la respuesta al tratamiento

En la Figura 4 se muestra el curso cronológico de la respuesta de la principal medida de eficacia (MADRS) en el Estudio 1. La mayor parte de las diferencias de tratamiento con SPRAVATO® en comparación con el placebo se observó a las 24 horas. Entre las 24 horas y el Día 28, tanto el grupo tratado con SPRAVATO® como los que recibieron placebo mejoraron continuamente, por lo general, la diferencia entre los grupos persistió, pero no se observaron incrementos con el tiempo hasta el Día 28. Al Día 28, el 67% de los pacientes aleatorizados a SPRAVATO® recibían 84 mg dos veces a la semana.

Specialist: CPB

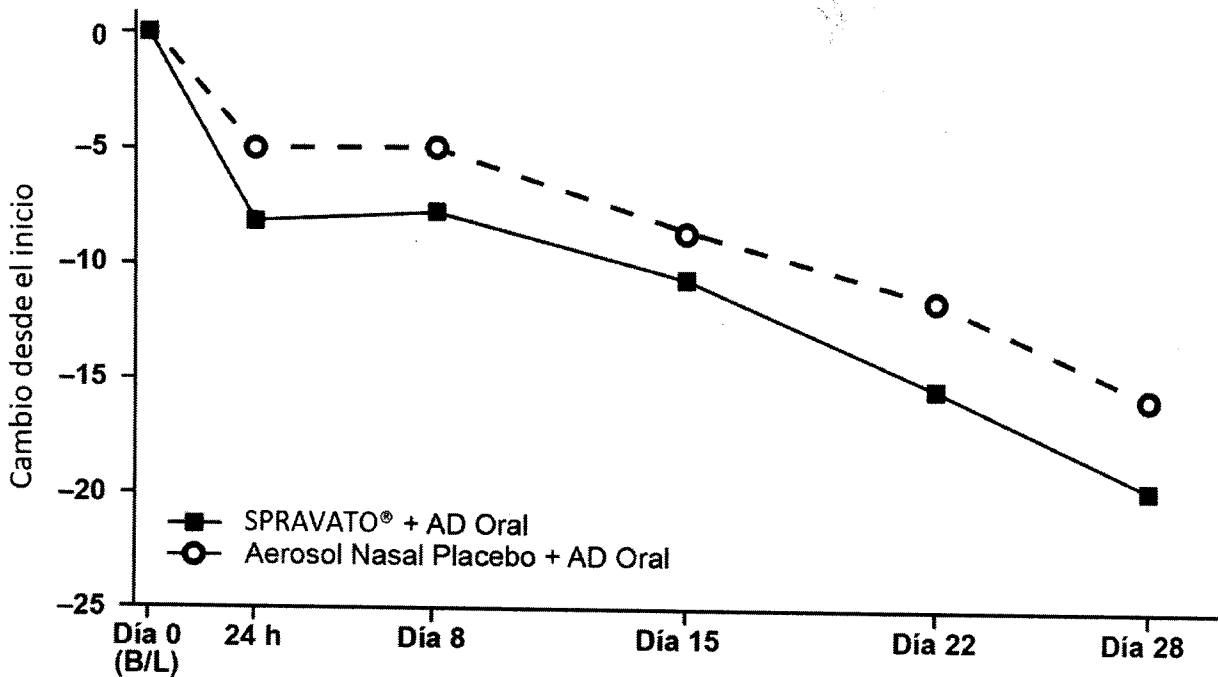
MAF revision: GK

HA approval date:

QC: BDM

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Figura 4: Cambio de la media de mínimos cuadrados desde el inicio en la puntuación total de MADRS a lo largo del tiempo en pacientes con TRD en el estudio 1* (grupo de análisis completo) – Análisis MMRM



* Nota: En este estudio de dosis flexible, la dosificación fue individualizada en base a la eficacia y tolerancia. Pocos sujetos (< 10%) tuvieron reducción de la dosificación de SPRAVATO® de 84 mg a 56 mg dos veces a la semana.

Depresión resistente al tratamiento – Estudio a largo plazo

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

La remisión estable fue definida como una puntuación total de MADRS ≤ 12 durante al menos 3 de las últimas 4 semanas. La respuesta estable se definió como una reducción en la puntuación total de MADRS $\geq 50\%$ por las últimas 2 semanas de optimización y no en remisión. Después de por lo menos 16 semanas de tratamiento con SPRAVATO® y un AD oral, los remitentes estables y los respondedores estables fueron aleatorizados por separado a la continuación del tratamiento intranasal con SPRAVATO® o para su cambio al spray nasal placebo, en ambos casos continuando su AD oral. La variable principal del estudio fue el tiempo hasta la recidiva en el grupo con remisión estable. La recidiva fue definida como una puntuación total de MADRS ≥ 22 por 2 semanas consecutivas u hospitalización por deterioro de la depresión o por cualquier otro evento clínicamente relevante indicador de recidiva.

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

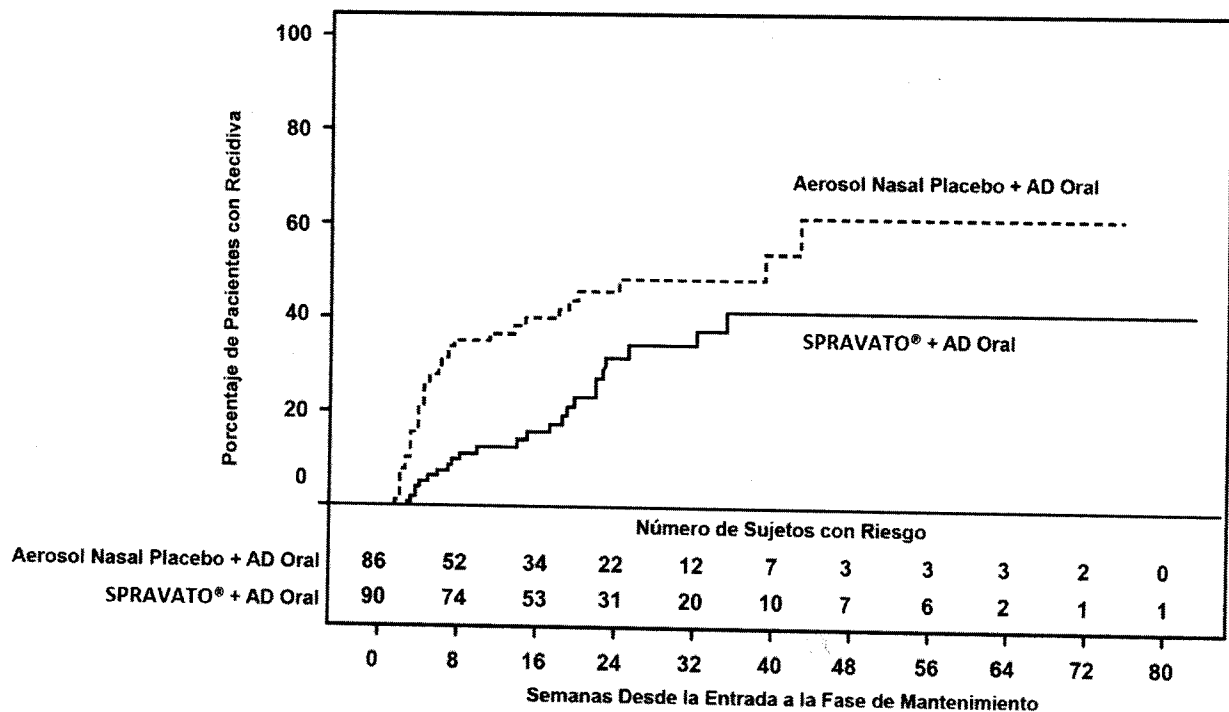
HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

La demografía y las características basales de la enfermedad de los dos grupos fueron similares. Los pacientes tenían una edad mediana de 48 años (rango 19 a 64 años) y 66% fueron mujeres, 90% Caucásicos y 4% de raza negra.

Los pacientes en remisión estable que continuaron el tratamiento con SPRAVATO® más un AD oral experimentaron un tiempo estadísticamente significativo más prolongado hasta la recidiva de los síntomas depresivos en comparación con los pacientes que recibieron el spray nasal placebo más un AD oral (Ver Figura 5).

Figura 5: Tiempo hasta la recidiva de pacientes con TRD en remisión estable en el estudio 2* (grupo de análisis completo)



* Nota: La tasa de riesgo estimada (CI 95%) de SPRAVATO® + AD oral relativo al spray nasal placebo + AD oral en base a los estimados fue 0.49 (CI 95%: 0,29; 0,84). Sin embargo, la tasa de riesgo no fue constante a lo largo del ensayo.

El tiempo hasta la recidiva también se prolongó significativamente en la población con respuesta estable. Estos pacientes experimentaron un tiempo estadísticamente significativo prolongado hasta la recidiva de los síntomas depresivos, en comparación con los pacientes que recibieron el spray nasal placebo más un AD oral (Ver Figura 6).

Specialist: CPB

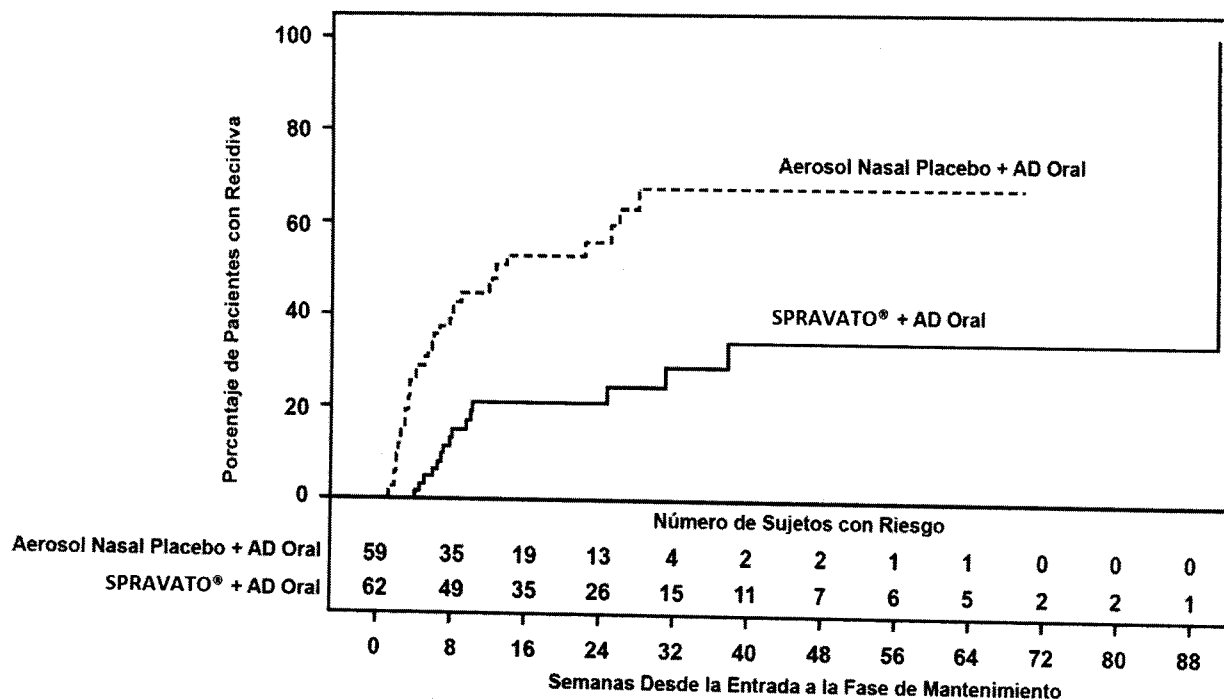
MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

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



* Nota: La tasa de riesgo estimada (CI 95%) de SPRAVATO® + AD oral relativo al spray nasal placebo + AD oral en base al modelo de los riesgos proporcionales de Cox fue 0,30 (CI 95%: 0,16; 0,55).

En el Estudio 2, basado en la sintomatología depresiva, la mayoría de los pacientes con remisión estable (69%) recibieron tratamiento semana de por medio durante la mayor parte del tiempo de la fase de mantenimiento; el 23% de los pacientes con remisión estable recibieron una administración semanal. Entre los pacientes con remisión estable, el 34% recibieron tratamiento semana de por medio y 55% recibieron tratamiento semanal, la mayor parte del tiempo durante la fase de mantenimiento. De los pacientes aleatorizados a SPRAVATO®, el 39% recibieron la dosis de 56 mg y 61% la dosis de 84 mg.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR

Se realizaron dos estudios para evaluar los efectos de SPRAVATO® sobre la capacidad de conducir; un estudio en pacientes adultos con un trastorno depresivo mayor (Estudio 3) y otro en sujetos sanos (Estudio 4). El desempeño en la conducción en carretera fue evaluado a través de la desviación estándar promedio de la posición lateral (SDLP, por sus siglas en inglés), una medición del deterioro en la conducción.

Un estudio ciego simple, controlado con placebo en 25 pacientes adultos con trastorno depresivo mayor evaluó los efectos de una dosis intranasal única de 84 mg de SPRAVATO® sobre la conducción al día siguiente y el efecto de la administración intranasal repetida de 84 mg de SPRAVATO® sobre el desempeño durante la conducción, el mismo día (Estudio 3). En la fase de tratamiento de dosis única, se utilizó una bebida alcohólica como control positivo. La SDLP después de la administración de la dosis

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Producto: SPRAVATO®

Nro de registro:



única de 84 mg de SPRAVATO® spray nasal, fue similar a la obtenida con placebo 18 horas después de la dosis. En la fase de tratamiento de dosis múltiple, la SDLP después de la administración intranasal repetida de 84 mg de SPRAVATO®, fue similar a la obtenida con placebo 6 horas después de la dosis el Día 11, Día 18 y Día 25.

Un estudio aleatorizado, doble ciego, cruzado, controlado con placebo, en 23 sujetos sanos, evaluó los efectos de una dosis única de 84 mg de esketamina en spray nasal sobre la conducción (Estudio 4). Se utilizó mirtazapina (30 mg) como control positivo. El desempeño durante la conducción fue evaluado 8 horas después de la administración de SPRAVATO® o mirtazapina. La SDLP 8 horas después de la administración del spray nasal de SPRAVATO®, fue similar a la obtenida con placebo. Dos sujetos discontinuaron la prueba de manejo después de recibir SPRAVATO®, debido a la incapacidad para conducir, percibida después de experimentar reacciones adversas posteriores a la dosis; un sujeto reportó presión detrás de sus ojos y parestesia de las manos y pies, otro reportó cefalea con sensibilidad a la luz y ansiedad.

PRESENTACIÓN

SPRAVATO® está disponible en las siguientes presentaciones:

- Envase conteniendo 2 dispositivos de spray nasal de 28 mg (dosis total de 56 mg).
- Envase conteniendo 3 dispositivos de spray nasal de 28 mg (dosis total de 84 mg).

Cada dispositivo de 28 mg es empacado individualmente en un blíster sellado.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Almacenamiento

Conservar a temperatura ambiente de 20°C a 25°C. Se permiten oscilaciones entre 15°C y 30°C.

Eliminación

Los dispositivos de spray nasal de SPRAVATO® deben ser manipulados con la seguridad y responsabilidad adecuadas. La eliminación del fármaco no utilizado o residuos se realizará de acuerdo con los requerimientos locales.

INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN AL PACIENTE

Recomiende al paciente que lea el prospecto de información para el paciente.

Sedación y disociación

Informar a los pacientes que SPRAVATO® tiene el potencial de causar sedación, síntomas disociativos, trastornos de la percepción, mareo, vértigo y ansiedad. Advertir a los pacientes que deben ser observados por un médico, hasta que estos efectos se resuelvan (Ver “Advertencias y Precauciones – Sedación” y

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Producto: SPRAVATO®

Nro de registro:



“Advertencias y Precauciones – Disociación”).

Potencial de abuso, uso indebido y dependencia

Advertir a los pacientes que SPRAVATO® es una sustancia controlada, debido a que puede ser utilizada en forma abusiva o causar dependencia (Ver “Advertencias y Precauciones – Abuso y uso indebido” y “Dependencia y abuso del fármaco”).

Pensamientos y comportamientos suicidas

Recomendar a los pacientes y a sus cuidadores prestar atención a la aparición de tendencias suicidas, particularmente durante el tratamiento y al ajustar la dosis (Ver “Advertencias y Precauciones – Pensamientos y comportamiento suicidas en adolescentes y adultos jóvenes”).

Incrementos de la presión arterial

Advertir a los pacientes que SPRAVATO® puede causar elevaciones en la presión arterial. Informar a los pacientes que después de las sesiones de tratamiento, es posible que deban observados por un médico hasta que estos efectos resuelvan (Ver “Advertencias y Precauciones – Aumento de la presión arterial”).

Deterioro de la capacidad de conducir y operar maquinarias

Advertir a los pacientes de que SPRAVATO® puede deteriorar su capacidad de conducir u operar maquinarias. Indicar a los pacientes que no deben realizar actividades potencialmente peligrosas que requieran un estado de alerta mental y coordinación óptima, como conducir un vehículo motorizado o manejar maquinaria, hasta el día siguiente después de un sueño reparador. Advertir a los pacientes que necesitarán a alguien que los lleve a su hogar después de cada sesión de tratamiento (Ver “Advertencias y Precauciones – Deterioro de la capacidad de conducir y operar maquinarias”).

Embarazo

Advertir a las mujeres embarazadas y a las mujeres en edad fértil sobre el riesgo potencial para el feto. Advertir a las pacientes deberán informar a su médico si están embarazadas o intentan quedar embarazadas durante el tratamiento con SPRAVATO® (Ver “Uso en Poblaciones Específicas – Embarazo”).

Lactancia

Advertir a las mujeres que no deben amamantar durante el tratamiento con SPRAVATO® (Ver “Uso en Poblaciones Específicas – Lactancia”).

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaboración y acondicionamiento primario en: Renaissance Lakewood LLC, 1200 Paco Way, Lakewood, NJ 08701, New Jersey, Estados Unidos.

Acondicionamiento secundario en: Janssen Ortho LLC, State Road 933, Km 0.1, Mamey Ward, 00778 Gurabo, Puerto Rico, Estados Unidos / Janssen Cilag Manufacturing LLC, State Road 933 Km 0.1, Mamey Ward, 00778 Gurabo, Puerto Rico, Estados Unidos.

Specialist: CPB

MAF revision: GK

HA approval date:

QC: BDM

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Producto: SPRAVATO®

Nro de registro:



Importado por Janssen Cilag Farmacéutica S.A., Mendoza 1259 - C1428DJG - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

Directora Técnica: Farm. Georgina Rodriguez

“Este medicamento se encuentra bajo un programa médico Plan de Gestión de Riesgos, cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de pacientes”


Centro de Atención al Cliente

Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com

Por teléfono: 0800 122 0238

® Marca Registrada

Fecha de última revisión:



anmat
Specialist: GPB
TSANG Hui Ping
CUIL 27188465507
HA approval date:

MAF revision: GK
QC: BDM
AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Producto: SPRAVATO®

Nro de registro:



SPRAVATO®
ESKETAMINA
Spray nasal
28 mg de Esketamina por dispositivo

Vía nasal

Industria estadounidense

Venta bajo receta oficial (Psicotrópico lista II)

USO PROFESIONAL EXCLUSIVO - PROHIBIDA SU VENTA AL PÚBLICO
Este medicamento debe ser administrado por profesionales médicos en el ámbito institucional

COMPOSICIÓN

Cada dispositivo proporciona dos pulverizaciones, conteniendo un total de 28 mg de esketamina (equivalente a 32,3 mg de clorhidrato de esketamina) en 0,2 ml de una solución acuosa transparente e incolora.

Excipientes: ácido cítrico monohidratado, edetato disódico, hidróxido de sodio, agua para inyectables.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: otros antidepresivos. Código ATC: N06AX27.

INDICACIONES

SPRAVATO® está indicado, en combinación con un antidepresivo oral, para el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento (TRD) en adultos (Ver “Estudios Clínicos – Depresión resistente al tratamiento”).

Limitaciones de Uso: SPRAVATO® no está aprobado como agente anestésico. No se ha establecido la seguridad y efectividad de SPRAVATO® como agente anestésico.

DESCRIPCIÓN

SPRAVATO® contiene clorhidrato de esketamina, un antagonista no competitivo del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA). La esketamina es el S-enantiómero de la ketamina racémica. El nombre químico es Clorhidrato de (S)-2-(o-clorofenil)-2-(metilamino)ciclohexanona. Su fórmula molecular es C₁₃H₁₆ClNO.HCl y su peso molecular es de 274,2.

Specialist: CPB

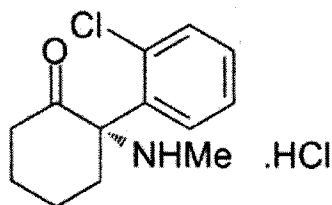
MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

La fórmula estructural es la siguiente:



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

SPRAVATO® spray nasal está destinado para la administración intranasal. El clorhidrato de esketamina está contenido en forma de solución en un vial de vidrio con tapa, ensamblado en un dispositivo spray nasal. Cada dispositivo proporciona dos pulverizaciones, conteniendo un total de 28 mg de esketamina (equivalente a 32,3 mg de clorhidrato de esketamina) en 0,2 ml de una solución acuosa transparente e incolora, con un pH de 4,5.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de Acción

La esketamina, el S-enantiómero de la ketamina racémica, es un antagonista no selectivo, no competitivo del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), un receptor de glutamato ionotrópico. Se desconoce el mecanismo mediante el cual la esketamina ejerce su efecto antidepresivo. El principal metabolito circulante de la esketamina (noresketamina) demostró tener actividad sobre el mismo receptor, con menor afinidad.

Farmacodinamia

Electrofisiología Cardíaca

Se evaluó el efecto de SPRAVATO® (spray nasal de 84 mg y 0,8 mg/kg de esketamina por vía intravenosa infundida durante 40 minutos) en el intervalo QTc en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y con control positivo (moxifloxacina 400 mg), de 4 períodos, cruzado, en 60 sujetos sanos. Se observó un gran incremento en la frecuencia cardíaca (es decir, > 10 lpm) tanto en el grupo de tratamiento intranasal como el tratado con esketamina intravenosa. La totalidad de la evidencia de los datos preclínicos y clínicos, indica la ausencia de una prolongación clínicamente relevante del intervalo QTc a la dosis terapéutica de esketamina.

Farmacocinética

La exposición a la esketamina aumenta con la dosis de 28 mg a 84 mg. El incremento de los valores de C_{max} y AUC fue menor que el proporcional a la dosis entre 28 mg y 56 mg u 84 mg, pero fue casi proporcional a la dosis entre 56 mg y 84 mg. No se observó acumulación de esketamina en plasma después de la administración dos veces por semana.

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Absorción

La biodisponibilidad absoluta promedio es de aproximadamente 48% después de la administración del spray nasal.

El tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima de esketamina es de 20 a 40 minutos siguientes a la última aplicación del spray nasal de una sesión de tratamiento.

La variabilidad intersujeto de la esketamina oscila entre 27% a 66% para la C_{max} y 18% a 45% para el AUC_{∞} . La variabilidad intrasujeto de la esketamina es de aproximadamente 15% para la C_{max} y 10% para la AUC_{∞} .

Distribución

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

La unión a proteínas de esketamina fue aproximadamente de 43% a 45%.

La razón cerebro a plasma de noresketamina es 4 a 6 veces menor que la de esketamina.

Eliminación

Una vez alcanzada la C_{max} luego de la administración intranasal, la disminución de las concentraciones plasmáticas de esketamina fue bifásica, con una disminución rápida durante las primeras 2 a 4 horas y una vida media ($t_{1/2}$) terminal que fue entre 7 a 12 horas. La depuración promedio de esketamina después de la administración intravenosa es de 89 l/hora aproximadamente. La eliminación del metabolito principal, noresketamina, del plasma, es menor que la observada con esketamina. La disminución de las concentraciones plasmáticas de noresketamina es bifásica, con una declinación rápida durante las primeras 4 horas y una $t_{1/2}$ terminal promedio de aproximadamente 8 horas.

Metabolismo

La esketamina es metabolizada principalmente al metabolito noresketamina a través de las enzimas citocromo P450 (CYP) CYP2B6 y CYP3A4, y en menor medida por CYP2C9 y CYP2C19. La noresketamina es metabolizada a través de mecanismos dependientes de CYP y algunos metabolitos subsiguientes son sometidos a glucuronidación.

Excreción

Menos del 1% de la dosis de esketamina nasal se excreta como droga inalterada en la orina. Después de la administración intravenosa u oral, los metabolitos derivados de la esketamina fueron recuperados principalmente en la orina ($\geq 78\%$ de la dosis radiomarcada) y en menor grado en las heces ($\leq 2\%$ de la dosis radiomarcada).

Poblaciones Específicas

En la figura 1 se resumen las exposiciones a esketamina en poblaciones específicas. No se observaron diferencias significativas en la farmacocinética de SPRAVATO® spray nasal según el sexo y el peso corporal total (> 39 a 170 kg) según un análisis de farmacocinética (PK, por sus siglas en inglés) poblacional. No hay experiencia clínica con SPRAVATO® spray nasal en pacientes con diálisis renal o insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C).

Specialist: CPB

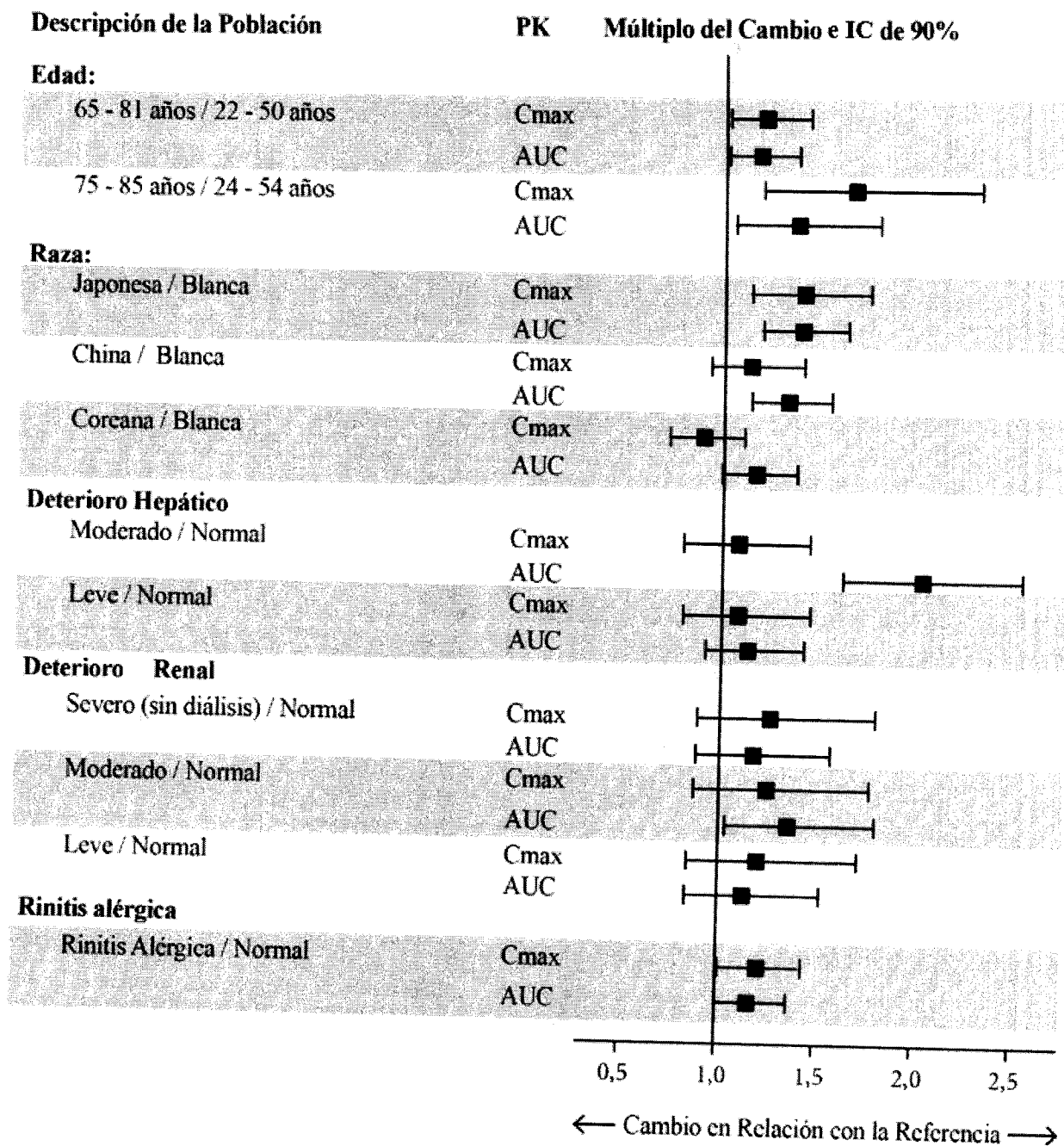
MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Figura 1: Efecto de las poblaciones específicas sobre la farmacocinética de esketamina



Estudios de interacción medicamentosa

En la figura 2 se resumen los efectos de otras drogas sobre las exposiciones a la esketamina administrada por vía intranasal. En la figura 3 se resume el efecto de SPRAVATO® sobre las exposiciones a otras drogas. Según estos resultados ninguna de las interacciones medicamentosas es clínicamente significativa.

Specialist: CPB

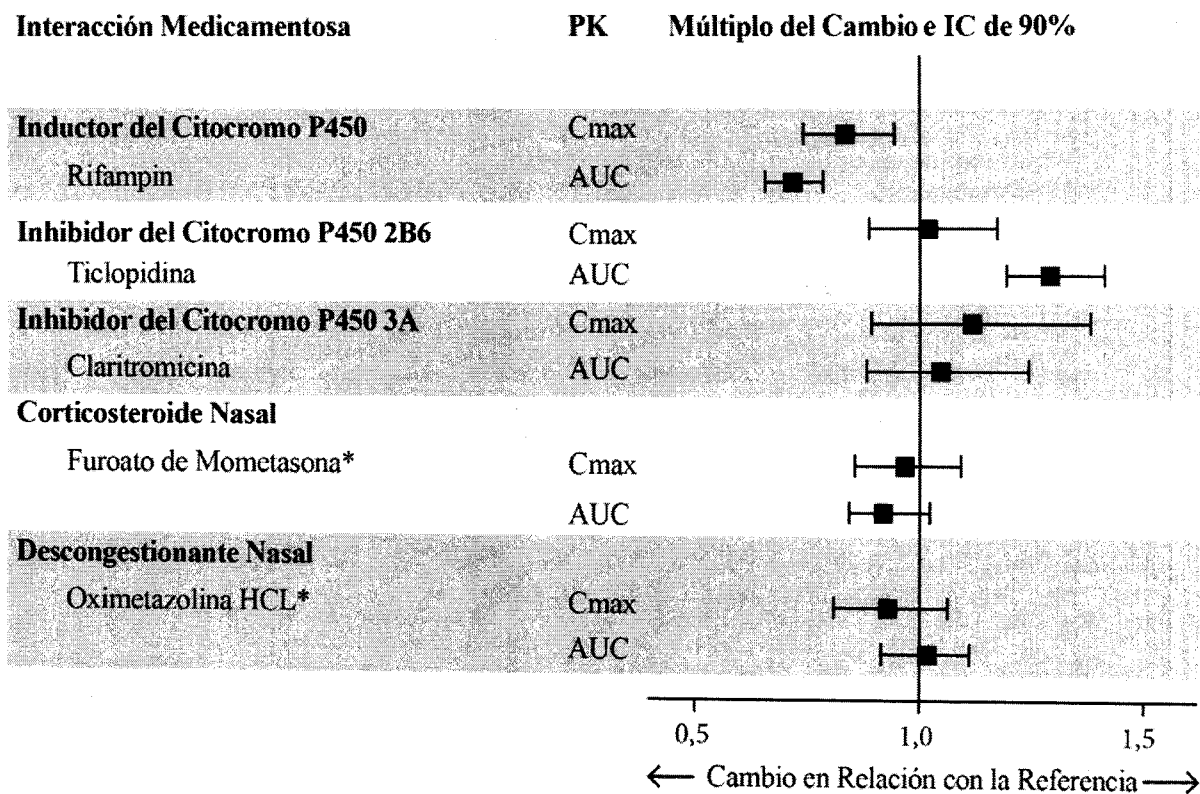
MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

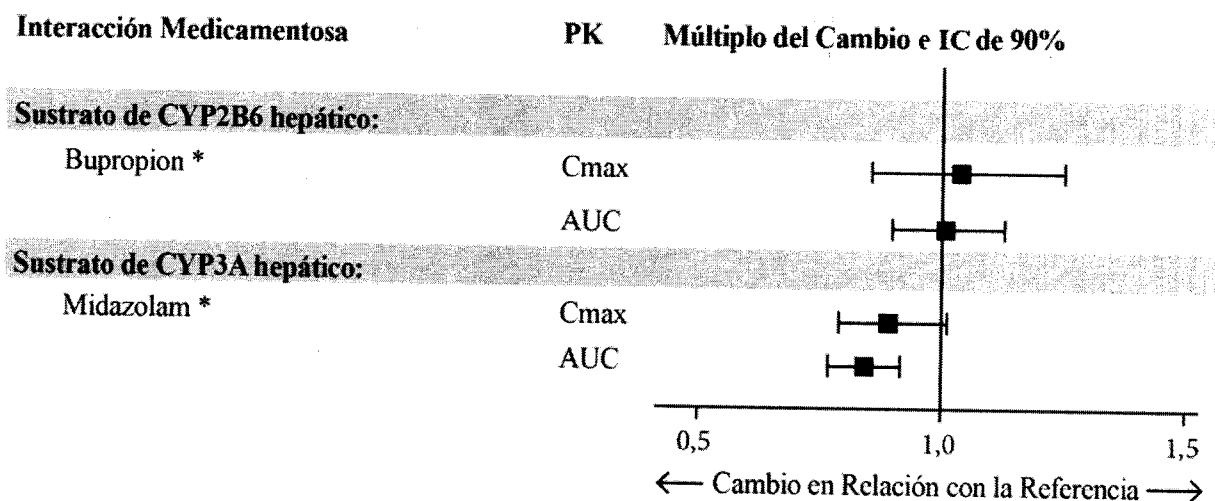
AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Figura 2. Efecto de los fármacos coadministrados sobre la farmacocinética de esketamina



*Administrado 1 hora antes de la esketamina intranasal.

Figura 3: Efecto de la esketamina sobre la farmacocinética de fármacos coadministrados



*Se evaluó el potencial de inducción del citocromo P450 por la esketamina. La esketamina intranasal (84 mg) fue administrada dos veces a la semana durante 2 semanas. Se administró bupropión o midazolam en condiciones basales y 24 horas después

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Producto: SPRAVATO®
Nro de registro:



de la última dosis de esketamina.

Estudios In Vitro

Sistemas Enzimáticos: La esketamina tiene efectos inductores moderados sobre CYP2B6 y CYP3A4 en hepatocitos humanos. La esketamina y sus principales metabolitos no inducen a CYP1A2. La esketamina y sus principales metabolitos circulantes no mostraron efectos inhibidores potenciales contra las CYPs y las UGTs, excepto por una inhibición reversible débil de la noresketamina sobre CYP3A4.

Sistemas Transportadores: La esketamina no es un sustrato de los transportadores glicoproteína-P (P-gp; proteína 1 de resistencia a múltiples fármacos), proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP), o del transportador aniónico orgánico (OATP) 1B1, u OATP1B3. La esketamina y sus principales metabolitos circulantes no inhiben a estos transportadores o al transportador 1 extrusor de múltiples fármacos y toxinas (MATE1) y MATE-2K o al transportador 2 de cationes orgánicos (OCT2), OAT1 u OAT3.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Consideraciones importantes previas al comienzo y durante la terapia

SPRAVATO® debe ser administrado bajo la supervisión directa de un médico. Una sesión de tratamiento consiste en la administración intranasal de SPRAVATO® y en la observación posterior a la administración bajo supervisión.

Evaluación de la presión arterial antes y después del tratamiento

- Evaluar la presión arterial antes de administrar SPRAVATO® (Ver “Advertencias y Precauciones – Aumento de la presión arterial”).
- Si la presión arterial basal es elevada (por ejemplo, sistólica >140 mmHg, diastólica > 90 mmHg), considerar los riesgos de los incrementos a corto plazo de la presión arterial y el beneficio del tratamiento con SPRAVATO® en pacientes con TRD (Ver “Advertencias y Precauciones – Aumento de la presión arterial”). No administrar SPRAVATO® si el aumento de la presión arterial o la presión intracraneal representan un riesgo serio (Ver “Contraindicaciones”).
- Evaluar la presión arterial aproximadamente a los 40 minutos posteriores a la administración de SPRAVATO® (tiempo que se corresponde con el C_{max}) y luego según se requiera clínicamente.
- Si la presión arterial esta disminuyendo y el paciente parece estar clínicamente estable durante al menos dos horas, el paciente puede retirarse al final del período de monitoreo posterior a la dosis; de lo contrario, continúe el monitoreo (Ver “Advertencias y Precauciones – Aumento de la presión arterial”).

Recomendaciones sobre el consumo de alimentos y líquidos antes de la administración

Debido a que algunos pacientes pueden presentar náuseas y vómitos luego de la administración de SPRAVATO® (Ver “Reacciones Adversas – Experiencia de los ensayos clínicos”), advertir a los

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Producto: SPRAVATO®

Nro de registro:



pacientes que eviten ingerir alimentos durante al menos 2 horas antes de la administración y evitar tomar líquidos por lo menos 30 minutos antes de la administración.

Corticosteroide intranasal o descongestivo intranasal

En los pacientes que requieren un corticosteroide intranasal o un descongestivo intranasal el día de la dosificación, deben administrar estos fármacos por lo menos 1 hora antes de SPRAVATO® (Ver “Propiedades farmacológicas – Farmacocinética”).

Dosis Recomendada

Administrar SPRAVATO® junto con un antidepresivo oral (AD).

La posología recomendada para SPRAVATO® se muestra en la Tabla 1. Los ajustes de dosificación deben hacerse en función a la eficacia y tolerabilidad. La evidencia del beneficio terapéutico debe ser evaluada al final de la fase de inducción para determinar la necesidad de continuar el tratamiento.

Tabla 1: Dosificación Recomendada de SPRAVATO®

Fase de Inducción	Semanas 1 a 4:	Adultos
	Administrar dos veces por semana	Dosis inicial el Día 1: 56 mg Dosis subsiguientes: 56 mg u 84 mg
Fase de Mantenimiento	Semanas 5 a 8:	
	Administrar una vez a la semana	56 mg u 84 mg
	Semana 9 y posteriores:	
	Administrar cada 2 semanas o una vez a la semana*	56 mg u 84 mg

*La frecuencia de dosificación debe ser individualizada a la dosificación menos frecuente, para mantener la remisión/respuesta.

Instrucciones de administración

SPRAVATO® es sólo para uso intranasal. El dispositivo spray nasal suministra un total de 28 mg de esketamina. Para prevenir la pérdida de medicación, no accione el dispositivo antes de su uso. Utilice 2 dispositivos (para una dosis de 56 mg) o 3 dispositivos (para una dosis de 84 mg), con un período de descanso de 5 minutos entre el uso de cada dispositivo. Siga estas instrucciones de administración y lea las “Instrucciones de uso” antes de la administración:

Specialist: CPB

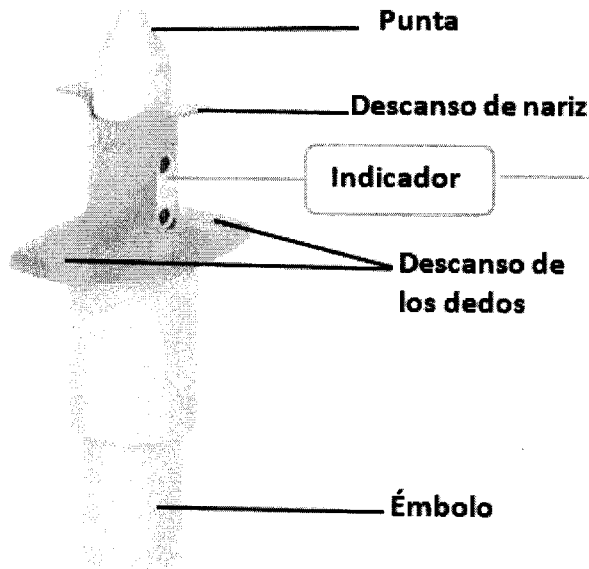
HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Dispositivo Spray Nasal



Cada dispositivo proporciona dos pulverizaciones conteniendo un total de 28 mg de esketamina.

Indicador

Un dispositivo proporciona 2 pulverizaciones.
(1 pulverización para cada orificio nasal)

2 puntos verdes (0 mg liberados)



Dispositivo completo

1 punto verde



Una pulverización liberada

Sin puntos verdes (28 mg liberados)



Dispositivo vacío

Specialist: CPB

HA approval date:

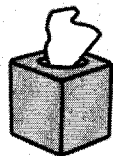
MAF revision: GK

QC: BDM

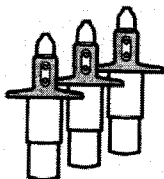
AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Paso 1 Prepararse

Solamente antes del primer dispositivo:



Instruir al paciente de sonarse la nariz **solamente antes del primer dispositivo.**



Confirmar el número de dispositivos requeridos.

28 mg = 1 dispositivo

56 mg = 2 dispositivos

84 mg = 3 dispositivos

Specialist: CPB

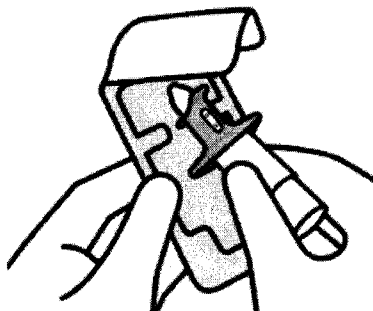
HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

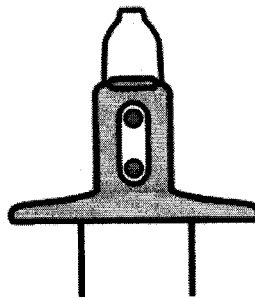
AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Paso 2 Preparar el dispositivo



Profesional de la salud:

Verificar la fecha de vencimiento ('EXP').
Si está vencido, conseguir un nuevo dispositivo.
Abrir el blister y sacar el dispositivo.

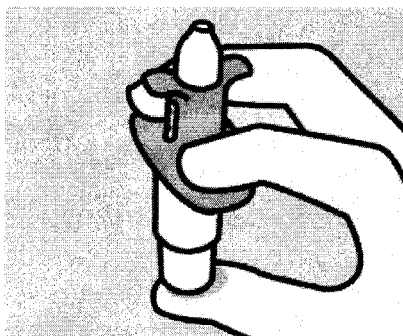


Profesional de la salud:

No probar el dispositivo.
Esto resultará en una pérdida del medicamento.

Verificar que el indicador muestre **2 puntos verdes**. Si no los muestra, elimine el dispositivo y consiga uno nuevo.
Entregue el dispositivo al paciente.

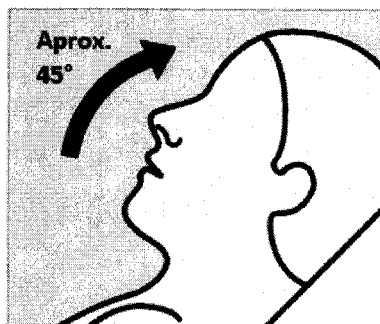
Paso 3 Preparar al paciente



El paciente debe:

Sostener el dispositivo como se muestra, con el pulgar sosteniendo suavemente el émbolo.

No presionar el émbolo.



El paciente debe:

Reclinar la cabeza a aproximadamente **45 grados** durante la administración para mantener la medicación dentro de la nariz.

Specialist: CPB

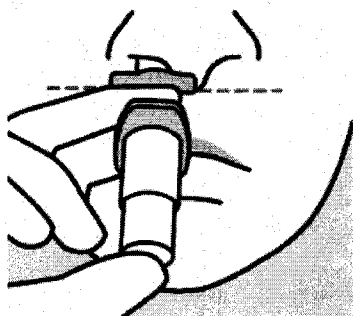
HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

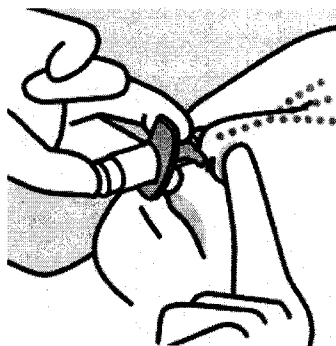
AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Paso 4 El paciente administra una vez en cada orificio nasal



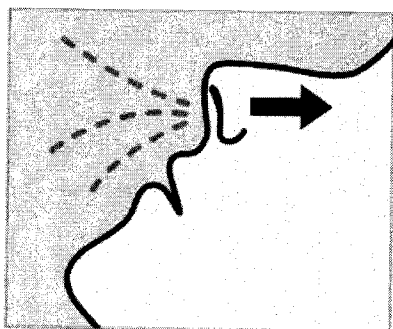
El paciente debe:

Insertar la punta derecha en el primer **orificio nasal**.
El descanso de la nariz debe tocar **la piel entre ambos orificios nasales**.



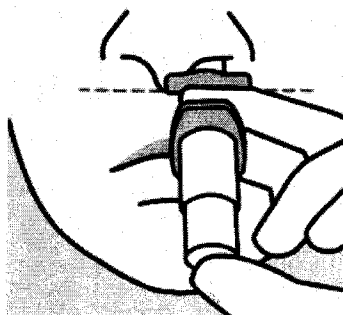
El paciente debe:

Cerrar el orificio nasal opuesto.
Respirar a través de la nariz mientras que aprieta el émbolo completamente hasta que frene.



El paciente debe:

Inhalar suavemente luego de la administración para mantener la medicación dentro de la nariz.



El paciente debe:

Cambiar de mano para insertar la punta en el **segundo orificio nasal**.
Repetir el paso 4 para administrar el segundo spray.

Specialist: CPB

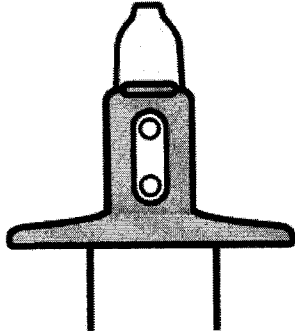
HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

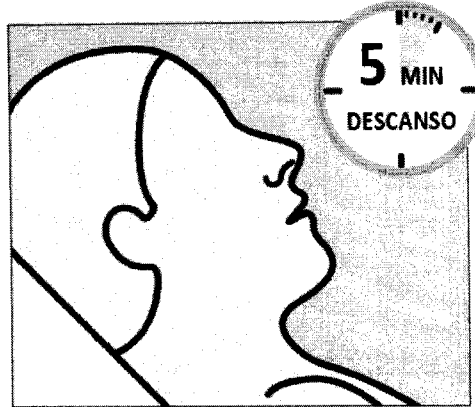
Paso 5 Confirmar la administración y descansar



Profesional de la salud:

Tomar el dispositivo del paciente.

Verificar que el indicador no muestre puntos verdes. Si ve algún punto verde, haga que el paciente vuelva a administrar en el segundo orificio nasal. Verificar nuevamente el indicador para confirmar que el dispositivo está vacío.



El paciente debe:

Descansar en una posición cómoda (preferentemente, semireclinado) por **5 minutos luego de cada dispositivo.**

Si gotea líquido, tocar la nariz con un pañuelo.



No sonarse la nariz.

Specialist: CPB

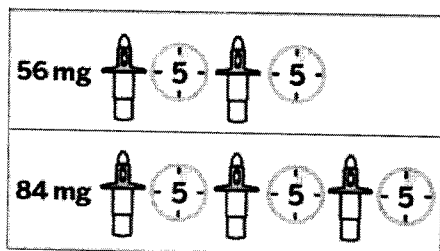
MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Siguiente dispositivo



Profesional de la salud:

Repetir los pasos 2-5 para el siguiente dispositivo.

IMPORTANTE: Asegurarse que el paciente **espere 5 minutos luego de cada dispositivo** para permitir la absorción del medicamento.

Eliminación

Elimine el (los) dispositivo(s) usado(s) según los requerimientos locales.

Observación Posterior a la Administración

Durante y después de la administración de SPRAVATO® en cada sesión de tratamiento, observar al paciente durante por lo menos 2 horas, hasta que sea seguro que el paciente se retire (Ver “Advertencias y Precauciones – Sedación”, “Advertencias y Precauciones – Disociación”, “Advertencias y Precauciones – Aumento de la presión arterial” y “Advertencias y Precauciones – Deterioro de la Capacidad de Conducir u Operar Maquinaria”). Antes de la administración de SPRAVATO®, indicar a los pacientes que no deben realizar actividades potencialmente peligrosas, como conducir un vehículo motorizado u operar maquinarias hasta el día siguiente, después de un sueño reparador.

Sesión(es) de Tratamiento Omitida(s)

Si un paciente omite sesiones de tratamiento y si empeoran los síntomas de depresión, de acuerdo con el criterio clínico, considere volver al esquema posológico anterior del paciente (es decir, cada dos semanas a una vez por semana, semanalmente a dos veces por semana; ver Tabla 1).

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

CONTRAINDICACIONES

SPRAVATO® está contraindicado en pacientes con:

- Aneurisma vascular (incluyendo la aorta torácica y abdominal, y vasos arteriales periféricos e intracraneales) o malformación arteriovenosa (Ver “Advertencias y Precauciones – Aumento de la presión arterial”)
- Antecedentes de hemorragia intracerebral (Ver “Advertencias y Precauciones - Aumento de la presión arterial”)
- Hipersensibilidad a la esketamina, ketamina, o a cualquiera de sus excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

ADVERTENCIA: SEDACIÓN, DISOCIACIÓN, ABUSO Y USO INDEBIDO, Y PENSAMIENTOS Y COMPORTAMIENTOS SUICIDAS

Sedación

- Los pacientes tienen riesgo de sedación luego de la administración de SPRAVATO® (Ver “Advertencias y precauciones – Sedación”).

Disociación

- Los pacientes tienen riesgo de cambios disociativos o de percepción luego de la administración de SPRAVATO® (Ver “Advertencias y precauciones – Disociación”).

Debido al riesgo de sedación y disociación, los pacientes deben ser monitoreados durante al menos 2 horas en cada sesión de tratamiento, seguido de una evaluación para determinar cuando el paciente está considerado clínicamente estable y está listo para irse del centro de salud (Ver “Advertencias y precauciones – Sedación” y “Advertencias y precauciones – Disociación”).

Abuso y uso indebido

- SPRAVATO® tiene el potencial de ser usado como sustancia de abuso y usado indebidamente. Considerar los riesgos y beneficios de prescribir SPRAVATO® antes de usarlo en pacientes con mayor riesgo de abuso. Monitorear a los pacientes por signos y síntomas de abuso y uso indebido (Ver “Advertencias y precauciones – Abuso y uso indebido”).

Pensamientos y comportamientos suicidas

Los antidepresivos aumentaron el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes pediátricos y adultos jóvenes en los estudios a corto plazo. Monitorear de cerca a todos los pacientes tratados con antidepresivos por empeoramiento clínico, y por pensamientos y comportamientos suicidas emergentes. SPRAVATO® no está aprobado para pacientes

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

pediátricos (Ver “Advertencias y precauciones – Pensamientos y comportamientos suicidas”).

Sedación

En los ensayos clínicos, 49% a 61% de los pacientes tratados con SPRAVATO® desarrollaron sedación, según la Escala Modificada de Alerta/Sedación evaluada por el Observador (MOAA/s, por sus siglas en inglés) (Ver “Reacciones Adversas – Experiencia de los ensayos clínicos”), y 0,3% de los pacientes tratados con SPRAVATO® experimentaron pérdida de la conciencia (puntuación de MOAA/s de 0).

Debido a la posibilidad de una sedación retardada o prolongada, los pacientes deben ser monitoreados por un médico durante por lo menos 2 horas en cada sesión de tratamiento, seguido de una evaluación para determinar si el paciente es considerado clínicamente estable y listo para retirarse del centro de salud (Ver “Posología y forma de administración – Observación posterior a la administración”).

Monitoree cuidadosamente la sedación con el uso concomitante de SPRAVATO® y depresores del SNC (Ver “Interacciones Medicamentosas – Depresores del sistema nervioso central”).

Disociación

Los efectos psicológicos más frecuentes de SPRAVATO® fueron cambios disociativos o perceptivos (incluyendo distorsión del tiempo, del espacio y ilusiones), desrealización y despersonalización (61% a 75% de los pacientes tratados con SPRAVATO® desarrollaron cambios disociativos o perceptivos, según la Escala de Síntomas Disociativos Evaluados por el Médico) (Ver “Reacciones Adversas – Experiencia de los ensayos clínicos”). Debido a su potencial de inducir efectos disociativos, evalúe cuidadosamente a los pacientes con psicosis antes de la administración de SPRAVATO®; el tratamiento debe ser iniciado sólo si el beneficio supera el riesgo.

Debido al riesgo de disociación, los pacientes deben ser monitoreados por un médico durante por lo menos 2 horas en cada sesión de tratamiento, seguido de una evaluación para determinar si el paciente es considerado clínicamente estable y listo para retirarse del centro de salud (Ver “Posología y forma de administración – Observación posterior a la administración”).

Abuso y uso indebido

SPRAVATO® contiene esketamina, una sustancia controlada, y puede estar sujeta al uso abusivo y recreativo. Evaluar el riesgo de uso abusivo o indebido en cada paciente antes de prescribir SPRAVATO® y monitorear a todos los pacientes que estén recibiendo SPRAVATO® por el desarrollo de estos comportamientos o trastornos, incluyendo el comportamiento de búsqueda del fármaco, durante la terapia. Contacte a las autoridades locales para obtener información sobre cómo prevenir y detectar el uso abusivo o indebido de SPRAVATO®. Los individuos con antecedentes de dependencia o abuso de drogas están expuestos a un riesgo mayor; en consecuencia, considerar cuidadosamente, previo al tratamiento, su uso en individuos con historia de trastornos por uso de drogas y monitorear los signos de abuso o dependencia. (Ver “Dependencia y abuso del fármaco”).

Specialist: CPB

MAF revision: GK

HA approval date:

QC: BDM

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Pensamientos y comportamientos suicidas en adolescentes y adultos jóvenes

En el análisis agrupado de ensayos controlados con placebo, de drogas antidepresivas (Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, ISRS, y otras clases de antidepresivos) que incluyeron aproximadamente 77000 pacientes adultos y 4500 pacientes pediátricos (SPRAVATO® no está aprobado para pacientes pediátricos), la incidencia de pensamientos y conductas suicidas en pacientes de 24 años de edad y menores fue mayor que en los pacientes tratados con placebo. Hubo una variación considerable en el riesgo de pensamientos y conductas suicidas entre las drogas, pero se identificó un incremento del riesgo en pacientes jóvenes con la mayoría de los fármacos estudiados. Hubo diferencias en el riesgo absoluto de pensamientos y conductas suicidas entre las diferentes indicaciones, con una incidencia mayor en pacientes con un trastorno depresivo mayor (MDD, por sus siglas en inglés). Las diferencias entre la droga y el placebo en el número de casos de pensamientos y conductas suicidas cada 1000 pacientes tratados se presentan en la Tabla 2.

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

Rango de Edad (Años)	Diferencias entre el fármaco y el placebo en el número de pacientes con pensamientos o conductas suicidas por 1000 pacientes tratados
	Incrementos en comparación con placebo
<18	14 pacientes adicionales
18-24	5 pacientes adicionales
	Reducciones en comparación con placebo
25-64	1 paciente menos
≥65	6 pacientes menos

* SPRAVATO® no está aprobado para pacientes pediátricos

Se desconoce si el riesgo de pensamientos y conductas suicidas en niños, adolescentes y adultos jóvenes se extiende al uso a largo plazo, es decir, más de cuatro meses. Sin embargo, hay evidencias sustanciales de estudios de mantenimiento controlados con placebo en adultos con MDD, de que los antidepresivos retrasan la recurrencia de la depresión y que la depresión es, en sí mismo, un factor de riesgo de pensamientos y conductas suicidas.

Monitorear a todos los pacientes tratados con antidepresivos por deterioro clínico y aparición de pensamientos o comportamientos suicidas, particularmente durante los primeros meses de terapia con la droga y cada vez que se cambie la dosificación. Recomendar a los miembros de la familia o a los cuidadores de los pacientes, monitorear los cambios en el comportamiento y alertar al médico. Considerar cambiar el régimen terapéutico, incluyendo la posible discontinuación de SPRAVATO® y/o el antidepresivo oral concomitante, en pacientes cuya depresión es consistentemente peor, o en aquellos que experimenten la aparición de pensamientos o comportamientos suicidas.

Aumento de la presión arterial

SPRAVATO® provoca aumentos en la presión arterial (PA) sistólica y/o diastólica en todas las dosis recomendadas. Las elevaciones de PA alcanzan niveles máximos en aproximadamente 40 minutos

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

siguientes a la administración de SPRAVATO® y persisten por 4 horas aproximadamente (Ver “Reacciones Adversas – Experiencia de los ensayos clínicos”).

Aproximadamente 8% a 17% de los pacientes tratados con SPRAVATO® y 1% a 3% de los pacientes tratados con placebo experimentan un aumento de más de 40 mmHg en la PA sistólica y/o 25 mmHg en la PA diastólica durante las primeras 1,5 horas siguientes a la administración, por lo menos una vez durante las 4 primeras semanas de tratamiento. Es posible que ocurran incrementos importantes de la presión arterial después de cualquier dosis administrada, aun cuando se hayan observado efectos menores sobre la presión arterial con las administraciones previas. SPRAVATO® está contraindicado en pacientes en quienes el incremento de la PA o de la presión intracraneal represente un riesgo serio (por ejemplo, enfermedad vascular aneurismática, malformación arteriovenosa, historia de hemorragia cerebral) (Ver “Contraindicaciones”). Antes de prescribir SPRAVATO®, los pacientes con otras condiciones cardiovasculares y cerebrovasculares deben ser evaluados cuidadosamente para determinar si los beneficios potenciales de SPRAVATO® superan sus riesgos.

Evalúe la PA antes de la administración de SPRAVATO®. En pacientes cuya PA es elevada antes de la administración de SPRAVATO® (como guía general: >140/90 mmHg) la decisión de retrasar la terapia con SPRAVATO® debe tomar en cuenta el balance entre el beneficio y el riesgo en cada paciente.

La PA debe ser monitoreada durante por lo menos 2 horas siguientes a la administración de SPRAVATO® (Ver “Posología y forma de administración – Consideraciones importantes previas al comienzo y durante la terapia” y “Posología y forma de administración – Observación posterior a la administración”). Medir la presión arterial aproximadamente a los 40 minutos siguientes a la dosis y luego de acuerdo con el criterio clínico, hasta que los valores bajen. Si la PA continúa elevada, solicitar lo más pronto posible asistencia de médicos experimentados en el manejo de la PA. Referir inmediatamente a cuidados de emergencia a los pacientes que experimenten síntomas de una crisis hipertensiva (por ejemplo, dolor de pecho, disnea) o encefalopatía hipertensiva (por ejemplo, cefalea grave súbita, trastornos visuales, convulsiones, disminución de la conciencia o déficits neurológicos focales).

Monitorear cuidadosamente la presión arterial durante el uso concomitante de SPRAVATO® con psicoestimulantes o inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) (Ver “Interacciones Medicamentosas – Psicoestimulantes” e “Interacciones Medicamentosas – Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)”).

En los pacientes con historia de encefalopatía hipertensiva, se requiere un monitoreo más intensivo, que incluya evaluaciones más frecuentes de la presión arterial y de los síntomas, debido a que estos pacientes están expuestos a un riesgo mayor de desarrollar encefalopatía, aún con incrementos pequeños de la presión arterial.

Deterioro cognitivo

Deterioro cognitivo a corto plazo

En un estudio realizado en voluntarios sanos, una dosis única de SPRAVATO® causó una disminución en el desempeño cognitivo 40 minutos después de la dosis. En comparación con los sujetos tratados con placebo, los sujetos tratados con SPRAVATO® requirieron un esfuerzo mayor para completar pruebas

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Producto: SPRAVATO®
Nro de registro:



cognitivas 40 minutos después a la dosis. El desempeño cognitivo y el esfuerzo mental fueron comparables entre SPRAVATO® y el placebo, 2 horas después de la dosis. La somnolencia fue comparable 4 horas después de la dosis.

Deterioro cognitivo a largo plazo

Se ha reportado deterioro cognitivo y de la memoria a largo plazo con el abuso o uso indebido repetido de ketamina. No se han observado efectos adversos del spray nasal de SPRAVATO® sobre la función cognitiva en un estudio de seguridad abierto de un año; sin embargo, no se han evaluado los efectos cognitivos a largo plazo de SPRAVATO® después de un año.

Deterioro de la capacidad de conducir u operar maquinaria

Se realizaron dos estudios controlados con placebo para evaluar los efectos de SPRAVATO® sobre la capacidad de conducir (Ver “Estudios Clínicos – Efectos sobre la capacidad de conducir”). Los efectos de 84 mg de SPRAVATO® fueron comparables a los del placebo a las 6 y 18 horas posteriores a la dosis. Sin embargo, dos sujetos tratados con SPRAVATO® en uno de los estudios discontinuaron la prueba de manejo a las 8 horas siguientes a la dosis, debido a reacciones adversas relacionadas con SPRAVATO®.

Antes de la administración de SPRAVATO® advierta a los pacientes que no deben realizar actividades potencialmente peligrosas que requieran un estado idóneo de alerta mental y coordinación motora, como conducir un vehículo motorizado u operar maquinaria, hasta el día siguiente después de un sueño reparador. Los pacientes deberán organizar el traslado a su hogar después del tratamiento con SPRAVATO®.

Cistitis ulcerosa o intersticial

Se han reportado casos de cistitis ulcerativa o intersticial en sujetos, después del uso a largo plazo no aprobado o uso indebido/abuso de ketamina. En los estudios clínicos con el spray nasal de SPRAVATO®, se reportó una tasa mayor de síntomas del tracto urinario inferior (poliaquiuria, disuria, urgencia urinaria, nocturia y cistitis) en los pacientes tratados con SPRAVATO®, en comparación con los pacientes tratados con placebo (Ver “Reacciones Adversas”). No se observaron casos de cistitis intersticial relacionada con la esketamina en ninguno de los estudios que incluyeron el tratamiento hasta por un año.

Monitorear los síntomas del tracto urinario y de la vejiga durante el tratamiento con SPRAVATO® y refiera a un médico apropiado, si está clínicamente indicado.

Toxicidad embriofetal

En base a los hallazgos publicados de animales gestantes tratados con ketamina, la mezcla racémica de arketamina y esketamina, SPRAVATO® puede causar daño fetal al ser administrado a mujeres embarazadas. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para un infante expuesto a SPRAVATO® *in utero*. Recomiende a las mujeres fértiles considerar la planificación y prevención del embarazo (Ver “Uso en Poblaciones Específicas – Embarazo” y “Uso en Poblaciones Específicas – Mujeres y hombres en edad fértil”).

Specialist: CPB

MAF revision: GK

HA approval date:

QC: BDM

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Producto: SPRAVATO®

Nro de registro:



REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se discuten con mayor detalle en otras secciones de la información sobre el producto:

- Sedación (Ver “Advertencias y Precauciones – Sedación”)
- Disociación (Ver “Advertencias y Precauciones – Disociación”)
- Aumento de la Presión Arterial (Ver “Advertencias y Precauciones – Aumento de la presión arterial”)
- Deterioro cognitivo (Ver “Advertencias y Precauciones – Deterioro cognitivo”)
- Deterioro de la capacidad de conducir y operar maquinaria (Ver “Advertencias y Precauciones – Deterioro de la capacidad de conducir u operar maquinaria”)
- Cistitis ulcerativa o intersticial (Ver “Advertencias y Precauciones – Cistitis ulcerativa o intersticial”)
- Toxicidad embriofetal (Ver “Advertencias y precauciones – Toxicidad embriofetal”)

Experiencia de los Ensayos Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos son realizados en condiciones que varían ampliamente, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden ser comparadas directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otros fármacos, y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

Exposición de los Pacientes

Se evaluó la seguridad de SPRAVATO® en 1709 pacientes con diagnóstico de depresión resistente al tratamiento (TRD) (Ver “Estudios Clínicos – Depresión resistente al tratamiento” y “Estudios clínicos - Depresión resistente al tratamiento – Estudios a largo plazo”) de cinco estudios Fase 3 (3 estudios a corto plazo y 2 a largo plazo) y de un estudio Fase 2 de rango de dosis. De todos los pacientes tratados con SPRAVATO® en los estudios Fase 3 finalizados, 479 (30%) recibieron por lo menos 6 meses de tratamiento y 178 (11%) recibieron por lo menos 12 meses de tratamiento.

Reacciones adversas que llevaron a la discontinuación del tratamiento

En los estudios a corto plazo en adultos < 65 años de edad (Estudio 1 agrupado con otro estudio de 4 semanas), la proporción de pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a una reacción adversa fue de 4,6% en los pacientes que recibieron SPRAVATO® más un AD oral, en comparación con 1,4% de los pacientes que recibieron el spray nasal placebo más un AD oral. En los adultos ≥ 65 años de edad, las proporciones fueron de 5,6% y 3,1% respectivamente. En el Estudio 2, un estudio de mantenimiento a largo plazo, las tasas de discontinuación a consecuencia de una reacción adversa fueron similares en los pacientes que recibieron SPRAVATO® más un AD oral y los pacientes que recibieron spray nasal placebo más un AD oral en la fase de mantenimiento, fueron de 2,6% y 2,1% respectivamente. En todos los estudios Fase 3, las reacciones adversas que llevaron a la discontinuación de SPRAVATO® en más de 2 pacientes, fueron (en orden de frecuencia): ansiedad (1,2%), depresión (0,9%), presión arterial aumentada (0,6%), mareo (0,6%), ideación suicida (0,5%), disociación (0,4%), náusea (0,4%), vómito (0,4%), cefalea (0,3%), debilidad muscular (0,3%), vértigo (0,2%), hipertensión (0,2%), ataque de pánico (0,2%) y sedación (0,2%).

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Reacciones Adversas Más Comunes

Las reacciones adversas más comunes observadas en los pacientes con TRD tratados con SPRAVATO® más un AD oral (incidencia $\geq 5\%$ y por lo menos dos veces mayor que con el spray nasal placebo más un AD oral) fueron disociación, mareo, náusea, sedación, vértigo, hipoestesia, ansiedad, letargia, presión arterial aumentada, vómitos y sensación de ebriedad. La Tabla 3 muestra la incidencia de reacciones adversas que ocurrieron en los pacientes con TRD tratados con SPRAVATO® más un AD oral a cualquier dosis, y mayor que en los pacientes tratados con el spray nasal placebo más un AD oral.

Tabla 3: Reacciones adversas ocurridas en $\geq 2\%$ de los pacientes con TRD tratados con SPRAVATO® + AD oral a cualquier dosis y con una tasa mayor que la observada en pacientes tratados con spray nasal placebo + AD oral.

	SPRAVATO® + AD Oral (N=346)	Placebo + AD Oral (N=222)
Trastornos cardíacos		
Taquicardia*	6 (2%)	1 (0,5%)
Trastornos del oído y del laberinto		
Vértigo*	78 (23%)	6 (3%)
Trastornos gastrointestinales		
Constipación	11 (3%)	3 (1%)
Diarrea	23 (7%)	13 (6%)
Boca seca	19 (5%)	7 (3%)
Náusea	98 (28%)	19 (9%)
Vómitos	32 (9%)	4 (2%)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
Sensación anormal	12 (3%)	0 (0%)
Sensación de ebriedad	19 (5%)	1 (0,5%)
Investigaciones		
Incremento de la presión arterial*	36 (10%)	6 (3%)
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos*	101 (29%)	17 (8%)
Disartria*	15 (4%)	0 (0%)
Disgeusia*	66 (19%)	30 (14%)
Cefalea*	70 (20%)	38 (17%)
Hipoestesia*	63 (18%)	5 (2%)
Letargo*	37 (11%)	12 (5%)
Deterioro mental	11 (3%)	2 (1%)
Sedación*	79 (23%)	21 (9%)
Temblor	12 (3%)	2 (1%)
Trastornos psiquiátricos		
Ansiedad*	45 (13%)	14 (6%)
Disociación*	142 (41%)	21 (9%)
Humor eufórico	15 (4%)	2 (1%)
Insomnio	29 (8%)	16 (7%)
Trastornos renales y urinarios		
Poliaquiuria	11 (3%)	1 (0,5%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Malestar nasal*	23 (7%)	11 (5%)

Specialist: CPB

MAF revision: GK

HA approval date:

QC: BDM

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Dolor orofaríngeo	9 (3%)	5 (2%)
Irritación de la garganta	23 (7%)	9 (4%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Hiperhidrosis	14 (4%)	5 (2%)

*Se combinaron los siguientes términos:

Ansiedad incluye: agitación, ansiedad anticipatoria, ansiedad, temor, inquietud; irritabilidad; nerviosismo; ataque de pánico; tensión

Incremento de la presión arterial incluye: incremento de la presión arterial diastólica; incremento de la presión sanguínea; incremento de la presión arterial sistólica; hipertensión

Disociación incluye: percepción delirante; trastorno de desrealización/despersonalización; desrealización; diplopía; disociación, disestesia; sensación de frío; sensación de calor, sensación de cambio de la temperatura corporal, alucinaciones; alucinación auditiva; alucinación visual; hiperacusia; ilusión; malestar ocular; disestesia oral; parestesia; parestesia oral, parestesia faríngea; fofobia; percepción del tiempo alterada; tinitus; visión borrosa; deterioro visual.

Mareo incluye: mareo; mareo por esfuerzo; mareo postural; mareo procesal

Disartria incluye: disartria; lentitud en el habla; trastorno del habla

Disgeusia incluye: disgeusia, hipogeusia

Cefalea incluye: cefalea, cefalea sinusal

Hipoestesia incluye: hipoestesia oral, hipoestesia dental, hipoestesia faríngea

Letargia incluye: fatiga; letargia

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

Sedación incluye: estado de conciencia alterado; hipersomnias; sedación; somnolencia

Taquicardia incluye: extrasístoles; incremento de la frecuencia cardíaca; taquicardia

Vértigo incluye: vértigo; vértigo posicional

Sedación

La sedación fue evaluada a través de los reportes de eventos adversos y usando la escala Modificada de Alerta/Sedación evaluada por el observador (MOAA/s, por sus siglas en inglés). En la escala MOAA/s, 5 corresponde a “responde fácilmente a su nombre mencionado en tono normal” y 0 significa “no responde a la compresión dolorosa del trapecio”. Cualquier reducción de MOAA/s a partir de la obtenida antes de la dosis es considerada indicativa de la presencia de sedación, y este tipo de reducción ocurrió en un número más elevado de pacientes con esketamina que con placebo los ensayos a corto plazo (Tabla 4). En un estudio de dosis fija se observaron incrementos relacionados con la dosis en la incidencia de sedación (Ver “Advertencias y precauciones – Sedación”).

Tabla 4: Incidencia de sedación (MOAA/s <5) en un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo de dosis fija en pacientes < 65 años de edad y en un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo de dosis flexible en pacientes ≥ 65 años.

	Pacientes < 65 años de edad		Pacientes ≥ 65 años de edad	
	Placebo + AD Oral	SPRAVATO® + AD Oral 56 mg 84 mg	Placebo + AD Oral	SPRAVATO® + AD Oral 28 a 84 mg
Número de pacientes*	N=112	N=114 N=114	N=63	N=72
Sedación (MOAA/s < 5)	11%	50% 61%	19%	49%

*Los pacientes fueron evaluados con MOAA/s

Cambios disociativos/perceptivos

SPRAVATO® puede causar síntomas disociativos (incluyendo desrealización y despersonalización) y cambios perceptivos (incluyendo distorsión del tiempo y del espacio, e ilusiones). En los ensayos

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

clínicos, la disociación fue transitoria y ocurrió el día de la administración. La disociación fue evaluada a través de los reportes de eventos adversos y con el cuestionario de la Escala de Estados Disociativos Evaluados por el Médico (CADSS, por sus siglas en inglés). Una puntuación total de CADSS mayor de 4 indica la presencia de síntomas disociativos, y este incremento hasta la puntuación de 4 o más ocurrió en un número mayor de pacientes tratados con esketamina en comparación con los tratados con placebo, durante los ensayos a corto plazo (ver Tabla 5). Se observaron incrementos relacionados con la dosis en la incidencia de síntomas disociativos (puntuación total de CADSS > 4) en un estudio de dosis fija. La Tabla 5 muestra la incidencia de disociación (puntuación total de CADSS > 4) en un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de dosis fija, en adultos < 65 años de edad y en un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de dosis flexible, en pacientes ≥ 65 años de edad.

Tabla 5: Incidencia de disociación (puntuación total de CADSS > 4) en estudios doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo (estudio de dosis fija con pacientes < 65 años de edad y estudio de dosis flexible en pacientes ≥ 65 años de edad).

	Pacientes <65 años			Pacientes ≥ 65 años	
	Placebo + AD Oral	SPRAVATO® + AD Oral		Placebo + AD Oral	SPRAVATO® + AD Oral
		56 mg	84 mg		28 a 84 mg
Número de pacientes*	N=113	N=113	N=116	N=65	N=72
Puntuación total CADSS > 4 y cambio > 0	5%	61%	69%	12%	75%

*Número de pacientes que fueron evaluados con CADSS.

Aumento de la presión arterial

Los aumentos promedio ajustados con placebo en la presión arterial sistólica y diastólica (PAS y PAD) con el tiempo fueron aproximadamente de 7 a 9 mmHg en la PAS y de 4 a 6 mmHg en la PAD a los 40 minutos siguientes a la dosis y de 2 a 5 mmHg en PAS y 1 a 3 mmHg en la PAD a las 1,5 horas siguientes a la dosis en pacientes que recibieron SPRAVATO® más antidepresivos orales (Tabla 6).

Tabla 6: Incrementos en la presión arterial en los ensayos doble ciego, aleatorizados, controlados, a corto plazo de SPRAVATO® + AD Oral, en comparación con el spray nasal placebo + AD Oral en el tratamiento de la TRD.

	Pacientes < 65 años		Pacientes ≥ 65 años	
	SPRAVATO® + AD Oral	Placebo + AD Oral	SPRAVATO® + AD Oral	Placebo + AD Oral
	N=346	N=222	N=72	N=65
Presión arterial sistólica				
≥180 mmHg	9 (3%)	---	2 (3%)	1 (2%)
Incremento ≥40 mmHg	29 (8%)	1 (0,5%)	12 (17%)	1 (2%)
Presión arterial diastólica				
≥110 mmHg	13 (4%)	1 (0,5%)	---	---
Incremento ≥25 mmHg	46 (13%)	6 (3%)	10 (14%)	2 (3%)

Náuseas y vómitos

SPRAVATO® puede causar náuseas y vómitos (Tabla 7). La mayoría de estos eventos ocurrieron el día

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

de la administración y resolvieron el mismo día, con una duración mediana no mayor de 1 hora en la mayoría de los sujetos en todas las sesiones de administración. Las tasas de náuseas y vómitos reportadas disminuyeron con el tiempo en todas las sesiones de dosificación desde la primera semana de tratamiento en los estudios a corto plazo, así como con el tiempo durante el tratamiento a largo plazo (Tabla 7).

Tabla 7: Incidencia y severidad de la náusea y el vómito en un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado, de dosis fija

Tratamiento (+ AD Oral)	N	Náuseas		Vómitos	
		Todos	Graves	Todos	Graves
SPRAVATO® 56 mg	115	31 (27%)	0	7 (6%)	0
SPRAVATO® 84 mg	116	37 (32%)	4 (3%)	14 (12%)	3 (3%)
Spray nasal Placebo	113	12 (11%)	0	2 (2%)	0

Sentido del Olfato

El sentido del olfato fue evaluado con el tiempo, no se observaron diferencias entre los pacientes tratados con SPRAVATO® más un AD oral y aquellos tratados con el spray nasal placebo más un AD oral durante la fase de mantenimiento doble ciego del Estudio 2 (Ver “Estudios Clínicos – Depresión resistente al tratamiento, Estudio a largo plazo”).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Depresores del Sistema Nervioso Central

El uso concomitante con depresores del SNC (por ejemplo, benzodiazepinas, opioides, alcohol) puede aumentar la sedación (Ver “Advertencias y Precauciones – Sedación”). Monitorear cuidadosamente la sedación durante el uso concomitante de SPRAVATO® con depresores del SNC.

Psicoestimulantes

El uso concomitante con psicoestimulantes (por ejemplo, anfetaminas, metilfenidato, modafanilo, armodafinilo) puede aumentar la presión arterial (Ver “Advertencias y Precauciones – Aumento de la presión arterial”). Monitorear cuidadosamente la presión arterial durante el uso concomitante de SPRAVATO® con psicoestimulantes.

Inhibidores de la Monoamino Oxidasa (IMAO)

El uso concomitante de inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) puede aumentar la presión arterial (Ver “Advertencias y Precauciones – Aumento de la presión arterial”). Monitorear cuidadosamente la presión arterial durante el uso concomitante de SPRAVATO® con IMAO.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen del Riesgo

SPRAVATO® no está recomendado durante el embarazo. Los datos sobre el uso de SPRAVATO® en

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Producto: SPRAVATO®

Nro de registro:



mujeres embarazadas son aún insuficientes para permitir conclusiones sobre el riesgo asociado al fármaco de defectos congénitos graves, aborto o resultados adversos maternos o fetales. En base a las observaciones publicadas obtenidas en animales gestantes tratados con ketamina, la mezcla racémica de arketamina y esketamina, SPRAVATO® puede causar daño fetal cuando se lo administrada a mujeres embarazadas (Ver “Datos”). Advertir a la mujer embarazada sobre el riesgo potencial para el infante expuesto a SPRAVATO® *in utero*. Hay riesgos para la madre asociados a la depresión no tratada durante el embarazo (Ver “Consideraciones Clínicas”). Si una mujer queda embarazada durante el tratamiento con SPRAVATO®, el tratamiento con esketamina debe ser discontinuado y la paciente debe ser advertida sobre el riesgo potencial para el feto.

Los estudios publicados en primates gestantes demuestran que la administración de drogas que bloquean a los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) durante el período de mayor desarrollo cerebral incrementa la apoptosis neuronal en el desarrollo del cerebro de las crías. No hay datos sobre la exposición durante el embarazo en primates correspondientes a los períodos previos al tercer trimestre en humanos (Ver “Uso en Poblaciones Específicas – Lactancia”).

En un estudio de desarrollo embriofetal en conejos, se observaron malformaciones esqueléticas a las dosis maternas tóxicas al administrar ketamina por vía intranasal con un Nivel Sin Efecto Adverso Observado (NOAEL, por sus siglas en inglés) de exposiciones estimadas de esketamina 0,3 veces las exposiciones a la dosis humana máxima recomendada (MRHD, por sus siglas en inglés), fue de 84 mg/día. Además, la administración intranasal de esketamina a ratas preñadas durante el embarazo y la lactancia a exposiciones similares a la MRHD resultó en un retardo en el desarrollo sensomotor en las crías durante el período previo al destete y una disminución de la actividad motora en el período posterior al destete.

El riesgo basal estimado de defectos congénitos mayores y aborto en la población descrita es desconocido. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defectos congénitos, pérdidas u otros desenlaces adversos. En la población general de EEUU, el riesgo basal estimado de defectos congénitos mayores y aborto en embarazos clínicamente reconocidos es de 2% a 4% y 15% a 20% respectivamente.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y/o embriofetal asociado a la enfermedad

Un estudio longitudinal prospectivo siguió a 201 mujeres embarazadas con una historia de trastorno depresivo mayor que fueron eutímicas y tomaban antidepresivos al comienzo del embarazo. Las mujeres que discontinuaron los antidepresivos durante el embarazo tenían mayor probabilidad de experimentar una recidiva de la depresión mayor que las que continuaron con los antidepresivos. Considerar el riesgo de la depresión no tratada al discontinuar o cambiar el tratamiento con un fármaco antidepresivo durante el embarazo y postparto.

Datos

Datos en Animales

Según los datos publicados, cuando los monos hembras fueron tratadas por vía intravenosa con ketamina racémica a niveles de dosis anestésicas durante el tercer trimestre del embarazo, se observó la muerte de células neuronales en los cerebros de sus fetos. Este período de desarrollo cerebral ocurre durante el tercer trimestre del embarazo humano. El significado clínico de estos hallazgos no está claro; sin embargo, los estudios en animales jóvenes sugieren que la neuroapoptosis se correlaciona con

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

deficiencias cognitivas a largo plazo.

La ketamina racémica fue administrada por vía intranasal a ratas gestantes durante el período de organogénesis a dosis de 15, 50 y 150 mg/kg/día. El nivel Sin Efecto Adverso Observado (NOAEL, por sus siglas en inglés) para la toxicidad embriofetal en ratas fue la dosis más alta de 150 mg/kg/día. Estimando que 50% de la exposición se debió a la esketamina, el NOAEL asociado con la exposición plasmática (AUC) a la esketamina es 12 veces la exposición del AUC a la MRHD de 84 mg/día. En conejas embarazadas se administró ketamina racémica por vía intranasal entre los días 6 y 8 de gestación, a las dosis de 10, 30 y 100 mg/kg/día. La dosis más alta fue reducida de 100 a 50 mg/kg después de 5 días de dosificación a consecuencia de una mortalidad excesiva de las conejas gestantes. Se observaron malformaciones esqueléticas a las dosis ≥ 30 mg/kg/día, las cuales fueron tóxicas para la madre. El NOAEL para las malformaciones esqueléticas se asoció a una exposición plasmática de esketamina (AUC) 0,3 veces mayor que el AUC de exposición a la MRHD de 84 mg/día.

La administración de esketamina a ratas embarazadas durante el embarazo y la lactancia a dosis intranasales equivalentes a 4,5; 15 y 45 mg/kg/día (en base a una rata de 200 gramos) produjo valores de AUC de exposición de 0,07; 0,5 y 0,7 veces la MRHD de 84 mg al día, respectivamente. Se observó toxicidad materna a dosis ≥ 15 mg/kg/día. Asimismo, se observó un retardo dependiente de la dosis en la edad para alcanzar la respuesta refleja de Preyer en las crías a todas las dosis durante el período previo al destete. Esta medición del desarrollo sensorial/motor se aplicó a partir del día postnatal (DPN) 9, y el efecto normalizado por el DPN 19 en los grupos de tratamiento, se comparó con el DPN 14 en la mayoría de los animales control. No hubo un NOAEL para este retardo en la respuesta sensorial/motora observada en las crías durante el período posterior al destete. Durante este período posterior al destete, se observó una reducción en la actividad motora a dosis ≥ 15 mg/kg, la cual es 0,5 veces la exposición humana a la MRHD de 84 mg/día. El NOAEL para la toxicidad materna y la reducción de la actividad motora durante el período posterior al destete fue de 4,5 mg/kg/día, la cual fue asociada con una exposición plasmática (AUC) que fue 0,07 veces el AUC de exposición a la MRHD de 84 mg/día.

Lactancia

Resumen del Riesgo

La esketamina está presente en la leche humana. No hay datos de los efectos de SPRAVATO® sobre el lactante o sobre la producción de leche. Los estudios publicados en animales jóvenes reportan neurotoxicidad (Ver "Datos"). Debido al potencial de neurotoxicidad, advertir a los pacientes que no se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento con SPRAVATO®.

Datos

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

Specialist: CPB

MAF revision: GK

HA approval date:

QC: BDM

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Mujeres y hombres en edad fértil

Anticoncepción

Según los estudios de reproducción animal publicados, SPRAVATO® puede causar daño embriofetal al ser administrado a una mujer embarazada (Ver “Advertencias y Precauciones – Toxicidad embriofetal” y “Uso en Poblaciones Específicas – Embarazo”). Sin embargo, no está claro cómo se relacionan estas observaciones en animales con las mujeres en edad fértil tratadas con la dosis clínica recomendada. Considerar la planificación y prevención del embarazo en mujeres en edad fértil durante el tratamiento con SPRAVATO®.

Uso Pediátrico

No se ha establecido la seguridad y efectividad de SPRAVATO® en pacientes pediátricos. No se han llevado a cabo estudios clínicos de SPRAVATO® en pacientes pediátricos.

Uso en pacientes de edad avanzadas

Del número total de pacientes en los estudios clínicos Fase 3, expuestos a SPRAVATO® (N=1601), 194 (12%) tenían de 65 años de edad o más, y 25 (2%) tenían de 75 años de edad o más. No se observaron diferencias globales en el perfil de seguridad entre los pacientes de 65 años de edad y mayores y los pacientes menores de 65 años de edad.

Los valores medios de C_{max} y AUC de esketamina fueron más elevados en pacientes de edad avanzada en comparación con los pacientes adultos jóvenes (Ver “Propiedades farmacológicas – Farmacocinética”).

La eficacia de SPRAVATO® en el tratamiento de TRD en pacientes de edad avanzada fue evaluada en un estudio de 4 semanas, aleatorizado, doble ciego, comparando la dosificación intranasal flexible de SPRAVATO® más un antidepresivo oral recién iniciado con placebo intranasal más un antidepresivo oral recién iniciado en pacientes ≥ 65 años de edad. SPRAVATO® fue iniciado a 28 mg dos veces a la semana y pudo ser aumentada a 56 mg u 84 mg administrados dos veces a la semana. Al final de las cuatro semanas, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en el principal criterio de eficacia de cambio entre la condición basal y la semana 4 en la Escala de Puntuación de la Depresión de Montgomery-Asberg (MADRS, por sus siglas en inglés).

Insuficiencia Hepática

Los valores medios de AUC y $t_{1/2}$ de esketamina fueron mayores en pacientes con insuficiencia hepática moderado en comparación con aquellos con función hepática normal (Ver “Propiedades farmacológicas – Farmacocinética”). Los pacientes tratados con SPRAVATO® que tienen insuficiencia hepática moderado pueden requerir monitoreo de las reacciones adversas durante un periodo más prolongado de tiempo.

SPRAVATO® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C). No se recomienda el uso en esta población (Ver “Propiedades farmacológicas – Farmacocinética”).

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

DEPENDENCIA Y ABUSO DEL FÁRMACO

Sustancia Controlada

SPRAVATO® contiene clorhidrato de esketamina, el (S)-enantiómero de ketamina y es una sustancia controlada.

Abuso

Los individuos con antecedentes de abuso o dependencia de drogas pueden estar expuestos a un riesgo mayor de abuso y uso indebido de SPRAVATO®. El abuso es el uso intencional, no terapéutico de una droga, incluso una vez, por sus efectos psicológicos o fisiológicos. El uso indebido es el uso intencional, con fines terapéuticos, de una droga por un individuo de una manera distinta a la prescrita por el proveedor de atención médica o por un individuo para quien no fue prescrito. Se recomienda considerar cuidadosamente el uso en individuos con historial de trastornos del uso de sustancias, incluido el alcohol.

SPRAVATO® puede producir diversos síntomas incluyendo ansiedad, disforia, desorientación, insomnio, reviviscencia, alucinaciones, y sensaciones de flotación, desprendimiento o de estar “bajo la influencia de una droga”. Se recomienda el monitoreo de los signos de abuso y uso indebido.

Estudio de Abuso Potencial

Se realizó un estudio cruzado, doble ciego de abuso potencial de SPRAVATO® y ketamina en usuarios de múltiples drogas recreacionales (n=34) que tenían experiencia con drogas que alteran la percepción, incluyendo ketamina. Ketamina, una mezcla racémica de arketamina y esketamina, es una sustancia controlada y tiene un potencial de abuso conocido. En este estudio, las puntuaciones promedio de “gusto de la droga en el momento” y “Tomar nuevamente la droga” con dosis intranasales únicas de SPRAVATO® (84 mg y 112 mg – la dosis máxima recomendada y 1,3 veces la dosis máxima recomendada, respectivamente) fueron similares a las puntuaciones obtenidas en el grupo control que recibió ketamina intravenosa (0,5 mg/kg, infundidos por 40 minutos). Sin embargo, estas puntuaciones fueron más elevadas en los grupos tratados con SPRAVATO® y ketamina, en comparación con el grupo placebo. La dosis intranasal de 112 mg de SPRAVATO® se asoció a puntuaciones significativamente más elevadas de “Alucinación”, “Flotación”, “Desprendimiento”, y “Bajo la Influencia de una droga”, en comparación con la dosis intranasal de 84 mg de SPRAVATO® o con la dosis intravenosa de ketamina.

Dependencia

Se ha reportado dependencia física con el uso prologado de ketamina. La dependencia física es un estado que se desarrolla como resultado de la adaptación fisiológica en respuesta al uso repetido de una droga, manifestado mediante signos y síntomas de abstinencia luego de la discontinuación abrupta o la disminución significativa de la dosificación del fármaco. No hubo síntomas de abstinencia hasta 4 semanas después de concluido el tratamiento con esketamina. Los síntomas de abstinencia se han reportado después de la discontinuación del uso frecuente (más de una vez por semana) de dosis altas de ketamina por períodos de tiempo prolongados. Es probable que ocurran estos síntomas de abstinencia con el abuso similar en el uso de esketamina. Los síntomas de abstinencia reportados asociados con la ingesta diaria de altas dosis de ketamina incluyen compulsión, fatiga, inapetencia y ansiedad. Por lo tanto, monitorear a los pacientes tratados con SPRAVATO® por signos y síntomas de dependencia física luego

Specialist: CPB

MAF revision: GK

HA approval date:

QC: BDM

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Producto: SPRAVATO®

Nro de registro:



de discontinuar la droga.

Se ha reportado tolerancia con el uso prolongado de ketamina. La tolerancia es un estado fisiológico caracterizado por una respuesta reducida a la droga luego de su administración repetida (es decir, se requiere una dosis más elevada del fármaco para producir el mismo efecto que antes se obtenida con una dosis más baja). Se espera una tolerancia similar con el uso prolongado de esketamina.

SOBREDOSIS

Manejo de la Sobredosis

No existe un antídoto específico para la sobredosis de esketamina. En el caso de sobredosis, debería considerarse la posibilidad del involucramiento de múltiples fármacos.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad

Carcinogénesis

La administración intranasal de esketamina una vez al día a dosis equivalentes a 4,5; 15 y 45 mg/kg/día (en base a una rata de 200 gramos) no aumentó la incidencia de tumores en un estudio de 2 años de carcinogenicidad en ratas. A la mayor dosis, el AUC de exposición a la esketamina fue más bajo que la exposición humana (AUC) a la máxima dosis humana recomendada (MRHD) de 84 mg. La administración subcutánea una vez al día de esketamina hasta de 75 mg/kg/día (reducida a 40 mg/kg/día durante la semana 17) no aumentó la incidencia de tumores en un estudio de 6 meses en ratones transgénicos (Tg.rasH2).

Mutagénesis

La ketamina racémica no fue mutagénica con o sin activación metabólica en la prueba de Ames, pero fue positiva en una prueba de linfoma de ratón *in vitro* en presencia de activación metabólica. La ketamina inyectada por vía intraperitoneal no mostró propiedades genotóxicas en una prueba *in vivo* de micronúcleos de médula ósea en ratones.

Se observaron efectos genotóxicos de esketamina en la prueba de micronúcleos *in vitro* de exploración en presencia de activación metabólica. Sin embargo, la esketamina administrada por vía intravenosa no exhibió propiedades genotóxicas en el ensayo Comet *in vivo* en células de hígado de rata.

Deterioro de la fertilidad

La esketamina fue administrada por vía intranasal tanto a ratas machos como a hembras antes del

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

apareamiento, durante el período de apareamiento y hasta el día 7 de gestación a dosis equivalentes a 4,5; 15 y 45 mg/kg/día (basadas en una rata de 200 gramos), que corresponden aproximadamente a 0,05; 0,3 y 0,6 veces la máxima dosis humana recomendada (MRHD) de 84 mg/día, en base en los AUC promedio de exposición, respectivamente. Se observaron irregularidades en el ciclo estral a la dosis alta de 45 mg/kg/día y un incremento en el tiempo hasta el apareamiento a las dosis \geq 15 mg/kg/día, sin un efecto global sobre el apareamiento o los índices de fertilidad. El Nivel Sin Efecto Adverso Observado (NOAEL) para el apareamiento y la fertilidad es de 45 mg/kg/día, lo que corresponde a 0,6 veces las exposiciones a la esketamina al MRHD de 84 mg/día.

Toxicología y/o farmacología animal

Neurotoxicidad

En un estudio de toxicidad neuronal de dosis única en el que se administró esketamina por vía intranasal a ratas hembras adultas, no hubo hallazgos de vacuolación neuronal en el cerebro hasta una dosis estimada equivalente a 45 mg/kg para una rata de 200 gramos, con un margen de seguridad de 1,8 y 4,5 veces el AUC y el C_{max} de exposición clínica respectivamente a la MRHD de 84 mg/día. En un segundo estudio de toxicidad de dosis única realizado con esketamina administrada por vía intranasal a ratas hembras adultas, no hubo hallazgos de necrosis neuronal hasta una dosis equivalente a 270 mg/kg para una rata de 200 gramos, con un margen de seguridad de 18 veces y 23 veces el AUC y C_{max} de exposición, respectivamente, a la MRHD de 84 mg/día. No se examinó la vacuolación neuronal en este estudio.

En un estudio de toxicidad neuronal de dosis única en ratas adultas, la ketamina racémica administrada subcutáneamente causó vacuolación neuronal en la capa I de la corteza retrosplenial del cerebro sin necrosis neuronal a una dosis de 60 mg/kg. El NOAEL correspondiente a la vacuolación en este estudio fue de 15 mg/kg. Estimando que 50% de la exposición se debe a la esketamina, el NOAEL para la vacuolación neuronal es 1,6 veces a 4,5 veces y el NOAEL para la necrosis neuronal es de 10 veces y 16 veces el AUC y C_{max} , respectivamente, de exposición clínica a la MRHD de 84 mg/día. La relevancia de estos hallazgos para los humanos es desconocida.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Depresión resistente al tratamiento

Estudio a corto plazo

SPRAVATO® fue evaluado en un estudio Fase 3 (Estudio 1: NCT02418585), aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, multicéntrico, a corto plazo (4 semanas) en pacientes adultos de 18 a < 65 años de edad con depresión resistente al tratamiento (TRD). Los pacientes en el Estudio 1 cumplieron con los criterios de DSM-5 correspondientes a un trastorno depresivo mayor (MDD) en el episodio depresivo actual, que no ha respondido adecuadamente a por lo menos dos antidepresivos diferentes de dosis y duración adecuadas. Luego de la discontinuación de los tratamientos antidepresivos previos, los pacientes del Estudio 1 fueron aleatorizados para recibir dos veces por semana dosis intranasales de SPRAVATO® (dosis flexible; 56 mg u 84 mg) o placebo intranasal. Todos los pacientes recibieron también tratamiento concomitante abierto con un antidepresivo oral diario recién iniciado (AD) (duloxetina, escitalopram, sertralina o venlafaxina de liberación prolongada a criterio del investigador en base al historial de tratamiento previo del paciente). SPRAVATO® podía ser ajustado hasta 84 mg a

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

partir de la segunda dosis a criterio del investigador.

La demografía y las características basales de la enfermedad de los pacientes en el Estudio 1 fueron similares en los grupos tratados con el spray nasal de SPRAVATO® o placebo. La edad mediana de los pacientes fue de 47 años (rango 19 a 64 años) y 62% fueron mujeres, 93% caucásicos y 5% negros. El AD oral recién iniciado fue un ISRS en el 32% de los pacientes y un ISRN (Inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina) en el 68% de los pacientes.

En el Estudio 1, la principal medida de eficacia fue el cambio desde el inicio en la puntuación total de la Escala de Evaluación de la Depresión de Montgomery-Asberg (MADRS, por sus siglas en inglés) al final de la fase de inducción doble ciego de 4 semanas. La MADRS es una escala de diez ítems, evaluada por el médico utilizada para evaluar la severidad de los síntomas depresivos. Las puntuaciones de MADRS oscilan entre 0 y 60, las puntuaciones más elevadas indican una depresión más grave. SPRAVATO® más un AD oral recién iniciado demostraron una superioridad estadística en la principal medida de eficacia en comparación con el spray nasal placebo más un AD oral recién iniciado (ver Tabla 8).

Tabla 8: Resultados primarios de eficacia para el cambio vs basal en la puntuación total de MADRS la semana 4 en pacientes con TRD en el estudio 1 (MMRM).

Grupo de tratamiento	Número de pacientes	Puntuación basal promedio (DS)	Cambio LS promedio (ES) Desde el inicio al final de la semana 4	Diferencia LS promedio (CI 95%) *
SPRAVATO® (56 mg u 84 mg) + AD Oral †	114	37,0 (5,7)	-19,8 (1,3)	-4,0 (-7,3; -0,6)
Spray nasal placebo + AD Oral	109	37,3 (5,7)	-15,8 (1,3)	-

MMRM = modelo mixto para medidas repetidas; DS = desviación estándar; ES = error estándar; LS media = media de los mínimos al cuadrado; CI = intervalo de confianza; AD = antidepresivo.

*Diferencia (SPRAVATO® + AD Oral menos spray nasal Placebo + AD Oral) en cambio de la media de los mínimos al cuadrado desde el inicio

† SPRAVATO® + AD Oral fue significativamente superior al spray nasal placebo + AD oral.

Curso de tiempo de la respuesta al tratamiento

En la Figura 4 se muestra el curso cronológico de la respuesta de la principal medida de eficacia (MADRS) en el Estudio 1. La mayor parte de las diferencias de tratamiento con SPRAVATO® en comparación con el placebo se observó a las 24 horas. Entre las 24 horas y el Día 28, tanto el grupo tratado con SPRAVATO® como los que recibieron placebo mejoraron continuamente, por lo general, la diferencia entre los grupos persistió, pero no se observaron incrementos con el tiempo hasta el Día 28. Al Día 28, el 67% de los pacientes aleatorizados a SPRAVATO® recibían 84 mg dos veces a la semana.

Specialist: CPB

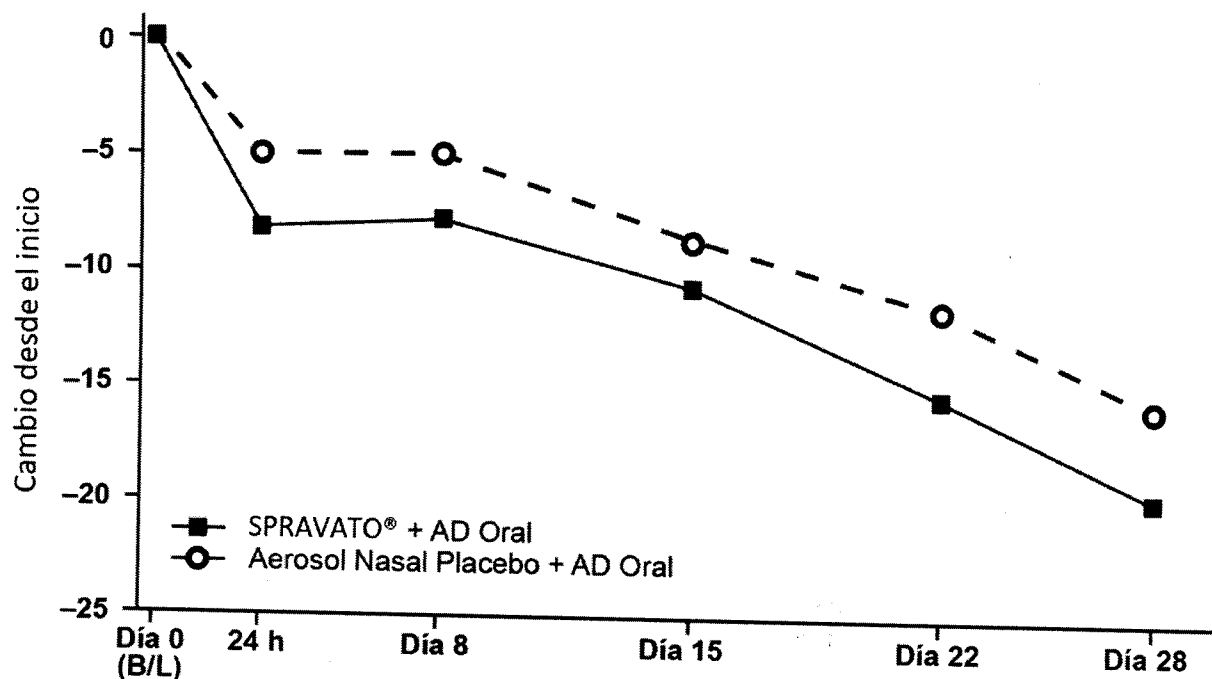
MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Figura 4: Cambio de la media de mínimos cuadrados desde el inicio en la puntuación total de MADRS a lo largo del tiempo en pacientes con TRD en el estudio 1* (grupo de análisis completo) – Análisis MMRM



* Nota: En este estudio de dosis flexible, la dosificación fue individualizada en base a la eficacia y tolerancia. Pocos sujetos (< 10%) tuvieron reducción de la dosificación de SPRAVATO® de 84 mg a 56 mg dos veces a la semana.

Depresión resistente al tratamiento – Estudio a largo plazo

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

La remisión estable fue definida como una puntuación total de MADRS ≤ 12 durante al menos 3 de las últimas 4 semanas. La respuesta estable se definió como una reducción en la puntuación total de MADRS $\geq 50\%$ por las últimas 2 semanas de optimización y no en remisión. Después de por lo menos 16 semanas de tratamiento con SPRAVATO® y un AD oral, los remitentes estables y los respondedores estables fueron aleatorizados por separado a la continuación del tratamiento intranasal con SPRAVATO® o para su cambio al spray nasal placebo, en ambos casos continuando su AD oral. La variable principal del estudio fue el tiempo hasta la recidiva en el grupo con remisión estable. La recidiva fue definida como una puntuación total de MADRS ≥ 22 por 2 semanas consecutivas u hospitalización por deterioro de la depresión o por cualquier otro evento clínicamente relevante indicador de recidiva.

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: GK

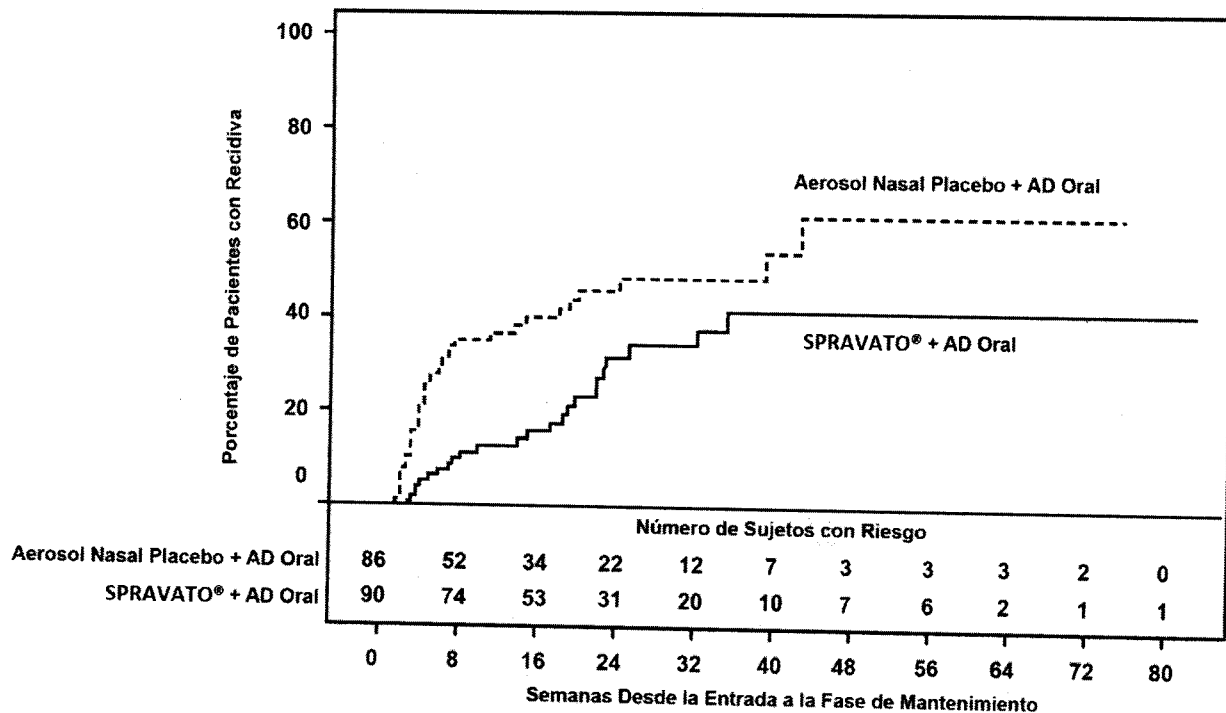
QC: BDM

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

La demografía y las características basales de la enfermedad de los dos grupos fueron similares. Los pacientes tenían una edad mediana de 48 años (rango 19 a 64 años) y 66% fueron mujeres, 90% Caucásicos y 4% de raza negra.

Los pacientes en remisión estable que continuaron el tratamiento con SPRAVATO® más un AD oral experimentaron un tiempo estadísticamente significativo más prolongado hasta la recidiva de los síntomas depresivos en comparación con los pacientes que recibieron el spray nasal placebo más un AD oral (Ver Figura 5).

Figura 5: Tiempo hasta la recidiva de pacientes con TRD en remisión estable en el estudio 2* (grupo de análisis completo)



* Nota: La tasa de riesgo estimada (CI 95%) de SPRAVATO® + AD oral relativo al spray nasal placebo + AD oral en base a los estimados fue 0,49 (CI 95%: 0,29; 0,84). Sin embargo, la tasa de riesgo no fue constante a lo largo del ensayo.

El tiempo hasta la recidiva también se prolongó significativamente en la población con respuesta estable. Estos pacientes experimentaron un tiempo estadísticamente significativo prolongado hasta la recidiva de los síntomas depresivos, en comparación con los pacientes que recibieron el spray nasal placebo más un AD oral (Ver Figura 6).

Specialist: CPB

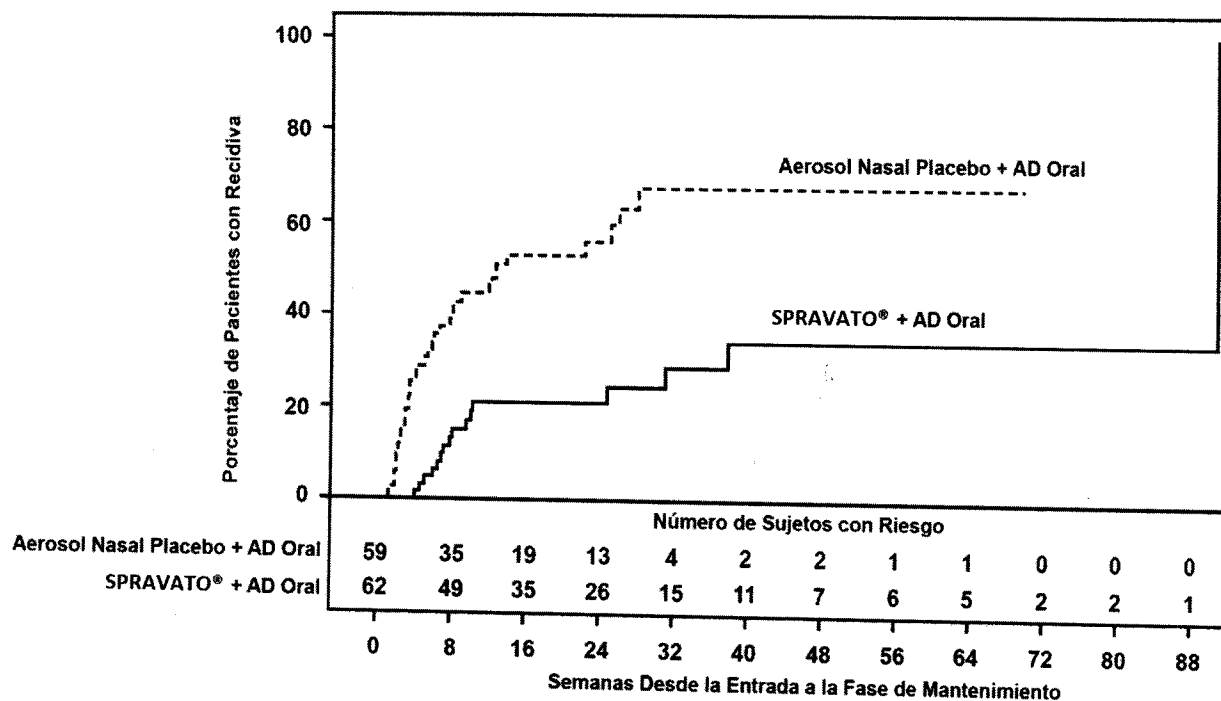
HA approval date:

MAF revision: GK

QC: BDM

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

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



* Nota: La tasa de riesgo estimada (CI 95%) de SPRAVATO® + AD oral relativo al spray nasal placebo + AD oral en base al modelo de los riesgos proporcionales de Cox fue 0,30 (CI 95%: 0,16; 0,55).

En el Estudio 2, basado en la sintomatología depresiva, la mayoría de los pacientes con remisión estable (69%) recibieron tratamiento semana de por medio durante la mayor parte del tiempo de la fase de mantenimiento; el 23% de los pacientes con remisión estable recibieron una administración semanal. Entre los pacientes con remisión estable, el 34% recibieron tratamiento semana de por medio y 55% recibieron tratamiento semanal, la mayor parte del tiempo durante la fase de mantenimiento. De los pacientes aleatorizados a SPRAVATO®, el 39% recibieron la dosis de 56 mg y 61% la dosis de 84 mg.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR

Se realizaron dos estudios para evaluar los efectos de SPRAVATO® sobre la capacidad de conducir; un estudio en pacientes adultos con un trastorno depresivo mayor (Estudio 3) y otro en sujetos sanos (Estudio 4). El desempeño en la conducción en carretera fue evaluado a través de la desviación estándar promedio de la posición lateral (SDLP, por sus siglas en inglés), una medición del deterioro en la conducción.

Un estudio ciego simple, controlado con placebo en 25 pacientes adultos con trastorno depresivo mayor evaluó los efectos de una dosis intranasal única de 84 mg de SPRAVATO® sobre la conducción al día siguiente y el efecto de la administración intranasal repetida de 84 mg de SPRAVATO® sobre el desempeño durante la conducción, el mismo día (Estudio 3). En la fase de tratamiento de dosis única, se utilizó una bebida alcohólica como control positivo. La SDLP después de la administración de la dosis

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_ V2.0_es

única de 84 mg de SPRAVATO® spray nasal, fue similar a la obtenida con placebo 18 horas después de la dosis. En la fase de tratamiento de dosis múltiple, la SDLP después de la administración intranasal repetida de 84 mg de SPRAVATO®, fue similar a la obtenida con placebo 6 horas después de la dosis el Día 11, Día 18 y Día 25.

Un estudio aleatorizado, doble ciego, cruzado, controlado con placebo, en 23 sujetos sanos, evaluó los efectos de una dosis única de 84 mg de esketamina en spray nasal sobre la conducción (Estudio 4). Se utilizó mirtazapina (30 mg) como control positivo. El desempeño durante la conducción fue evaluado 8 horas después de la administración de SPRAVATO® o mirtazapina. La SDLP 8 horas después de la administración del spray nasal de SPRAVATO®, fue similar a la obtenida con placebo. Dos sujetos discontinuaron la prueba de manejo después de recibir SPRAVATO®, debido a la incapacidad para conducir, percibida después de experimentar reacciones adversas posteriores a la dosis; un sujeto reportó presión detrás de sus ojos y parestesia de las manos y pies, otro reportó cefalea con sensibilidad a la luz y ansiedad.

PRESENTACIÓN

SPRAVATO® está disponible en las siguientes presentaciones:

- Envase conteniendo 2 dispositivos de spray nasal de 28 mg (dosis total de 56 mg).
- Envase conteniendo 3 dispositivos de spray nasal de 28 mg (dosis total de 84 mg).

Cada dispositivo de 28 mg es empacado individualmente en un blíster sellado.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Almacenamiento

Conservar a temperatura ambiente de 20°C a 25°C. Se permiten oscilaciones entre 15°C y 30°C.

Eliminación

Los dispositivos de spray nasal de SPRAVATO® deben ser manipulados con la seguridad y responsabilidad adecuadas. La eliminación del fármaco no utilizado o residuos se realizará de acuerdo con los requerimientos locales.

INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN AL PACIENTE

Recomiende al paciente que lea el prospecto de información para el paciente.

Sedación y disociación

Informar a los pacientes que SPRAVATO® tiene el potencial de causar sedación, síntomas disociativos, trastornos de la percepción, mareo, vértigo y ansiedad. Advertir a los pacientes que deben ser observados por un médico, hasta que estos efectos se resuelvan (Ver “Advertencias y Precauciones – Sedación” y

Specialist: CPB

MAF revision: GK

QC: BDM

HA approval date:

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

“Advertencias y Precauciones – Disociación”).

Potencial de abuso, uso indebido y dependencia

Advertir a los pacientes que SPRAVATO® es una sustancia controlada, debido a que puede ser utilizada en forma abusiva o causar dependencia (Ver “Advertencias y Precauciones – Abuso y uso indebido” y “Dependencia y abuso del fármaco”).

Pensamientos y comportamientos suicidas

Recomendar a los pacientes y a sus cuidadores prestar atención a la aparición de tendencias suicidas, particularmente durante el tratamiento y al ajustar la dosis (Ver “Advertencias y Precauciones – Pensamientos y comportamiento suicidas en adolescentes y adultos jóvenes”).

Incrementos de la presión arterial

Advertir a los pacientes que SPRAVATO® puede causar elevaciones en la presión arterial. Informar a los pacientes que después de las sesiones de tratamiento, es posible que deban observados por un médico hasta que estos efectos resuelvan (Ver “Advertencias y Precauciones – Aumento de la presión arterial”).

Deterioro de la capacidad de conducir y operar maquinarias

Advertir a los pacientes de que SPRAVATO® puede deteriorar su capacidad de conducir u operar maquinarias. Indicar a los pacientes que no deben realizar actividades potencialmente peligrosas que requieran un estado de alerta mental y coordinación óptima, como conducir un vehículo motorizado o manejar maquinaria, hasta el día siguiente después de un sueño reparador. Advertir a los pacientes que necesitarán a alguien que los lleve a su hogar después de cada sesión de tratamiento (Ver “Advertencias y Precauciones – Deterioro de la capacidad de conducir y operar maquinarias”).

Embarazo

Advertir a las mujeres embarazadas y a las mujeres en edad fértil sobre el riesgo potencial para el feto. Advertir a las pacientes deberán informar a su médico si están embarazadas o intentan quedar embarazadas durante el tratamiento con SPRAVATO® (Ver “Uso en Poblaciones Específicas – Embarazo”).

Lactancia

Advertir a las mujeres que no deben amamantar durante el tratamiento con SPRAVATO® (Ver “Uso en Poblaciones Específicas – Lactancia”).

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaboración y acondicionamiento primario en: Renaissance Lakewood LLC, 1200 Paco Way, Lakewood, NJ 08701, New Jersey, Estados Unidos.

Acondicionamiento secundario en: Janssen Ortho LLC, State Road 933, Km 0.1, Mamey Ward, 00778 Gurabo, Puerto Rico, Estados Unidos / Janssen Cilag Manufacturing LLC, State Road 933 Km 0.1, Mamey Ward, 00778 Gurabo, Puerto Rico, Estados Unidos.

Specialist: CPB

MAF revision: GK

HA approval date:

QC: BDM

AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

Producto: SPRAVATO®
Nro de registro:



Importado por Janssen Cilag Farmacéutica S.A., Mendoza 1259 - C1428DJG - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina.
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°
Directora Técnica: Farm. Georgina Rodriguez

“Este medicamento se encuentra bajo un programa médico Plan de Gestión de Riesgos, cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de pacientes”


Centro de Atención al Cliente

Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com


Por teléfono: 0800 122 0238

® Marca Registrada

Fecha de última revisión:



anmat
Specialist GPB
TSANG Huei Ping
CUIL 27188465507
HA approval date:



MAF revision: GK
QC: BDM
AR_ESK_nasSPR_PI_USPI May-19_V2.0_es

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO
Envase primario (Etiqueta)

SPRAVATO®
ESKETAMINA
Spray intranasal
28 mg por dispositivo

Vía nasal

Cada dispositivo proporciona dos pulverizaciones, conteniendo un total de 28 mg de esketamina

Certificado N°:

Industria estadounidense

LOTE:

VENCIMIENTO:

janssen 


anmat
TSANG Hwei Ping
CUIL 27188465507


anmat

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO
Envase primario (Etiqueta)

SPRAVATO®
ESKETAMINA
Spray nasal
28 mg de Esketamina por dispositivo

Vía nasal


Cada dispositivo proporciona dos pulverizaciones, conteniendo un total de 28 mg de esketamina

Certificado N°:

Industria estadounidense

LOTE:

VENCIMIENTO:

janssen 


anmat
TSANG Huei Ping
CUIL 27188465507


anmat

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO
Envase secundario (Folia blister)

SPRAVATO®
ESKETAMINA
Spray nasal
28 mg de Esketamina por dispositivo

Vía nasal

Cada dispositivo proporciona dos pulverizaciones, conteniendo un total de 28 mg de esketamina.

Información sobre el producto: ver prospecto adjunto.

IMPORTANTE: Antes de usar lea las instrucciones de uso.
Entregue el prospecto paciente adjunto a cada paciente.

Conservar a temperatura ambiente de 20°C a 25°C. Se permiten oscilaciones entre 15°C y 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Contiene 1 dispositivo de uso único.

Venta bajo receta oficial y decreto (Psicotrópico lista II)

Industria estadounidense

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A., Mendoza 1259 - C1428DJG - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°:
Directora Técnica: Farm. Georgina Rodriguez

LOTE:

VENCIMIENTO:

PROYECTO DE ROTULO
Envase secundario

SPRAVATO®
ESKETAMINA 56 mg
Spray nasal
2 dispositivos de spray nasal
(28 mg de esketamina por dispositivo)

Vía nasal

Contiene 2 dispositivos de uso único.

Venta bajo receta oficial y decreto (Psicotrópico lista II)

<p style="text-align: center;">USO PROFESIONAL EXCLUSIVO - PROHIBIDA SU VENTA AL PÚBLICO Este medicamento debe ser administrado por profesionales médicos en el ámbito institucional</p>

Industria estadounidense

Composición: Cada dispositivo proporciona dos pulverizaciones, conteniendo un total de 28 mg de esketamina (equivalente a 32,3 mg de clorhidrato de esketamina). Excipientes: ácido cítrico monohidratado, edetato disódico, hidróxido de sodio, agua para inyectables.

Información sobre el producto: ver prospecto adjunto.

IMPORTANTE: Antes de usar lea las instrucciones de uso.
Entregue el prospecto paciente adjunto a cada paciente.

Conservar a temperatura ambiente de 20°C a 25°C. Se permiten oscilaciones entre 15°C y 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaboración y acondicionamiento primario en: Renaissance Lakewood LLC, 1200 Paco Way, Lakewood, New Jersey, Estados Unidos.

Acondicionamiento secundario en: Janssen Ortho LLC, State Road 933, Km 0.1, Mamey Ward, Gurabo, Puerto Rico, Estados Unidos.

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A., Mendoza 1259 - C1428DJG - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°:

Directora Técnica: Farm. Georgina Rodriguez

LOTE:

VENCIMIENTO:

PROYECTO DE ROTULO
Envase secundario

SPRAVATO®
ESKETAMINA 84 mg
Spray nasal
3 dispositivos de spray nasal
(28 mg de Esketamina por dispositivo)

Vía nasal

Contiene 3 dispositivos de uso único.

Venta bajo receta oficial y decreto (Psicotrópico lista II)

USO PROFESIONAL EXCLUSIVO - PROHIBIDA SU VENTA AL PÚBLICO
Este medicamento debe ser administrado por profesionales médicos en el ámbito institucional

Industria estadounidense

Composición: Cada dispositivo proporciona dos pulverizaciones, conteniendo un total de 28 mg de esketamina (equivalente a 32,3 mg de clorhidrato de esketamina). Excipientes: ácido cítrico monohidratado, edetato disódico, hidróxido de sodio, agua para inyectables.

Información sobre el producto: ver prospecto adjunto.

IMPORTANTE: Antes de usar lea las instrucciones de uso.

Entregue el prospecto paciente adjunto a cada paciente.

Conservar a temperatura ambiente de 20°C a 25°C. Se permiten oscilaciones entre 15°C y 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaboración y acondicionamiento primario en: Renaissance Lakewood LLC, 1200 Paco Way, Lakewood, New Jersey, Estados Unidos.

Acondicionamiento secundario en: Janssen Ortho LLC, State Road 933, Km 0.1, Mamey Ward, Gurabo, Puerto Rico, Estados Unidos.

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A., Mendoza 1259 - C1428DJG - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°:

Directora Técnica: Farm. Georgina Rodriguez

LOTE:

VENCIMIENTO:


anmat
TSANG Hwei Ping
CUIL 27188465507


anmat

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO
Envase secundario

SPRAVATO®
ESKETAMINA 56 mg
Spray nasal
2 dispositivos de spray nasal
(28 mg de esketamina por dispositivo)

Vía nasal

Contiene 2 dispositivos de uso único.

Venta bajo receta oficial y decreto (Psicotrópico lista II)

<p>USO PROFESIONAL EXCLUSIVO - PROHIBIDA SU VENTA AL PÚBLICO Este medicamento debe ser administrado por profesionales médicos en el ámbito institucional</p>

Industria estadounidense

Composición: Cada dispositivo proporciona dos pulverizaciones, conteniendo un total de 28 mg de esketamina (equivalente a 32,3 mg de clorhidrato de esketamina). Excipientes: ácido cítrico monohidratado, edetato disódico, hidróxido de sodio, agua para inyectables.

Información sobre el producto: ver prospecto adjunto.

IMPORTANTE: Antes de usar lea las instrucciones de uso.

Entregue el prospecto paciente adjunto a cada paciente.

Conservar a temperatura ambiente de 20°C a 25°C. Se permiten oscilaciones entre 15°C y 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaboración y acondicionamiento primario en: Renaissance Lakewood LLC, 1200 Paco Way, Lakewood, NJ 08701, New Jersey, Estados Unidos.

Acondicionamiento secundario en: Janssen Ortho LLC, State Road 933, Km 0.1, Mamey Ward, 00778 Gurabo, Puerto Rico, Estados Unidos / Janssen Cilag Manufacturing LLC, State Road 933 Km 0.1, Mamey Ward, 00778 Gurabo, Puerto Rico, Estados Unidos.

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A., Mendoza 1259 - C1428DJG - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°:

Directora Técnica: Farm. Georgina Rodriguez

LOTE:

VENCIMIENTO:


anmat
TSANG Huei Ping
CUIL 27188465507


anmat

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO
Envase secundario

SPRAVATO®
ESKETAMINA 84 mg
Spray nasal
3 dispositivos de spray nasal
(28 mg de Esketamina por dispositivo)

Vía nasal

Contiene 3 dispositivos de uso único.

Venta bajo receta oficial y decreto (Psicotrópico lista II)

USO PROFESIONAL EXCLUSIVO - PROHIBIDA SU VENTA AL PÚBLICO
Este medicamento debe ser administrado por profesionales médicos en el ámbito institucional

Industria estadounidense

Composición: Cada dispositivo proporciona dos pulverizaciones, conteniendo un total de 28 mg de esketamina (equivalente a 32,3 mg de clorhidrato de esketamina). Excipientes: ácido cítrico monohidratado, edetato disódico, hidróxido de sodio, agua para inyectables.

Información sobre el producto: ver prospecto adjunto.

IMPORTANTE: Antes de usar lea las instrucciones de uso.

Entregue el prospecto paciente adjunto a cada paciente.

Conservar a temperatura ambiente de 20°C a 25°C. Se permiten oscilaciones entre 15°C y 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaboración y acondicionamiento primario en: Renaissance Lakewood LLC, 1200 Paco Way, Lakewood, NJ 08701, New Jersey, Estados Unidos.

Acondicionamiento secundario en: Janssen Ortho LLC, State Road 933, Km 0.1, Mamey Ward, 00778 Gurabo, Puerto Rico, Estados Unidos / Janssen Cilag Manufacturing LLC, State Road 933 Km 0.1, Mamey Ward, 00778 Gurabo, Puerto Rico, Estados Unidos.

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A., Mendoza 1259 - C1428DJG - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°:
Directora Técnica: Farm. Georgina Rodriguez

LOTE:

VENCIMIENTO:


anmat
TSANG Huei Ping
CUIL 27188465507


anmat

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO
Envase secundario (Folia blister)

SPRAVATO®
ESKETAMINA
Spray nasal
28 mg de Esketamina por dispositivo

Vía nasal

Cada dispositivo proporciona dos pulverizaciones, conteniendo un total de 28 mg de esketamina.

Información sobre el producto: ver prospecto adjunto.

IMPORTANTE: Antes de usar lea las instrucciones de uso.
Entregue el prospecto paciente adjunto a cada paciente.

Conservar a temperatura ambiente de 20°C a 25°C. Se permiten oscilaciones entre 15°C y 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Contiene 1 dispositivo de uso único.

Venta bajo receta oficial y decreto (Psicotrópico lista II)

Industria estadounidense

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A., Mendoza 1259 - C1428DJG - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°:
Directora Técnica: Farm. Georgina Rodriguez

LOTE:

VENCIMIENTO:


anmat
TSANG Huei Ping
CUIL 27188465507


anmat

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO
Envase secundario

SPRAVATO®
ESKETAMINA 56 mg
Spray nasal
2 dispositivos de spray nasal
(28 mg de esketamina por dispositivo)

Vía nasal

Contiene 2 dispositivos de uso único.

Venta bajo receta oficial (Psicotrópico lista II)

<p>USO PROFESIONAL EXCLUSIVO - PROHIBIDA SU VENTA AL PÚBLICO Este medicamento debe ser administrado por profesionales médicos en el ámbito institucional</p>

Industria estadounidense

Composición: Cada dispositivo proporciona dos pulverizaciones, conteniendo un total de 28 mg de esketamina (equivalente a 32,3 mg de clorhidrato de esketamina). Excipientes: ácido cítrico monohidratado, edetato disódico, hidróxido de sodio, agua para inyectables.

Información sobre el producto: ver prospecto adjunto.

IMPORTANTE: Antes de usar lea las instrucciones de uso.

Entregue el prospecto paciente adjunto a cada paciente.

Conservar a temperatura ambiente de 20°C a 25°C. Se permiten oscilaciones entre 15°C y 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaboración y acondicionamiento primario en: Renaissance Lakewood LLC, 1200 Paco Way, Lakewood, NJ 08701, New Jersey, Estados Unidos.

Acondicionamiento secundario en: Janssen Ortho LLC, State Road 933, Km 0.1, Mamey Ward, 00778 Gurabo, Puerto Rico, Estados Unidos / Janssen Cilag Manufacturing LLC, State Road 933 Km 0.1, Mamey Ward, 00778 Gurabo, Puerto Rico, Estados Unidos.

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A., Mendoza 1259 - C1428DJG - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°:

Directora Técnica: Farm. Georgina Rodriguez

LOTE:

VENCIMIENTO:


anmat
TSANG Hwei Ping
CUIL 27188465507


anmat

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO
Envase secundario

SPRAVATO®
ESKETAMINA 84 mg
Spray nasal
3 dispositivos de spray nasal
(28 mg de Esketamina por dispositivo)

Vía nasal

Contiene 3 dispositivos de uso único.

Venta bajo receta oficial (Psicotrópico lista II)

<p>USO PROFESIONAL EXCLUSIVO - PROHIBIDA SU VENTA AL PÚBLICO Este medicamento debe ser administrado por profesionales médicos en el ámbito institucional</p>

Industria estadounidense

Composición: Cada dispositivo proporciona dos pulverizaciones, conteniendo un total de 28 mg de esketamina (equivalente a 32,3 mg de clorhidrato de esketamina). Excipientes: ácido cítrico monohidratado, edetato disódico, hidróxido de sodio, agua para inyectables.

Información sobre el producto: ver prospecto adjunto.

IMPORTANTE: Antes de usar lea las instrucciones de uso.

Entregue el prospecto paciente adjunto a cada paciente.

Conservar a temperatura ambiente de 20°C a 25°C. Se permiten oscilaciones entre 15°C y 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaboración y acondicionamiento primario en: Renaissance Lakewood LLC, 1200 Paco Way, Lakewood, NJ 08701, New Jersey, Estados Unidos.

Acondicionamiento secundario en: Janssen Ortho LLC, State Road 933, Km 0.1, Mamey Ward, 00778 Gurabo, Puerto Rico, Estados Unidos / Janssen Cilag Manufacturing LLC, State Road 933 Km 0.1, Mamey Ward, 00778 Gurabo, Puerto Rico, Estados Unidos.

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A., Mendoza 1259 - C1428DJG - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°:

Directora Técnica: Farm. Georgina Rodriguez

LOTE:

VENCIMIENTO:



anmat
TSANG Huei Ping
CUIL 27188465507



anmat

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

2

PROYECTO DE ROTULO
Envase secundario (Folia blister)

SPRAVATO®
ESKETAMINA
Spray nasal
28 mg de Esketamina por dispositivo

Vía nasal

Cada dispositivo proporciona dos pulverizaciones, conteniendo un total de 28 mg de esketamina.

Información sobre el producto: ver prospecto adjunto.

IMPORTANTE: Antes de usar lea las instrucciones de uso.
Entregue el prospecto paciente adjunto a cada paciente.

Conservar a temperatura ambiente de 20°C a 25°C. Se permiten oscilaciones entre 15°C y 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Contiene 1 dispositivo de uso único.

Venta bajo receta oficial (Psicotrópico lista II)

Industria estadounidense

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A., Mendoza 1259 - C1428DJG - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°:
Directora Técnica: Farm. Georgina Rodriguez

LOTE:

VENCIMIENTO:

anmat

TSANG Huei Ping
CUIL 27188465507

anmat

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



Buenos Aires, 26 DE FEBRERO DE 2020.-

DISPOSICIÓN N° 1005

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 59173

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: JANSSEN CILAG FARMACEUTICA SA

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 7034

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: SPRAVATO

Nombre Genérico (IFA/s): ESKETAMINA

Concentración: 28 mg

Forma farmacéutica: SPRAY NASAL

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AA1), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

ESKETAMINA 28 mg COMO ESKETAMINA CLORHIDRATO 32,3 mg
--

Excipiente (s)

ACIDO CITRICO MONOHIDRATADO 0,3 mg
EDETATO DISODICO 0,024 mg
HIDROXIDO DE SODIO (PARA AJUSTE DE pH)
AGUA PARA INYECTABLE CSP 0,2 ml

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) CON TAPÓN ELASTOMÉRICO ENSAMBLADO EN DISPOSITIVO SPRAY NASAL

Contenido por envase primario: DISPOSITIVO DE SPRAY NASAL CONTENIENDO 28 MG DE ESKETAMINA.

Contenido por envase secundario: 2 Y 3 BLISTERS CON UN DISPOSITIVO DE SPRAY NASAL CONTENIENDO 28 MG DE ESKETAMINA

Presentaciones: 2, 3

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE DE 20°C A 25°C. SE PERMITEN OSCILACIONES ENTRE 15°C Y 30°C.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA OFICIAL (PSICOTROPICOS LISTA II)

Código ATC: N06AX

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Acción terapéutica: Antidepresivo

Vía/s de administración: NASAL (ACCION LOCAL)

Indicaciones: SPRAVATO® está indicado, en combinación con un antidepresivo oral, para el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento (TRD) en adultos. **Limitaciones de Uso:** SPRAVATO® no está aprobado como agente anestésico. No se ha establecido la seguridad y efectividad de SPRAVATO® como agente anestésico.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
RENAISSANCE LAKEWOOD LLC	1200 PACO WAY, LAKEWOOD, NJ 08701	NEW JERSEY	ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
RENAISSANCE LAKEWOOD LLC	1200 PACO WAY, LAKEWOOD, NJ 08701	NEW JERSEY	ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
JANSSEN CILAG MANUFACTURING LLC	STATE ROAD 933 KM 0.1 - MAMEY WARD	00778 GURABO, PUERTO RICO	ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)
JANSSEN ORTHO LLC	STATE ROAD 933, KM 0.1 - MAMEY WARD	00778 GURABO, PUERTO RICO	ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

d) Control de calidad:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Aisina
Aisina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.	3143/15	RUTA 8, KM 63.5, FATIMA	-	ARGENTINA

País de elaboración: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

País de origen: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

País de procedencia del producto: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2001-000233-19-3



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

