IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Spravato® **Solução Spray**

cloridrato de escetamina

APRESENTAÇÃO

Solução spray nasal em frasco de uso único com 28 mg de escetamina em embalagens com 1 dispositivo de 0,2 mL.

USO INTRANASAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada dispositivo de frasco spray nasal individual de uso único contém 32,3 mg de cloridrato de escetamina, equivalente a 28 mg de escetamina, e libera dois jatos, um jato para cada narina.

Excipientes: ácido cítrico monoidratado, edetato dissódico (EDTA), hidróxido de sódio e água para injeção.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Spravato® é indicado para Transtorno Depressivo Maior em adultos que não tenham respondido adequadamente a pelo menos dois antidepressivos diferentes com dose e duração adequadas para tratar o atual episódio depressivo moderado a grave (depressão resistente ao tratamento) em combinação com antidepressivos orais (tais como ISRS – Inibidores seletivos da recaptação de serotonina e ISRSN – Inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina).

Spravato® é indicado, em conjunto com terapia antidepressiva oral, para a rápida redução dos sintomas depressivos em pacientes adultos com Transtorno Depressivo Maior com comportamento ou ideação suicida aguda.
Não foi demonstrada efetividade de **Spravato®** na prevenção do suicídio ou na redução da ideação ou comportamento suicida.
Mesmo que o paciente apresente melhoras com as doses iniciais de **Spravato®**, o uso de **Spravato®** não dispensa a necessidade de hospitalização, caso clinicamente justificada.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia e segurança de **Spravato®** em spray nasal foram avaliadas em cinco estudos clínicos de Fase 3 em pacientes adultos (18 a 86 anos) com depressão resistente ao tratamento (TRD) que atenderam aos critérios do DSM-5 [Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – 5ª edição] para transtorno depressivo maior e

que foram não respondedores a pelo menos dois tratamentos com antidepressivos (ADs) orais, com dosagem e duração adequadas, no atual episódio depressivo maior. Um mil e oitocentos e trinta e três (1833) pacientes adultos foram incluídos, dos quais 1601 pacientes foram expostos a **Spravato®**.

Depressão resistente ao tratamento – Estudos a curto prazo

O **Spravato®** foi avaliado em dois estudos de Fase 3, a curto prazo (4 semanas), randomizados, duplo-cegos, multicêntricos, controlados ativamente em pacientes com TRD. Os Estudos TRANSFORM-1 (TRD3001) e TRANSFORM-2 (TRD3002) foram conduzidos em adultos (18 a < 65 anos). Os pacientes no TRD3001 e no TRD3002 iniciaram o tratamento com **Spravato®** com 56 mg mais um AD oral diário recém-iniciado ou um AD oral diário recém-iniciado mais placebo em spray nasal no Dia 1 e as dosagens de **Spravato®** foram, então, mantidas em 56 mg ou tituladas até 84 mg, com administração duas vezes por semana durante uma fase duplo-cega de indução de 4 semanas. As doses de **Spravato®** de 56 mg ou 84 mg foram fixas no Estudo TRD3001 e flexíveis no Estudo TRD3002. Um novo AD oral aberto [(IRSN): duloxetina, venlafaxina de liberação prolongada; (ISRS): escitalopram, sertralina)] foi iniciado no Dia 1 em todos os estudos. A seleção do AD oral recém-iniciado foi determinada pelo pesquisador com base no histórico de tratamento anterior do paciente.

As características demográficas e da doença do período basal dos pacientes nos estudos TRD3001 e TRD3002 foram semelhantes entre os grupos de **Spravato®** mais AD oral e AD oral mais placebo em spray nasal. A idade mediana dos pacientes era de 47 anos (faixa de 18 a 64 anos), 67% eram do sexo feminino; 83% eram caucasianos e 5% de descendência africana, e a duração média do tratamento com AD anterior era de aproximadamente 425 dias. No momento da triagem, a duração média do episódio atual de depressão era de 168 semanas. No momento da triagem, 90% dos pacientes não tiveram resposta a ≥ 2 ADs orais e o restante dos pacientes precisavam de confirmação da não-resposta ao segundo AD durante a fase prospectiva de triagem de 4 semanas. Nos estudos TRD3001 e TRD3002, o novo AD oral aberto iniciado durante a fase duplo-cega de indução de 4 semanas foi um ISRS em 38% dos pacientes e um IRSN em 62% dos pacientes.

O desfecho primário de eficácia foi a alteração em relação ao valor basal na pontuação total da Escala de Classificação de Depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS) no final da fase duplo-cega de indução de 4 semanas. A MADRS é uma escala classificada clinicamente de dez itens usada para avaliar a severidade de sintomas depressivos. As pontuações na MADRS variam de 0 a 60, com pontuações mais altas indicando depressão mais severa.

No estudo de doses flexíveis TRD3002, para o desfecho primário de eficácia de melhora de sintomas depressivos (alteração nas pontuações totais da MADRS em relação ao valor basal no final da fase de indução de 4 semanas), **Spravato®** mais um AD oral recém-iniciado demonstrou superioridade estatística e clinicamente significativa em comparação ao tratamento padrão (AD oral recém-iniciado) mais placebo em spray nasal. No estudo TRD3001 , foi observado um efeito do tratamento clinicamente significativo na alteração das pontuações totais da MADRS em relação ao valor basal no final da fase de indução de 4 semanas a favor de **Spravato®** mais AD oral recém-iniciado em comparação ao padrão de tratamento (AD oral recém-iniciado) mais placebo em spray nasal (Tabela 1). No TRD3002, as melhoras na pontuação total da Escala de Incapacidade de Sheehan (SDS), que avalia o

comprometimento funcional global, e na pontuação total do Questionário de Saúde do Paciente-9 (PHQ-9), que avalia sintomas de depressão, favoreceram numericamente **Spravato®** mais um AD oral recém-iniciado em comparação ao tratamento padrão (AD oral recém-iniciado) mais placebo em spray nasal.

Tabela 1: Resultados Primários de Eficácia para a Alteração na Pontuação Total da MADRS para Estudos Clínicos de 4 Semanas (MMRM)

Nº. do Estudo	**Grupo de Tratamento§**	**Número de Pacientes**	**Pontuação Média do Período Basal (DP)**	**Alteração Média de MQ do Período Basal até o final da Semana 4 (EP)**	**Diferença Média de IS MQ (IC de 95%)† Valor de p bi-lateral**
TRD3001	**Spravato®** 56 mg + AD oral	115	37,4 (4,8)	-18,8 (1,3)	-4,1 (-7,7, -0,5)# NA*
	Spravato® 84 mg + AD oral	114	37,8 (5,6)	-18,5 (1,4)	-3,2 (-6,9, 0,5)# p=0,088
	AD oral + placebo em spray nasal	113	37,5 (6,2)	-14,8 (1,3)	-
TRD3002	**Spravato®** (56 mg ou 84 mg) + AD oral	114	37,0 (5,7)	-19,8 (1,3)	-4,0 (-7,3; -0,6)‡ p=0,020
	AD oral + placebo em spray nasal	109	37,3 (5,7)	-15,8 (1,3)	-

DP = desvio padrão; EP = erro padrão; Média de MQ = média de mínimos quadrados; IC = intervalo de confiança; AD = antidepressivo; N/A = não aplicável

§ escetamina ou placebo com administração por via nasal; AD oral = tratamento padrão (AD recém-iniciado)

† Diferença (**Spravato®** + AD oral menos AD oral + placebo em spray nasal) na alteração média de mínimos quadrados em relação ao valor basal

‡ Grupos de tratamento que foram estatisticamente e significativamente superiores ao AD oral + placebo em spray nasal

Estimativa mediana sem viés (isto é, combinação ponderada das médias de MQ da diferença em relação ao AD oral + placebo em spray nasal) e intervalo de confiança flexível de 95%

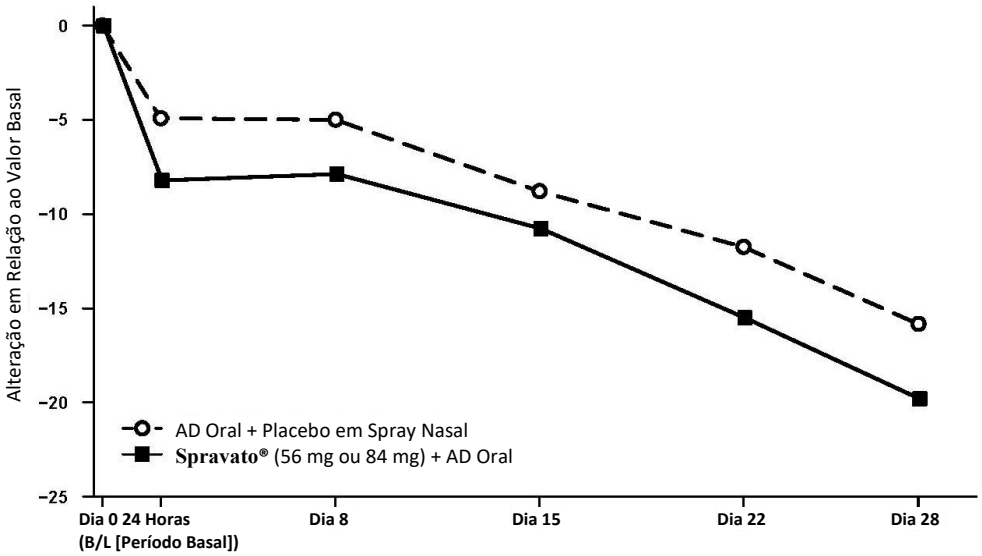
* Não formalmente avaliado em acordo com a sequência de teste pré-definida

- Evolução no Tempo da Resposta ao Tratamento

No Estudo TRD3002, foi observado um efeito de **Spravato®** sobre a redução de sintomas logo em 24 horas pós-dose e aumentou nas semanas subsequentes, com o efeito antidepressivo completo de **Spravato®** observado até o Dia 28. Ao longo de toda a fase duplo-cega de indução de 4 semanas do Estudo TRD3002, a alteração média na pontuação total da MADRS para **Spravato®** com dose flexível (56 mg ou 84 mg) mais AD oral foi maior do que para AD oral mais placebo com administração por via nasal. No Dia 28, 67% dos pacientes randomizados para **Spravato®** estavam recebendo a administração de 84 mg. A Figura 1 (Análise de MMRM) descreve a evolução no tempo da resposta no desfecho primário de eficácia (MADRS) no Estudo TRD3002. Um efeito do tratamento

consistente foi observado no Estudo TRD3001.

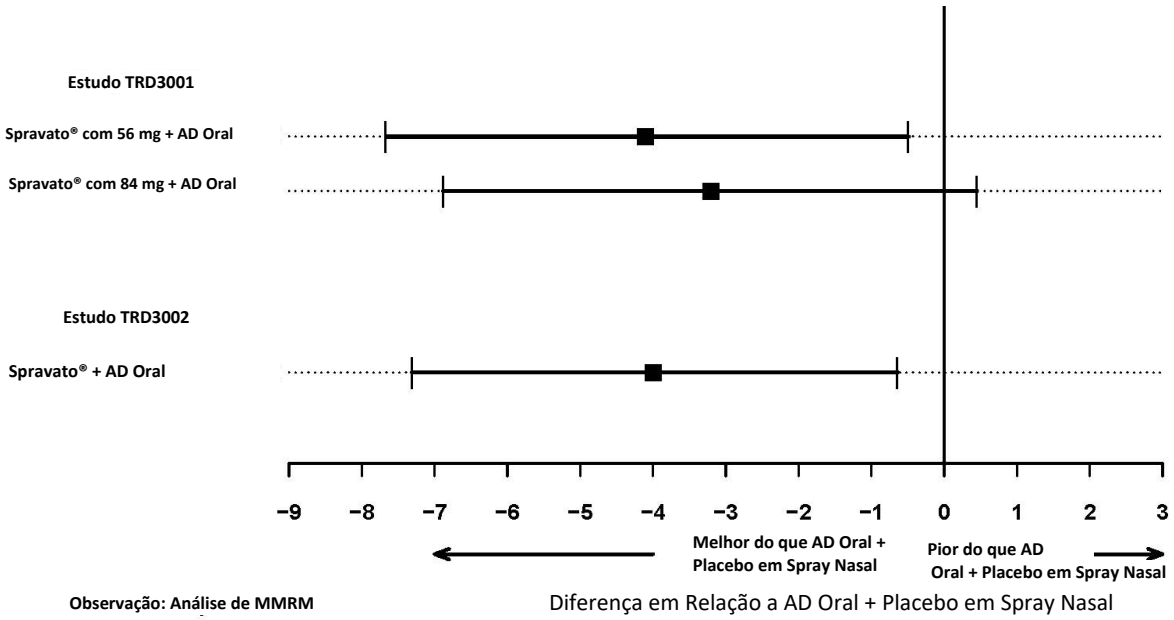
Figura 1: Alteração Média de Mínimos Quadrados em Relação ao Valor Basal na Pontuação Total da MADRS ao Longo do Tempo no Estudo TRD3002* (Conjunto de Análise Completo) – Análise de MMRM



* Observação: Nesse estudo de doses flexíveis, a administração foi individualizada com base na eficácia e na tolerabilidade. Poucos pacientes (< 10%) tiveram uma redução na dose de **Spravato®** de 84 mg para 56 mg e quase todos permaneceram com a administração da dose mais baixa na duração da fase de indução.

Além disso, no estudo TRD3002, a associação de **Spravato®** mais AD oral foi superior à associação de AD oral mais placebo em spray nasal em termos da alteração média em relação ao valor basal na pontuação total da MADRS no final da Semana 4. Uma diferença consistente entre os tratamentos foi observada no Estudo TRD3001 [Figura 2 (MMRM)].

Figura 2: Diferença de Spravato® Mais AD Oral *versus* AD Oral Mais Placebo em Spray Nasal na Alteração Média em Relação ao Valor Basal na Pontuação Total da MADRS no Final da Semana 4 (MMRM)



Taxas de resposta e remissão

A resposta foi definida como uma redução de ≥ 50% na pontuação total da MADRS em relação ao valor basal da fase de indução. Com base na redução na pontuação total da MADRS em relação ao valor basal, a proporção de pacientes nos Estudos TRD3001 e TRD3002 que demonstraram resposta ao tratamento com **Spravato®** mais AD oral foi maior do que aquela para AD oral mais placebo em spray nasal ao longo de toda a fase duplo-cega de indução de 4 semanas (Tabela 2).

A remissão foi definida como uma pontuação total da MADRS de ≤ 12. Em todos os três estudos, uma maior proporção de pacientes tratados com **Spravato®** mais AD oral estava em remissão no final da fase duplo-cega de indução de 4 semanas do que para AD oral mais placebo em spray nasal (Tabela 2).

Tabela 2: Taxas de Resposta e Remissão em Estudos Clínicos de 4 Semanas

		Número de Pacientes (%)						
		Taxa de Resposta†						**Taxa de Remissão‡**
Nº. do Estudo	**Grupo de Tratamento§**	**24 horas**	**Semana 1**	**Semana 2**	**Semana 3**	**Semana 4**	**Semana 4 NNT (95% IC)**	**Semana 4**
TRD3001	**Spravato®** com 56 mg + AD oral	20 (19,0%)	21 (18,4%)	29 (26,4%)	52 (48,6%)	60 (54,1%)	7 (3,5; 47,4)	40 (36,0%)

	Spravato® com 84 mg + AD oral	17 (16,3%)[#]	16 (15,0%)	25 (25,3%)	33 (34,4%)	52 (53,1%)	7 (3,6; 148,0)	38 (38,8%)
	AD oral + placebo em spray nasal	8 (7,9%)	5 (4,5%)	15 (14,2%)	25 (23,8%)	42 (38,9%)		33 (30,6%)
TRD3002	**Spravato®** com 56 mg ou 84 mg + AD oral	18 (16,5%)	15 (13,8%)	29 (27,1%)	54 (52,4%)	70 (69,3%)	6 (3,3; 24,9)	53 (52,5%)
	AD oral + placebo em spray nasal	11 (10,8%)	13 (12,4%)	23 (22,5%)	35 (33,7%)	52 (52,0%)		31 (31,0%)

AD = antidepressivo; ND = não disponível; NNT = Número necessário para tratar; IC = intervalo de coonfiança; inf = infinito

[§] **Spravato®** ou placebo com administração por via nasal; AD oral = tratamento padrão (AD recém-iniciado)

[†] Resposta foi definida como uma redução de ≥ 50% na pontuação total da MADRS em relação ao valor basal

[‡] Remissão foi definida como uma pontuação total da MADRS de ≤ 12

[#] A primeira dose consistiu em **Spravato®** com 56 mg + AD oral

Depressão resistente ao tratamento – Estudos a longo prazo

Estudo de prevenção de recidiva

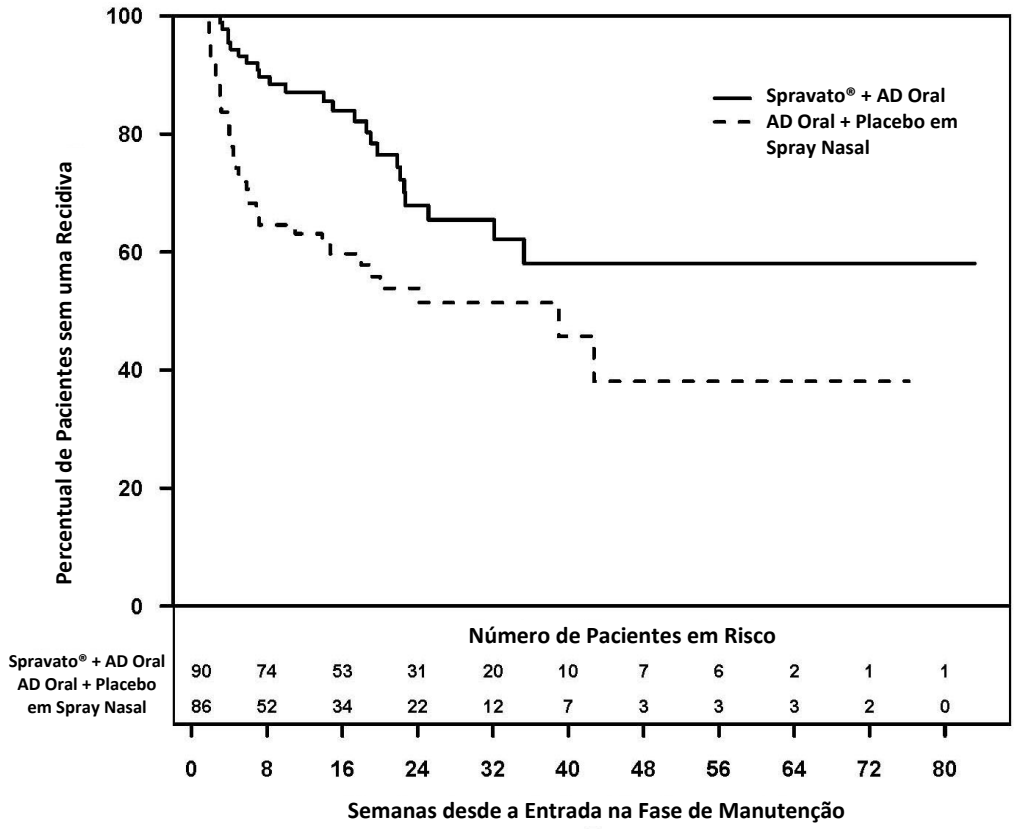
O Estudo SUSTAIN-1 (TRD3003) foi um estudo de prevenção de recidiva a longo prazo, randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos, ativamente controlados, multicêntrico. Ao total, 705 pacientes foram incluídos; 437 incluídos diretamente; 150 transferidos do TRD3001 e 118 transferidos do TRD3002. Os pacientes incluídos diretamente receberam a administração de **Spravato®** (56 mg ou 84 mg duas vezes por semana) mais AD oral em uma fase aberta de indução de 4 semanas. Os pacientes que foram respondedores (redução da pontuação total da MADRS de ≥ 50% em relação ao valor basal) continuaram a receber o tratamento com **Spravato®** mais AD oral em uma fase de otimização de 12 semanas. No final da fase aberta de indução, 52% dos pacientes estavam em remissão (pontuação total da MADRS de ≤ 12) e 66% dos pacientes foram respondedores (melhora de ≥ 50% na pontuação total da MADRS). Quatrocentos e cinquenta e cinco (455) pacientes tratados com escetamina entraram na fase de otimização, pacientes em remissão estável ou resposta estável foram randomizados para continuar com **Spravato®** ou parar **Spravato®** e mudar para o placebo de spray nasal. Após um tratamento inicial de 16 semanas com **Spravato®** mais AD oral, 176 (39%) dos pacientes estavam em remissão estável e 121 (27%) estavam em resposta estável (mas não em remissão estável). A remissão estável foi definida como uma pontuação total da MADRS de ≤ 12 em pelo menos 3 das últimas 4 semanas da fase de otimização e a resposta estável foi definida como uma redução de ≥ 50% na pontuação total da MADRS em relação ao valor basal nas últimas 2 semanas da fase de otimização, mas não em remissão estável.

As características demográficas e da doença do período basal dos pacientes randomizados para a fase duplo-cega de manutenção foram semelhantes entre os grupos de **Spravato®** mais AD oral e AD oral mais placebo, a idade mediana dos pacientes era de 48 anos (faixa de 19 a 64 anos), 66% eram do sexo feminino; 90% eram caucasianos e 4% de descendência africana.

- Remissão Estável

Os pacientes em remissão estável que continuaram o tratamento com **Spravato®** mais AD oral apresentaram um tempo até a recidiva de sintomas depressivos estatística e significativamente mais longo do que os pacientes com a administração de tratamento padrão (AD oral) mais placebo em spray nasal (Figura 3). A recidiva foi definida como uma pontuação total da MADRS de ≥ 22 por 2 semanas consecutivas ou hospitalização em razão de agravamento da depressão ou qualquer outro evento clinicamente relevante indicativo de recidiva. O tempo mediano até a recidiva para o grupo de tratamento padrão (AD oral) mais placebo em spray nasal foi de 273 dias, enquanto que a mediana não foi estimável para **Spravato®** mais AD oral, uma vez que esse grupo nunca alcançou uma taxa de recidiva de 50%.

Figura 3: Tempo até a Recidiva em Pacientes em Remissão Estável no Estudo TRD3003 (Conjunto de Análise Completo)

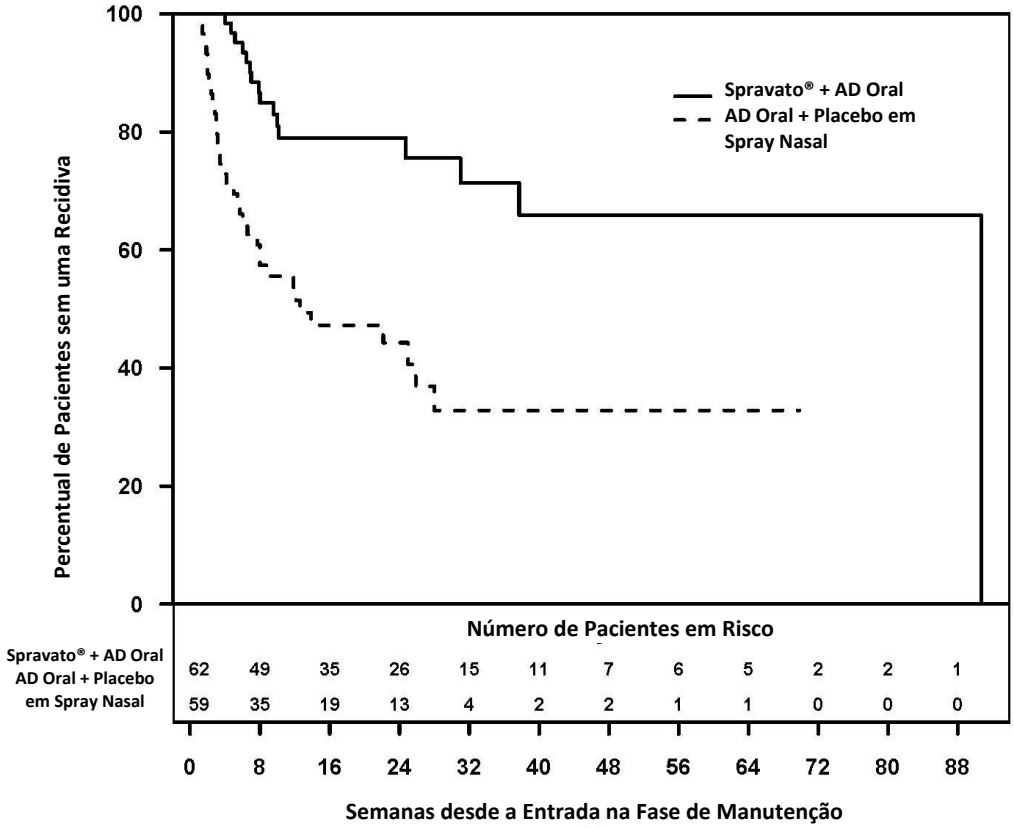


Para pacientes em remissão estável, a razão de risco estimada (IC de 95%) de **Spravato®** mais AD oral em relação ao tratamento padrão (AD oral) mais placebo em spray nasal, com base em estimativas ponderadas, foi de 0,49 (IC de 95%: 0,29; 0,84), indicando que pacientes que estavam em remissão estável e continuaram o tratamento com **Spravato®** mais AD oral nesse grupo tiveram, em média, 51% menos probabilidade de apresentar recidiva do que pacientes que trocaram para o tratamento padrão (AD oral) mais placebo em spray nasal.

- Resposta Estável

Os resultados de eficácia também foram consistentes para pacientes em resposta estável que continuaram o tratamento com **Spravato®** mais AD oral; os pacientes apresentaram um tempo até a recidiva de sintomas depressivos estatística e significativamente mais longo do que os pacientes com a administração de tratamento padrão (AD oral) mais placebo em spray nasal (Figura 4). O tempo mediano até a recidiva para o grupo de tratamento padrão (AD oral) mais placebo em spray nasal (88 dias) foi mais curto em comparação àquele para o grupo de **Spravato®** mais AD oral (635 dias).

Figura 4: Tempo até a Recidiva em Pacientes em Resposta Estável no Estudo TRD3003 (Conjunto de Análise Completo)



Para pacientes em resposta estável, a razão de risco estimada (IC de 95%) de **Spravato®** mais AD oral em relação ao tratamento padrão (AD oral) mais placebo em spray nasal, com base no modelo de riscos proporcionais de Cox, foi de 0,30 (IC de 95%: 0,16; 0,55), indicando que pacientes que eram respondedores estáveis e continuaram o tratamento com **Spravato®** mais AD oral nesse grupo tiveram, em média, 70% menos probabilidade de apresentar uma recidiva do que pacientes que trocaram para o tratamento padrão (AD oral) mais placebo em spray nasal.

A inclusão no TRD3003 foi escalonada ao longo de aproximadamente 2 anos. A fase de manutenção foi de duração variável e continuou até que o paciente individual apresentasse uma recidiva de sintomas depressivos, ou descontinuasse por qualquer outro motivo, ou o estudo terminasse em razão da ocorrência do número necessário de eventos de recidiva. Os números de exposição foram influenciados pela interrupção do estudo com um número predeterminado de recidivas, com base na análise interina. Após um tratamento inicial de 16 semanas com **Spravato®** mais AD oral, a duração mediana da exposição a **Spravato®** na fase de manutenção foi de 4,2 meses (faixa: 1 dia a 21,2 meses) em pacientes tratados com **Spravato®** (remissão estável e resposta estável). Nesse estudo, 31,6% dos pacientes receberam **Spravato®** por mais de 6 meses e 7,9% dos pacientes receberam **Spravato®** por mais de 1 ano na fase de manutenção.

Frequência de Administração

A partir da Semana 8, um algoritmo (com base na MADRS) foi usado para determinar a frequência de administração da dose. Os pacientes em remissão (isto é, a pontuação total da MADRS era de ≤ 12) recebiam a administração da dose em semanas alternadas; mas, se a pontuação total da MADRS aumentasse para > 12, então a frequência era aumentada para administração semanal pelas próximas 4 semanas; com o objetivo de manter o paciente na menor frequência de administração da dose a fim de conservar a resposta/remissão. A frequência de doses utilizada na maior parte do tempo durante a fase de manutenção é mostrada na Tabela 3. Dos pacientes randomizados para **Spravato®**, 60% receberam 84 mg e 40% receberam 56 mg.

Tabela 3: Frequência de Administração da Dose Usada na Maior Parte do Tempo; Fase de Manutenção (Estudo TRD3003)

	Remissão Estável		Respondedores Estáveis	
	Spravato®+ AD Oral (N = 90)	AD Oral + Placebo em Spray Nasal (N = 86)	**Spravato®**+ AD Oral (N = 62)	AD Oral + Placebo em Spray Nasal (N = 59)
Maior frequência de administração da dose				
Semanal	21 (23,3%)	27 (31,4%)	34 (54,8%)	36 (61,0%)
Em semanas alternadas	62 (68,9%)	48 (55,8%)	21 (33,9%)	19 (32,2%)
Semanal ou em semanas alternadas	7 (7,8%)	11 (12,8%)	7 (11,3%)	4 (6,8%)

Estudo de Segurança e Eficácia a Longo Prazo Aberto

O Estudo SUSTAIN-2 (TRD3004) foi um estudo aberto, a longo prazo de **Spravato®** mais AD oral em pacientes com TRD.

O desfecho primário foi avaliar a segurança e a eficácia a longo prazo (até 52 semanas) de **Spravato®**. O **Spravato®** não foi associado a efeitos sobre a função cognitiva ou sintomas emergentes do tratamento de cistite intersticial. No subgrupo de idosos (≥ 65 anos de idade), foi observado retardamento do tempo de reação, com início na Semana 20 e até o final do estudo, no entanto, o desempenho em outros exames cognitivos permaneceu estável.

Além disso, não houve nenhuma evidência de sintomas de abstinência e/ou rebote após a cessação do tratamento com **Spravato®**. Não foi relatado nenhum caso de depressão respiratória e não houve nenhuma evidência de alterações relacionadas ao tratamento em parâmetros laboratoriais.

O peso corporal médio permaneceu estável durante o tratamento com **Spravato®** mais AD oral tanto na fase de indução quanto na fase de manutenção (alteração média em relação ao valor basal ± desvio padrão de -0,29 ± 2,15 kg no Dia 28 e de 0,44 ± 5,83 kg na Semana 48).

O TRD3004 também avaliou a eficácia a longo prazo, incluindo os efeitos sobre os sintomas depressivos. No final da fase de indução de 4 semanas, a taxa de resposta (melhora de ≥ 50% em relação ao valor basal na pontuação total da MADRS) foi de 78,4% (593/756) e a taxa de remissão (pontuação total da MADRS de ≤ 12) foi de 47,2% (357/756); dos respondedores que prosseguiram para a fase de manutenção, 76,5% (461/603) estavam em resposta e

58,2% (351/603) estavam em remissão no desfecho.

Rápida Redução dos Sintomas Depressivos em Adultos com Transtorno Depressivo Maior Com Comportamento ou Ideação Suicida Aguda

Spravato® foi avaliado em dois estudos de Fase 3 idênticos, de curta duração (4 semanas), randomizados, duplo-cego, multicêntricos, controlados por placebo, ASPIRE I (SUI3001; NCT03039192) e ASPIRE II (SUI3002; NCT03097133) em pacientes adultos com transtorno depressivo maior (TDM) moderado a grave (pontuação total MADRS > 28) que tiveram ideação suicida ativa com intenção. Nesses estudos, os pacientes receberam tratamento com **Spravato®** 84 mg ou spray nasal de placebo duas vezes por semana, durante 4 semanas. Todos os pacientes receberam tratamento de cuidado padrão abrangente (SOC), incluindo uma internação inicial e uma terapia antidepressiva oral (AD) recém-iniciada ou otimizada (monoterapia com AD ou AD com regime terapêutico adicional, tais como ISRSs, IRSNs, outros antidepressivos, antipsicóticos atípicos e estabilizadores de humor), conforme determinado pelo investigador. Após a primeira dose, foi permitida uma única redução de dose para **Spravato®** 56 mg em pacientes que não toleraram a dose de 84 mg.

As características demográficas e basais da doença dos pacientes nos estudos SUI3001 e SUI3002 foram semelhantes entre os grupos **Spravato®** mais SOC ou spray nasal placebo mais SOC. A idade média dos pacientes foi de 40 anos (faixa de 18 a 64 anos), 61% eram do sexo feminino; 73% caucasianos e 6% negros; e 63% dos pacientes tiveram pelo menos uma tentativa de suicídio anterior. A população de pacientes estudados nos estudos SUI3001 e SUI3002 tiveram uma pontuação média total na escala de avaliação de depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS) de 40, 82% dos pacientes tiveram uma pontuação total de MADRS > 34 (considerada grave) e 90% dos pacientes preencheram os critérios de TDM grave do DSM-5. Antes de entrar no estudo, 92% dos pacientes estavam recebendo terapia antidepressiva. Durante o estudo, como parte do tratamento padrão, 40% dos pacientes receberam AD em monoterapia, 54% dos pacientes receberam AD com regime terapêutico adicional e 6% dos pacientes trocaram entre AD em monoterapia ou AD com regime terapêutico adicional em algum momento durante a fase duplo-cega.

O objetivo primário foi avaliar a eficácia do **Spravato®** 84 mg em comparação com o spray nasal placebo, além do SOC abrangente na redução dos sintomas da TDM, em pacientes que tiveram ideação suicida ativa com a intenção medida pela alteração da pontuação total do MADRS (medida de eficácia primária) basal 24 horas após a primeira dose (Dia 2).

No SUI3001 e SUI3002, o **Spravato®** mais SOC demonstrou superioridade estatística para o desfecho de eficácia primário em comparação com o spray nasal placebo mais SOC (vide Tabela 4).

Tabela 4: Resultados de eficácia primária da alteração da linha basal na pontuação total do MADRS 24 horas após a primeira dose (estudos SUI3001 e SUI3002) (ANCOVA*)

Nº do Estudo	Grupo de Tratamento§	Número de Pacientes	Escore Médio da Linha Basal (DP)	Alteração Média dos Quadrados Mínimos da Linha Basal 24 após Primeira Dose (EP)	Diferença da Média dos Quadrados Mínimos (IC 95%)† valor de p
SUI3001	**Spravato®** 84 mg + SOC	111	41,3 (5,87)	-15,9 (1,04)	-3,8 (-6,56; -1,09) ‡ P=0,006
	Placebo nasal spray + SOC	112	41,0 (6,29)	-12,0 (1,02)	-
SUI3002	**Spravato®** 84 mg + SOC	113	39,4 (5,21)	-16,0 (1,02)	-3,9 (-6,60; -1,11) ‡ P=0,006
	Placebo nasal spray + SOC	113	39,9 (5,76)	-12,2 (1,05)	-
Dados Agrupados dos Estudos (SUI3001 e SUI3002)	**Spravato®** 84 mg + SOC	224	40,3 (5,61)	-16,0 (0,72)	-3,8 (-5,75; -1,89) ‡
	Placebo nasal spray + SOC	225	40,4 (6,04)	-12,1 (0,72)	-

DP=desvio padrão; EP=erro padrão; Média MQ =média dos mínimos quadrados; IC=intervalo de confiança; SOC=tratamento de cuidado padrão.

* ANCOVA LOCF: Para o SUI3001, 1 indivíduo (no grupo placebo + SOC) não teve a pontuação total do MADRS do Dia 2 (24 horas após a primeira dose) e a pontuação total do MADRS foi transcrita de 4 horas após a primeira dose. Para o SUI3002, dos 6 indivíduos que não tiveram a pontuação total do MADRS do Dia 2 (24 horas após a primeira dose), 5 deles apresentaram a pontuação total do MADRS 4 horas após a primeira dose

§ Escetamina ou placebo administrados via intranasal.

† Diferença (**Spravato®** + SOC menos placebo nasal spray + SOC) na alteração dos quadrados mínimos da linha basal.

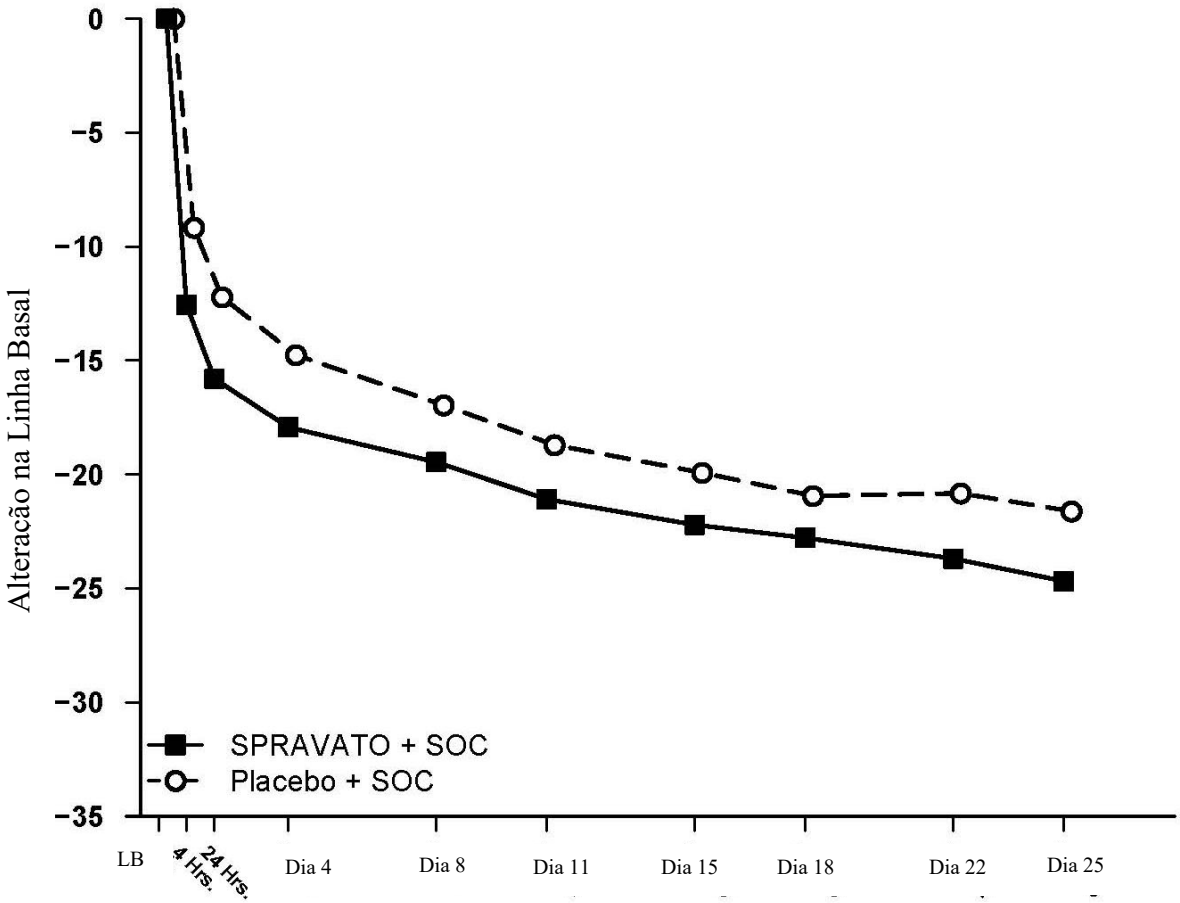
‡ Grupos de tratamento foram estatisticamente superiores ao placebo nasal spray + SOC.

As diferenças do tratamento (IC 95%) na mudança da linha basal na pontuação total do MADRS no Dia 2 (24 horas após a primeira dose) entre **Spravato®** + SOC e placebo + SOC foram de -4,81 (-7,26; -2,36) para a subpopulação que relatou uma tentativa anterior de suicídio (N = 282) e -2,32 (-5,54; 0,91) para a subpopulação que não relatou uma tentativa de suicídio anterior (N = 166).

Resposta ao Tratamento ao Longo do Tempo

Tanto no SUI3001 quanto no SUI3002, a diferença do tratamento de **Spravato®** em comparação ao placebo foi observada a partir de 4 horas. Entre 4 horas e o Dia 25, os grupos **Spravato®** e placebo continuaram a melhorar; a diferença entre os grupos geralmente permaneceu, mas não pareceu aumentar ao longo do tempo até o Dia 25. A Figura 5 mostra a evolução do desfecho de eficácia primário da mudança na pontuação total do MADRS com os dados agrupados do SUI3001 e do SUI3002.

Figura 5: Alteração média dos mínimos quadrados da linha basal na pontuação total do MADRS ao longo do tempo no SUI3001 e SUI3002 * (agrupado, conjunto de análises completas) - MMRM



* Nota: Nestes estudos, após a primeira dose, foi permitida uma única redução de dose para **Spravato®** 56 mg para pacientes que não toleraram a dose de 84 mg. Aproximadamente 16% dos pacientes tiveram redução na dose de **Spravato®** de 84 mg para 56 mg duas vezes por semana.

A alteração no escore da escala MADRS no período de 4 semanas, com administração de escetamina duas vezes por semana, foi analisada como desfecho secundário nos estudos clínicos usando um modelo de efeitos mistos para medidas repetidas (MMRM) em dados de casos observados. As diferenças médias de tratamento LS numericamente favoreceram o grupo escetamina + SOC em todos os pontos de tempo durante a fase de tratamento duplo-cego: 4 horas e 24 horas após a primeira dose, bem como nos dias 4, 8, 11, 15, 18, 22 e 25. A diferença média de tratamento LS (IC 95%) no Dia 25 foi -3,1 (-5,41; -0,73).

Taxas de Remissão

Nos estudos de Fase 3, a porcentagem de pacientes que alcançou remissão (pontuação total do MADRS ≤ 12 em um determinado momento durante o estudo) foi maior no grupo **Spravato®** + SOC do que no grupo placebo + SOC em todos os momentos durante a fase duplo-cega de tratamento (Tabela 5).

Tabela 5: Pacientes que atingiram remissão do TDM; fase de tratamento duplo-cego; conjunto de análise de eficácia total

	SUI3001		**SUI3002**		**Dados Agrupados dos Estudos (SUI3001 e SUI3002)**	
	Placebo + SOC 112	**Spravato®** + SOC 112	Placebo + SOC 113	**Spravato®** + SOC 114	Placebo + SOC 225	**Spravato®** + SOC 226
Dia 1, 4 horas após primeira dose Pacientes em Remissão do TDM	9 (8,0%)	12 (10,7%)	4 (3,5%)	12 (10,5%)	13 (5,8%)	24 (10,6%)
Dia 2, 24 horas após primeira dose Pacientes em Remissão do TDM	10 (8,9%)	21 (18,8%)	12 (10,6%)	25 (21,9%)	22 (9,8%)	46 (20,4%)
Dia 25 Pacientes em Remissão do TDM	38 (33,9%)	46 (41,1%)	31 (27,4%)	49 (43,0%)	69 (30,7%)	95 (42,0%)

SOC = tratamento de cuidado padrão.
Nota: Remissão é baseada em uma pontuação total do MADRS ≤12. Pacientes que não atenderam a esse critério ou descontinuaram antes do prazo, por qualquer motivo, não são considerados em remissão.

Avaliação da Escala (CGI-SS-r)

A severidade da suicidalidade, conforme medido pela escala *Clinical Global Impression - Severity of Suicidality - Revised* (CGI-SS-r) em 24 horas após a primeira dose foi o desfecho secundário principal. No geral pacientes em ambos os grupos de tratamento tiveram melhoras na CGI-SS-r, embora não houvesse diferença estatisticamente significativa entre os grupos de tratamento. A eficácia a longo prazo do **Spravato®** na prevenção do suicídio não foi estabelecida.

Referências bibliográficas:

1. FEDGCHIN, M.; TRIVEDI, M.; DALY, E. J. et al. Randomized, Double-Bind Study of Fixed-Dosed Intranasal Esketamine Plus Oral Antidepressant vs. Active Control in Treatment-Resistant Depression. In: 9th Biennial Conference of the International Society for Affective Disorders (ISAD), 2018, Houston.

2. POPOVA, V.; DALY, E. J.; TRIVEDI, M. et al. Randomized, Double-Blind Study of Flexibly-Dosed Intranasal Esketamine Plus Oral Antidepressant vs. Active Control in Treatment-Resistant Depression. In: 2008 Annual Meeting of The American Psychiatric Association (APA), 2018, Nova Iorque.

3. WAJS, E.; ALUISIO, L.; MORRISON, R. et al. Long-Term Safety of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant in Patients with Treatment-Resistant Depression: Phase 3, Open-Label, Safety and Efficacy Study (SUSTAIN-2). In: 2018 Annual Meeting of The American Society of Clinical Psychopharmacology (ASCP), 2018, Miami.

4. DALY, E.; TRIVEDI, M.; JANIK, A. et al. A Randomized Withdrawal, Double-blind, Multicenter Study of Esketamine Nasal Spray Plus an Oral Antidepressant for Relapse Prevention in Treatment-resistant Depression. In: 2018 Annual Meeting of The American Society Of Clinical Psychopharmacology (ASCP), 2018, Miami.

5. OCHS-ROSS, R.; DALY, E.; LANE, R. et al. Efficacy and safety of intranasal esketamine plus an oral antidepressant in elderly patients with treatment-resistant depression. In: 2018 Annual Meeting of The American Psychiatric Association, 2018, Nova Iorque.

6. FU, D. J.; IONESCU, D.; LI, X. et al. Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Major Depressive Disorder Symptoms in Patients Who Have Active Suicidal Ideation With Intent: Double-Blind, Randomized Study (ASPIRE I). In: J Clin Psychiatry 81:3, May/June 2020.

7. IONESCU D.; FU D.J.; QIU X. et al. Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Depressive Symptoms in Patients with Major Depressive Disorder Who Have Active Suicide Ideation with Intent: Results of a Phase 3, Double-Blind, Randomized Study (ASPIRE II). The International Journal of Neuropsychopharmacology. https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa068.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

A escetamina, o enantiômero S da cetamina racêmica, é um antidepressivo com um novo mecanismo de ação. Ela é um antagonista não seletivo, não competitivo do receptor *N*-metil-*D*-aspartato (NMDA), um receptor ionotrópico do glutamato.Supostos contribuintes etiológicos da depressão, incluindo estresse e outras condições, são conhecidos por causar comprometimento estrutural e funcional de sinapses em regiões cerebrais envolvidas na regulação do humor e do comportamento emocional. Evidências dentro da literatura sugerem que, por meio do antagonismo do receptor NMDA, a escetamina produz um aumento transitório na liberação de glutamato, levando a aumentos na estimulação do receptor ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiônico (AMPAR) e, subsequentemente, a aumentos na sinalização neurotrófica que restauram a função sináptica nessas regiões cerebrais. Ao contrário de outros tratamentos com antidepressivos, a ação antidepressiva primária da escetamina não envolve diretamente receptores de monoaminas, GABA ou opioides.

Efeitos farmacodinâmicos

Efeito sobre a capacidade de dirigir

Os efeitos de **Spravato®** sobre as habilidades de direção foram avaliados em um estudo em 23 pacientes adultos com transtorno depressivo maior. O estudo, o qual foi simples-cego e controlado por placebo, avaliou os efeitos de uma dose única de 84 mg de escetamina em spray nasal sobre a direção no dia seguinte. O desempenho de direção nas estrada foi avaliado pelo desvio padrão da posição lateral (DPPL), uma medida de comprometimento da direção. Uma bebida contendo etanol foi usada como um controle positivo. O DPPL após a administração da dose única de 84 mg de escetamina em spray nasal foi semelhante àquele do placebo. O limite superior do intervalo de confiança (IC) de 95% bilateral da diferença média entre a dose única de escetamina e o placebo foi de 0,58 cm, que é menor

do que a margem de não inferioridade pré-especificada de 2,4 cm. O limite inferior do IC de 95% da diferença média entre o etanol e o placebo foi de 1,03 cm ($p < 0,001$), confirmando a sensibilidade do ensaio.

Efeito sobre o intervalo QT/QTc e a eletrofisiologia cardíaca

O tratamento com **Spravato®** não prolongou o intervalo QTc. O efeito de **Spravato®** (84 mg em spray nasal e 0,8 mg/kg de escetamina com administração por infusão intravenosa ao longo de 40 minutos) sobre o intervalo QTc foi avaliado em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e por controle positivo (moxifloxacino com 400 mg), de 4 períodos, de cruzamento em 60 indivíduos sadios. As concentrações máximas de escetamina no plasma produzidas pela infusão intravenosa foram aproximadamente 3 vezes mais altas do que as concentrações máximas produzidas pela dose nasal de 84 mg. O limite superior do intervalo de confiança de 90% para o maior intervalo QTc ajustado por placebo e corrigido pelo valor basal permaneceu abaixo de 10 mseg, em todos os tempos avaliados com base no método de correção de Fridericia (QTcF) para ambos os grupos de tratamento.

Propriedades Farmacocinéticas

- Absorção

A biodisponibilidade absoluta média de 84 mg de escetamina com administração na forma de spray nasal é de aproximadamente 48%.

A escetamina é rapidamente absorvida pela mucosa nasal após a administração nasal e pode ser medida no plasma dentro de 7 minutos após uma dose de 28 mg. O tempo até alcançar a concentração plasmática máxima ($t_{máx}$) é tipicamente de 20 a 40 minutos após o último jato nasal de uma sessão de tratamento. (vide "Posologia e Modo de Usar").

Aumentos lineares dependentes da dose na $C_{máx}$ e na ASC_{∞} plasmáticas da escetamina em spray nasal foram produzidos por doses de 28 mg, 56 mg e 84 mg.

O perfil farmacocinético da escetamina é semelhante após a administração de dose única e de doses repetidas, sem qualquer acúmulo no plasma quando a escetamina é administrada duas vezes por semana.

- Distribuição

O volume de distribuição em estado de equilíbrio médio da escetamina com administração por via intravenosa é de 709 L.

A proporção da concentração total de escetamina que é ligada a proteínas no plasma humano é, em média, de 43 a 45%. O grau em que a escetamina é ligada a proteínas plasmáticas não é dependente da função hepática ou renal.

A escetamina não é um substrato dos transportadores de glicoproteína-P (P-gp; proteína de resistência a múltiplos medicamentos 1), proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP) ou transportador de ânions orgânicos (OATP) 1B1 ou OATP1B3. A escetamina não inibe esses transportadores ou a proteína de extrusão de múltiplos medicamentos e toxinas 1 (MATE1) e a MATE2-K ou o transportador de cátions orgânicos 2 (OCT2), o OAT1 ou o OAT3.

- Metabolismo

A escetamina é extensivamente metabolizada no fígado. A via metabólica primária da escetamina em microssomos hepáticos humanos é a N-desmetilação para formar a nor-escetamina. As principais enzimas do CYP responsáveis pela N-desmetilação da escetamina são a CYP2B6 e a CYP3A4. Outras enzimas do CYP, incluindo a CYP2C19 e a CYP2C9, contribuem em um grau muito menor. A nor-escetamina é subsequentemente metabolizada por meio de vias dependentes do CYP em outros metabólitos, alguns dos quais passam por glicuronidação.

- Eliminação

O clearance médio da escetamina com administração por via intravenosa foi de aproximadamente 89 L/hora. Depois que a $C_{máx}$ foi alcançada após a administração nasal, a diminuição nas concentrações de escetamina no plasma foi rápida nas primeiras poucas horas e, então, mais gradual. A meia-vida terminal mediana após a administração na forma de spray nasal geralmente variou de 7 a 12 horas.

Após a administração intravenosa de escetamina radiomarcada, aproximadamente 78% e 2% da radioatividade administrada foi recuperada na urina e nas fezes, respectivamente. Após a administração oral de escetamina radiomarcada, aproximadamente 86% e 2% da radioatividade administrada foi recuperada na urina e nas fezes, respectivamente. A radioatividade recuperada consistiu primariamente em metabólitos da escetamina. Para as vias intravenosa e oral de administração, < 1% da dose foi excretada na urina na forma de medicamento inalterado.

Populações especiais

- Idosos (65 anos de idade e mais velhos)

A farmacocinética da escetamina com administração na forma de spray nasal foi comparada entre indivíduos idosos porém sadios, e adultos sadios mais jovens. Os valores médios de $C_{máx}$ e ASC_{∞} da escetamina produzidos por uma dose de 28 mg foram 21% e 18% mais altos, respectivamente, em indivíduos idosos (faixa de idade de 65 a 81 anos) em comparação a adultos mais jovens (faixa de idade de 22 a 50 anos). Os valores médios de $C_{máx}$ e ASC_{∞} da escetamina produzidos por uma dose de 84 mg foram 67% e 38% mais altos, respectivamente, em indivíduos idosos (faixa de idade de 75 a 85 anos) em comparação a adultos mais jovens (faixa de idade de 24 a 54 anos). A meia-vida terminal da escetamina foi semelhante nos indivíduos idosos e adultos mais jovens.

- Eficácia em Idosos

A eficácia de **Spravato®** para o tratamento de TRD em pacientes geriátricos foi avaliada no Estudo TRD3005, um estudo duplo-cego, randomizado, de 4 semanas, comparando doses flexíveis de **Spravato®** intranasal mais um novo antidepressivo oral recém-iniciado em comparação ao placebo intranasal mais um novo antidepressivo oral recém-iniciado em pacientes ≥ 65 anos de idade. **Spravato®** foi iniciado com 28 mg duas vezes por semana e pôde ser titulado para 56 mg ou 84 mg administrado duas vezes por semana. Ao final de quatro semanas, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos no desfecho primário de eficácia de alteração em relação ao valor basal até a Semana 4 na Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS).

- Comprometimento renal

Em relação aos indivíduos com função renal normal (clearance de creatinina [CL_{CR}], 88 a 140 mL/min), a $C_{máx}$ de escetamina foi, em média, 20 a 26% mais alta em indivíduos com comprometimento renal leve (CL_{CR}, 58 a 77 mL/min), moderado (CL_{CR}, 30 a 47 mL/min) ou severo (CL_{CR}, 5 a 28 mL/min, não em diálise) após a administração de uma dose de 28 mg de escetamina em spray nasal. A ASC_{∞} foi 13 a 36% mais alta nos indivíduos com comprometimento renal leve a severo.

Não há nenhuma experiência clínica com a escetamina com administração na forma de spray nasal em pacientes em diálise.

- Comprometimento hepático

A $C_{máx}$ e a ASC_{∞} da escetamina produzidas por uma dose de 28 mg foram semelhantes entre indivíduos com comprometimento hepático de classe A de Child-Pugh (leve) e indivíduos sadios. A $C_{máx}$ e a ASC_{∞} da escetamina foram 8% mais alta e 103% mais alta, respectivamente, em indivíduos com comprometimento hepático de classe B de Child-Pugh (moderado) em relação a indivíduos sadios.

Não há nenhuma experiência clínica com a escetamina com administração na forma de spray nasal em indivíduos com comprometimento hepático de classe C de Child-Pugh (severo).

- Raça

A farmacocinética da escetamina em spray nasal foi comparada entre indivíduos sadios asiáticos e caucasianos. Os valores plasmáticos médios de $C_{máx}$ e ASC_{∞} da escetamina produzidos por uma dose única de 56 mg de escetamina foram aproximadamente 14% e 33% mais altos, respectivamente, em indivíduos chineses em comparação a caucasianos. Ambos os parâmetros foram aproximadamente 40% mais altos em indivíduos japoneses em relação a caucasianos. Em média, a $C_{máx}$ de escetamina foi 10% menor e a ASC_{∞} da escetamina foi 17% maior em indivíduos coreanos em relação a caucasianos. A meia-vida terminal mediana da escetamina no plasma de indivíduos asiáticos variou de 7,1 a 8,9 horas e foi de 6,8 horas em indivíduos caucasianos.

- Sexo

Foi conduzida uma análise farmacocinética da população que incluiu indivíduos sadios (138 homens e 118 mulheres) e pacientes com transtorno depressivo maior (203 homens e 361 mulheres). Os resultados indicaram que a farmacocinética da escetamina com administração na forma de spray nasal não é influenciada pelo sexo.

- Peso Corporal

Foi conduzida uma análise farmacocinética da população que incluiu 256 indivíduos sadios e 564 pacientes com transtorno depressivo maior. O peso corporal total dos indivíduos variava de 39 a 170 kg. Os resultados indicaram que a farmacocinética da escetamina com administração na forma de spray nasal não é influenciada pelo peso corporal.

- Rinite alérgica

A farmacocinética de uma dose única de 56 mg de escetamina com administração na forma de spray nasal foi semelhante em indivíduos com rinite alérgica que foram expostos a pólen de gramíneas em comparação a indivíduos sadios.

Dados de segurança pré-clínicos

Toxicidade Geral

A administração nasal uma vez ao dia de escetamina até 9 mg/dia por 6 meses em ratos, e até 72 mg/dia por 9 meses em cães resultou em sinais clínicos relacionados ao sistema nervoso central não adversos que refletiram as propriedades anestésicas do artigo em teste. Não foi constatada nenhuma lesão notável na cavidade nasal ou em qualquer órgão periférico. Após 3 meses de tratamento diário com 9 mg/dia em ratos, a exposição sistêmica da escetamina ($C_{máx}$ e ASC) se assemelhou àquela em humanos com a dose máxima recomendada em humanos (DMRH) de 84 mg, enquanto que as razões de exposição com base na $C_{máx}$ e na ASC para escetamina em cães após 3 meses de tratamento diário com 72 mg/dia corresponderam a aproximadamente 4 vezes e 1 vez, respectivamente.

Neurotoxicidade

Em estudos de neurotoxicidade de dose única e doses repetidas de 14 dias com escetamina por administração nasal em ratos, não foi observada nenhuma lesão cerebral histopatológica. Em estudos de neurotoxicidade de dose única, em que ratos receberam administração nasal de escetamina com uma dose de até 72 mg, as margens de segurança com base na $C_{máx}$ e na ASC para escetamina corresponderam a aproximadamente 59 vezes e 86 vezes, respectivamente, em comparação à exposição em humanos com a DMRH de 84 mg. Em um estudo de neurotoxicidade de 14 dias, em que ratos receberam escetamina por administração nasal uma vez ao dia até uma dose de 54 mg/dia, as margens de segurança com base na $C_{máx}$ e na ASC para escetamina corresponderam a aproximadamente 17 vezes e 11 vezes. Além disso, não foi constatada nenhuma evidência de neurotoxicidade nos estudos de toxicologia de doses repetidas de 6 meses em ratos e de 9 meses em cães com administração nasal uma vez ao dia de escetamina, conforme considerado por avaliações de histopatologia cerebral e funcionais. Semelhantemente, não foi observada nenhuma neurotoxicidade nos estudos de toxicologia em animais a prazo mais curto com a escetamina administrada por via nasal. No geral, espera-se que o risco de neurotoxicidade associado à administração nasal de escetamina aos pacientes seja baixo.

Carcinogenicidade e Mutagenicidade

A administração nasal uma vez ao dia de escetamina não aumentou a incidência de tumores em um estudo de 2 anos de carcinogenicidade em ratos com doses de até 9 mg/dia. Com essa dose, a exposição à escetamina se assemelhou à exposição em humanos com a DMRH de 84 mg. A escetamina também não foi carcinogênica após a administração subcutânea uma vez ao dia em um estudo de 6 meses em camundongos transgênicos (Tg.rasH2) com doses de até 70/40 mg/kg/dia. Com essa dose, as razões de exposição com base na $C_{máx}$ e na ASC para a escetamina corresponderam a aproximadamente 20 vezes e 4 vezes, respectivamente, em comparação à exposição com a

DMRH de 84 mg.

A escetamina não foi mutagênica com ou sem ativação metabólica no teste de Ames. Foram observados efeitos genotóxicos com a escetamina em um teste de micronúcleo *in vitro* de triagem na presença de ativação metabólica. No entanto, a escetamina administrada por via intravenosa foi desprovida de propriedades genotóxicas em um ensaio in vivo de micronúcleo de medula óssea em ratos e um ensaio Comet *in vivo* em células hepáticas de ratos. Em líquido gástrico simulado, não há nenhuma evidência de que N-nitroso-escetamina seja formada a partir da fração da dose administrada por via nasal de escetamina que é absorvida por via oral.

Toxicologia Reprodutiva

Em um estudo de toxicidade no desenvolvimento embrionário/fetal com a cetamina administrada por via nasal em ratos, a prole não foi afetada adversamente na presença de toxicidade materna com doses de até 150 mg/kg/dia. Em ratos, a margem de segurança com base na $C_{máx}$ e na ASC estimada para a escetamina na dose de 150 mg/kg/dia de cetamina correspondeu a 61 vezes e 12 vezes em comparação à dose máxima recomendada em humanos (DMRH) de escetamina de 84 mg. Em coelhas grávidas, a cetamina racêmica foi administrada por via intranasal do dia gestacional 6 ao 18 nas doses de 10, 30 e 100 mg/kg/dia. A dose alta foi reduzida de 100 para 50 mg/kg após 5 dias de dosagem devido à mortalidade excessiva das coelhas grávidas. Malformações esqueléticas foram observadas em doses ≥ 30 mg/kg/dia, que eram maternalmente tóxicas.Em coelhos, a exposição estimada à escetamina com a dose sem efeito de 10 mg/kg/dia de cetamina ficou abaixo da exposição máxima à escetamina com 84 mg em humanos.

Estudos em animais com a cetamina mostraram evidências de neurotoxicidade no desenvolvimento. O potencial para que a escetamina apresente efeitos neurotóxicos sobre fetos em desenvolvimento não pode ser excluído (vide "Advertências e Precauções - Gravidez, Amamentação e Fertilidade").

Em um estudo de toxicidade no desenvolvimento pré-natal e pós-natal com a escetamina administrada por via nasal com até 9 mg/dia em ratos, não ocorreu nenhum efeito adverso nas fêmeas com crias e nem na sua prole.

Fertilidade

Em um estudo de fertilidade e toxicidade no desenvolvimento embrionário inicial, a escetamina administrada por via nasal em ratos com 0,9, 3 ou 9 mg/dia causou toxicidade materna e paterna com 3 e 9 mg/dia. As capacidades reprodutivas e de fertilidade não foram afetadas adversamente com qualquer dose.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O **Spravato®** é contraindicado em pacientes para os quais um aumento na pressão arterial ou na pressão intracraniana representar um risco grave (vide "Advertências e Precauções – Efeito sobre a pressão arterial"):

- Pacientes com doença vascular aneurismática conhecida (incluindo intracraniana, da aorta torácica ou abdominal, ou de vasos arteriais periféricos);
- Pacientes com histórico conhecido de hemorragia intracerebral.

O **Spravato®** é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida à escetamina, à cetamina ou a qualquer um dos excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Suicídio/pensamentos suicidas ou agravamento clínico

Não foi demonstrada efetividade de **Spravato®** na prevenção do suicídio ou na redução da ideação ou comportamento suicida.

O uso de **Spravato®** para a rápida redução dos sintomas depressivos em pacientes adultos com Transtorno Depressivo Maior com comportamento ou ideação suicida aguda não exclui a necessidade de hospitalização, se clinicamente justificado, mesmo que os pacientes apresentem melhora após uma dose inicial de **Spravato®**.

Monitore de perto todos os pacientes tratados com antidepressivos, incluindo pacientes tratados com **Spravato®**, para agravamento clínico ou surgimento de pensamentos e comportamentos suicidas, especialmente durante os primeiros meses de terapia medicamentosa e em momentos de mudanças na dose. Os pacientes (e cuidadores dos pacientes) devem ser alertados para a necessidade de monitorar qualquer agravamento clínico, comportamento ou pensamentos suicidas e alterações incomuns no comportamento e imediatamente procurar aconselhamento médico se esses sintomas aparecerem.

A depressão está associada a um risco aumentado de pensamentos suicidas, dano a si próprio e suicídio (eventos relacionados a suicídio). Esse risco persiste até que ocorra remissão significativa, portanto, os pacientes devem ser monitorados rigorosamente. É de experiência clínica geral que o risco de suicídio pode aumentar nos estágios iniciais da recuperação.

Os pacientes com um histórico de eventos relacionados a suicídio ou aqueles que exibem um grau significativo de ideação suicida antes do começo do tratamento são conhecidos por apresentar um maior risco de pensamentos suicidas ou tentativas de suicídio e devem receber monitoramento cuidadoso durante o tratamento.

Efeito sobre a pressão arterial

O **Spravato®** pode causar aumentos transitórios na pressão arterial sistólica e/ou diastólica, com pico em aproximadamente 40 minutos após a administração do medicamento e com duração de aproximadamente 1-2 horas (vide "Reações Adversas"). Pacientes com condições cardiovasculares e vasculares cerebrais devem ser avaliados cuidadosamente antes da prescrição de **Spravato®** e o tratamento deve ser iniciado somente se o benefício superar o risco (vide "Contraindicações"). Exemplos de condições que devem ser cuidadosamente consideradas incluem:

- Hipertensão instável ou insatisfatoriamente controlada.
- Histórico (dentro de 6 semanas) de evento cardiovascular, incluindo infarto do miocárdio (IM). Os pacientes com histórico de um IM devem estar clinicamente estáveis e livres de sintomas cardíacos antes da administração da dosagem.
- Histórico (dentro de 6 meses) de acidente vascular cerebral isquêmico ou ataque isquêmico transitório.
- Doença cardíaca valvular hemodinamicamente significativa, como regurgitação mitral, estenose aórtica ou regurgitação aórtica.
- Insuficiência cardíaca de Classes III-IV da *New York Heart Association* (Associação do Coração de Nova York) (NYHA) de qualquer etiologia.

A administração de **Spravato®** pode elevar temporariamente a pressão arterial, com duração de aproximadamente 1-2 horas. A pressão arterial deve ser avaliada antes da administração de **Spravato®**. Antes da administração da dose em pacientes cujas pressões arteriais forem consideradas elevadas (como um guia geral: > 140/90 mmHg para pacientes com < 65 anos de idade e > 150/90 mmHg para pacientes com ≥ 65 anos de idade), é apropriado considerar o estilo de vida e/ou tratamentos farmacológicos para reduzir a pressão arterial antes do início do tratamento com **Spravato®**. A decisão sobre adiar ou não o tratamento com **Spravato®** deve levar em conta o equilíbrio de benefícios e riscos nos pacientes individuais.

A pressão arterial deve ser monitorada após a administração da dose até que a pressão arterial retorne a níveis aceitáveis. Se a pressão arterial permanecer muito alta, deve-se imediatamente buscar assistência de profissionais com experiência no controle da pressão arterial. Os pacientes que apresentarem sintomas de uma crise hipertensiva devem ser encaminhados imediatamente para tratamento de emergência.

Monitore de perto a pressão sanguínea no uso concomitante de **Spravato®** com psicoestimulantes ou inibidores da monoamina oxidase (IMAO) (vide "Interações Medicamentosas").

Depressão Respiratória

Durante o uso pós-comercialização, foram observados casos raros de depressão respiratória (vide "Reações adversas"). A maioria desses casos foi relatada com o uso de **Spravato®** em combinação com outros depressores do SNC e/ou em pacientes com comorbidades como obesidade, ansiedade, condições cardiovasculares e respiratórias. Esses eventos foram de natureza transitória e resolvidos após estimulação verbal/tátil ou oxigênio suplementar. Os pacientes devem ser monitorados quanto à depressão respiratória.

Potencial para Comprometimento Cognitivo e Motor

Foi relatado que **Spravato®** causou sonolência, sedação, sintomas dissociativos, distúrbios de percepção, tontura, vertigem e ansiedade durante as pesquisas clínicas (vide "Reações Adversas"). Esses efeitos podem comprometer a atenção, raciocínio, pensamento, velocidade de reação e habilidades motoras. Pode-se desenvolver tolerância aos efeitos acima após algumas sessões de tratamento. Em cada sessão de tratamento, os pacientes devem ser monitorados por um profissional de saúde para avaliar quando o paciente é considerado clinicamente estável (vide "Posologia e Modo de Usar - Observação pós-administração").

Comprometimento cognitivo de curto prazo

Num estudo realizado em voluntários saudáveis, uma dose única de **Spravato®** causou um declínio no desempenho cognitivo 40 minutos após a dose. Comparado aos pacientes tratados com placebo, os pacientes tratados com **Spravato®** exigiram um esforço maior para concluir os testes cognitivos 40 minutos após a dose. O desempenho cognitivo e o esforço mental foram comparáveis entre **Spravato®** e placebo duas horas após a dose. A sonolência foi comparável 4 horas após a dose.

Comprometimento cognitivo a longo prazo

Foi relatado comprometimento cognitivo e da memória a longo prazo com o uso de cetamina a longo prazo ou abuso do medicamento. Esses efeitos não aumentaram ao longo do tempo e foram reversíveis após a descontinuação da cetamina. Nas pesquisas clínicas, o efeito da escetamina em spray nasal sobre o funcionamento cognitivo foi avaliado ao longo do tempo e o desempenho permaneceu estável.

Efeito sobre a capacidade de dirigir

Antes da administração de **Spravato®**, instrua os pacientes a não se envolverem em atividades potencialmente perigosas que requerem estado de alerta mental completo e coordenação motora, como dirigir um veículo motorizado ou operar máquinas, até o dia seguinte após um sono repousante (de boa qualidade) (vide "Advertências e Precauções - Potencial para Comprometimento Cognitivo e Motor").

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

Efeitos sobre a Bexiga

Casos de cistite intersticial foram relatados em indivíduos que utilizaram cetamina para uso recreativo ou para tratamento de dor crônica em altas doses com uso a longo prazo. Em estudos clínicos com a escetamina em spray nasal, os pacientes foram avaliados quanto a sintomas de cistite, dor na bexiga e cistite intersticial. Não foi observado nenhum caso de cistite intersticial relacionada à escetamina em qualquer um dos estudos, que envolveram tratamento por até um ano (vide "Resultados de Eficácia").

Abuso e dependência do medicamento

Abuso

Pessoas com um histórico de abuso ou dependência de medicamentos/drogas podem apresentar maior risco para abuso e uso errôneo de **Spravato®**.

O abuso deste medicamento pode causar dependência (veja "Dependência").

Aconselha-se consideração cuidadosa antes do tratamento de pessoas com um histórico de distúrbio de uso de substâncias, incluindo álcool. Recomenda-se monitoramento quanto a sinais de abuso ou dependência.

O potencial para abuso, uso errôneo e desvio de **Spravato®** é minimizado em razão do desenho do produto e da administração realizada sob a supervisão de um profissional de saúde. Evidência de abuso, uso indevido e recreativo não foi observada nos estudos clínicos de **Spravato®.**

A cetamina, mistura racêmica de (R)-cetamina e escetamina, foi relatada como um medicamento de abuso. Em um estudo de potencial para abuso conduzido em usuários de múltiplos medicamentos/drogas recreativos (n = 41), doses únicas de escetamina em spray nasal (84 mg e 112 mg) e do medicamento de controle positivo cetamina intravenosa (0,5 mg/kg com administração por infusão ao longo de 40 minutos) produziram pontuações

significativamente maiores do que o placebo em classificações subjetivas de "gosto pelo medicamento" e em outras medidas de efeitos subjetivos do medicamento.

Dependência

Evidência de dependência, tolerância ou de retirada não foi observada nos estudos clínicos de **Spravato®**, Dependência e tolerância foram relatadas com o uso prolongado de cetamina. Pessoas com dependência a cetamina relataram sintomas de abstinência como fissuras, ansiedade, tremores, sudorese e palpitações. Recomenda-se monitoramento quanto aos sinais de dependência.

Outras Populações em Risco

O **Spravato®** deve ser usado com cautela em pacientes com as condições a seguir. Estes pacientes devem ser avaliados cuidadosamente antes da prescrição de **Spravato®** e o tratamento deve ser iniciado somente se o benefício superar o risco:

- Presença ou histórico de psicose.
- Presença ou história de mania ou transtorno bipolar.
- Hipertireoidismo que não foi suficientemente tratado.
- Insuficiência pulmonar significativa.
- Pacientes com bradicardias ou taquiarritmias conhecidas não controladas que levam à instabilidade hemodinâmica.
- Histórico de lesão cerebral, encefalopatia hipertensiva, tratamento intratecal com derivações liquóricas ventriculares ou qualquer outra condição associada a pressão intracraniana aumentada.

Gravidez, Amamentação e Fertilidade

Gravidez (Categoria C)

O **Spravato®** não é recomendado durante a gravidez. Os riscos do **Spravato®** durante a gravidez não foram estudados. Os dados em humanos em mulheres grávidas durante estudos clínicos com exposição à escetamina são muito limitados para serem conclusivos. Estudos em animais com a cetamina, mistura racêmica de (R)-cetamina e escetamina, mostram evidência de neurotoxicidade no desenvolvimento (vide abaixo). O potencial para que a escetamina apresente efeitos neurotóxicos sobre fetos não pode ser excluído. Para evitar expor o feto à escetamina, as mulheres com potencial reprodutivo devem ser aconselhadas a usar contracepção altamente eficaz durante e até 6 meses após o último tratamento com **Spravato®**. Se uma mulher engravidar enquanto estiver sendo tratada com **Spravato®**, o tratamento com escetamina deve ser descontinuado e a paciente deve ser aconselhada sobre o potencial risco para o feto e sobre as opções clínicas/terapêuticas para o tratamento da depressão o mais cedo possível.

A cetamina, mistura racêmica de (R)-cetamina e escetamina, administrada por via intravenosa com altos níveis de dose anestésicos a ratos fêmeas no segundo trimestre da gestação causou anormalidades em células neuronais nos cérebros da sua prole, que mostrou alterações comportamentais e memória comprometida até a idade de animais

jovens adultos. Quando macacos fêmeas foram tratados por via intravenosa com cetamina com altos níveis de dose anestésicos no terceiro trimestre da gestação, foi observada morte de células neuronais nos cérebros dos seus fetos. Também foi observada morte de células neuronais induzida pela cetamina com o tratamento pós-natal precoce intraperitoneal ou subcutâneo de filhotes de ratos e camundongos, um período de rápido crescimento cerebral. Esse período de desenvolvimento cerebral se traduz no terceiro trimestre da gravidez humana. Em estudos de toxicidade no desenvolvimento embrionário/fetal em ratos, a cetamina com administração por via nasal não induziu achados adversos na prole. Malformações esqueléticas foram encontradas na prole de coelhos tratados nasalmente com cetamina.. Não se pode excluir que a escetamina induz neurotoxicidade em fetos em desenvolvimento (vide "Dados de Segurança pré-clínicos").

Este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Amamentação

O **Spravato®** não é recomendado para mulheres que estiverem amamentando. Os riscos do **Spravato®** durante a amamentação não foram estudados em humanos. Não há nenhum dado disponível para avaliar os efeitos da escetamina sobre a produção de leite humano, a sua presença no leite humano ou os efeitos sobre o bebê amamentado. É esperado que a escetamina seja excretada no leite humano com base em dados publicados que mostram a presença de cetamina no leite de vaca em vacas expostas à cetamina com administração por via intravenosa. Aconselhe as pacientes a não receber tratamento com **Spravato®** enquanto estiverem amamentando ou a descontinuar a amamentação se o tratamento com **Spravato®** for iniciado, levando em consideração a importância do medicamento para a mãe (vide "Dados de Segurança pré-clínicos").

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano: O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Fertilidade

As capacidades reprodutivas e de fertilidade não foram afetadas adversamente com qualquer dose.

Efeitos sobre a Capacidade de Dirigir e Operar Máquinas

O **Spravato®** apresenta uma influência importante sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas. Nos estudos clínicos, relatou-se que o **Spravato®** causou sonolência, sedação, sintomas dissociativos, distúrbios de percepção, tontura, vertigem e ansiedade (vide "Reações Adversas"). Antes da administração de **Spravato®**, instrua os pacientes a não se envolverem em atividades potencialmente perigosas que requerem o estado de alerta mental completo e coordenação motora (vide "Resultados de Eficácia" e "Advertências e Precauções").

Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas até o dia seguinte de cada uso do medicamento após um sono repousante (de boa qualidade), pois sua habilidade e capacidade de reação

podem estar prejudicadas.

Idosos (acima de 65 anos)

Spravato® não é recomendado em pacientes de 65 anos e mais velhos. Em um ensaio clínico nesta população, a evidência de eficácia não foi estabelecida. Maior sensibilidade a reações adversas a medicamentos em indivíduos mais velhos não pode ser descartada.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações farmacodinâmicas

O uso concomitante com depressores do SNC (por exemplo, benzodiazepínicos, opióides, álcool) pode aumentar a sedação. Monitore de perto a sedação com o uso concomitante de **Spravato®** com depressores do SNC.

O uso concomitante com psicoestimulantes (por exemplo, anfetaminas, metilfenidato, modafinil, armodafinil) pode aumentar a pressão sanguínea. Monitore de perto a pressão arterial com o uso concomitante de **Spravato®** com psicoestimulantes.

O uso concomitante com inibidores da monoamina oxidase (IMAO) (por exemplo, tranilcipromina, selegilina, fenelzina) pode aumentar a pressão sanguínea. Monitore de perto a pressão arterial com o uso concomitante de **Spravato®** com IMAO.

Interações farmacocinéticas

A escetamina é extensivamente metabolizada no fígado. A via metabólica primária da escetamina em microssomos hepáticos humanos é a N-desmetilação para formar a nor-escetamina. As principais enzimas do citocromo P450 (CYP) responsáveis pela N-desmetilação da escetamina são a CYP2B6 e a CYP3A4 (vide "Propriedades Farmacocinéticas").

Efeito de outros medicamentos sobre a escetamina

Inibidores de enzimas hepáticas

O pré-tratamento de indivíduos sadios com ticlopidina oral, um inibidor da atividade da CYP2B6 hepática (250 mg duas vezes ao dia por 9 dias antes e no dia da administração de escetamina), não apresentou nenhum efeito sobre a concentração plasmática máxima ($C_{máx}$) de escetamina administrada na forma de spray nasal. A área sob a curva de concentração plasmática-tempo (ASC_{∞}) da escetamina foi aumentada em aproximadamente 29%. A meia-vida terminal da escetamina não foi afetada pelo pré-tratamento com ticlopidina.

O pré-tratamento com claritromicina oral, um inibidor da atividade da CYP3A4 hepática (500 mg duas vezes ao dia por 3 dias antes e no dia da administração de escetamina), aumentou a $C_{máx}$ e a ASC_{∞} médias da escetamina administrada por via nasal em aproximadamente 11% e 4%, respectivamente. A meia-vida terminal da escetamina não foi afetada pelo pré-tratamento com claritromicina.

Indutores de enzimas hepáticas

O pré-tratamento com rifampicina oral, um potente indutor da atividade de múltiplas enzimas do CYP hepáticas, como a CYP3A4 e CYP2B6 (600 mg ao dia por 5 dias antes da administração de escetamina), diminuiu os valores médios de $C_{máx}$ e ASC_{∞} da escetamina administrada na forma de spray nasal em aproximadamente 17% e 28%, respectivamente.

Outros Produtos em Spray Nasal

O uso concomitante de **Spravato®** com outros medicamentos de administração por via nasal foi avaliado nos estudos de interações farmacocinéticas a seguir. O pré-tratamento de indivíduos com histórico de rinite alérgica e pré-expostos a pólen de gramíneas com oximetazolina com administração na forma de spray nasal (2 jatos de solução a 0,05% administrada 1 hora antes da administração nasal de escetamina) apresentou efeitos menores sobre a farmacocinética da escetamina.

O pré-tratamento de indivíduos sadios com a administração nasal de furoato de mometasona (200 mcg por dia por 2 semanas, com a última dose de furoato de mometasona administrada 1 hora antes da administração nasal de escetamina) apresentou efeitos menores sobre a farmacocinética da escetamina.

Efeito da escetamina sobre outros medicamentos

A administração nasal de 84 mg de escetamina duas vezes por semana por 2 semanas reduziu a ASC_{∞} plasmática média do midazolam oral (dose única de 6 mg), um substrato da CYP3A4 hepática, em aproximadamente 16%.

A administração nasal de 84 mg de escetamina duas vezes por semana por 2 semanas não afetou a ASC_{∞} plasmática média da bupropiona oral (dose única de 150 mg), um substrato da CYP2B6 hepática.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O **Spravato®** deve ser armazenado em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C) na embalagem original.

O **Spravato®** solução spray nasal é fornecido em um dispositivo.

Este produto tem validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Mantenha-o na embalagem original.

O aspecto físico do **Spravato®** solução spray nasal é uma solução aquosa límpida e incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O **Spravato®** deve ser administrado em combinação com terapia antidepressiva (AD) oral.

Uma sessão de tratamento consiste na administração nasal de **Spravato®** e na observação pós-administração sob a supervisão de um profissional de saúde. **Spravato®** deve ser administrado em um estabelecimento de saúde sob observação de um profissional de saúde e o paciente deve ser monitorado até ser considerado clinicamente estável e pronto para deixar o estabelecimento.

O **Spravato®** é somente para uso nasal. O dispositivo de spray nasal é um dispositivo de uso único que distribui, no total, 28 mg de escetamina em dois jatos (um jato por narina). Para prevenir a perda de medicamento, o dispositivo não deve ser ativado antes do uso. É destinado para administração pelo paciente sob a supervisão de um profissional de saúde, usando 1 dispositivo (para uma dose de 28 mg), 2 dispositivos (para uma dose de 56 mg) ou 3 dispositivos (para uma dose de 84 mg), com um repouso de 5 minutos entre o uso de cada dispositivo.

Avaliação da pressão arterial antes e após o tratamento

Avalie a pressão arterial antes de administrar **Spravato®** (vide "Advertências e Precauções").

Se a pressão arterial basal estiver elevada (por exemplo, > 140 mmHg sistólica, > 90 mmHg diastólica), considere os riscos de aumentos a curto prazo na pressão arterial e os benefícios do tratamento com **Spravato®** (vide "Advertências e Precauções"). Não administre **Spravato®** se um aumento na pressão sanguínea ou pressão intracraniana apresentar um risco sério (vide "Contraindicações").

Após a administração de **Spravato®**, reavalie a pressão sanguínea em aproximadamente 40 minutos e, posteriormente, conforme necessário clinicamente.

Se a pressão arterial estiver diminuindo e o paciente aparentar clinicamente estável, ele poderá sair no final do período de monitoramento pós-dose; caso contrário, continue a monitorar (vide "Advertências e Precauções").

Considerando que alguns pacientes podem apresentar náusea e vômito após a administração de **Spravato®**, os pacientes devem ser aconselhados a não comer por pelo menos 2 horas antes da administração e a não beber líquidos pelo menos 30 minutos antes da administração.

Os pacientes que precisarem de um corticosteroide nasal ou descongestionante nasal no dia da administração devem ser aconselhados a não administrar esses medicamentos dentro de 1 hora antes da administração de **Spravato®**.

Para instruções para preparar o paciente e para uso do dispositivo de spray nasal, vide abaixo em "Instruções para Uso".

Posologia

Dosagem – Adultos

Depressão Resistente ao Tratamento

As recomendações de dosagem para o **Spravato®** para depressão resistente ao tratamento são mostradas na Tabela 6. Ajustes da dose devem ser feitos com base na eficácia e tolerabilidade à dose anterior.

Tabela 6: Administração Recomendada para o Spravato® para Depressão Resistente ao Tratamento	
Fase de Indução	**Fase de Manutenção**

Semanas 1-4 (duas sessões de tratamento/semana): Dose inicial do Dia 1: 56 mg Doses subsequentes: 56 mg ou 84 mg	**Semanas 5-8:** 56 mg ou 84 mg uma vez por semana **A partir da Semana 9:** 56 mg ou 84 mg a cada 2 semanas ou uma vez por semana *
As evidências de benefício terapêutico devem ser avaliadas no final da fase de indução para determinar a necessidade do tratamento ser continuado.	Reexamine periodicamente a necessidade de o tratamento ser continuado.

* A frequência de administração da dose deve ser individualizada até a menor frequência para manter a remissão/resposta.

Após a melhora dos sintomas depressivos, recomenda-se tratamento por pelo menos 6 meses.

Rápida Redução dos Sintomas Depressivos em Adultos com Transtorno Depressivo Maior Com Comportamento ou Ideação Suicida Aguda

A dosagem recomendada para o **Spravato®** para pacientes com Transtorno Depressivo Maior com comportamento ou ideação suicida aguda é de 84 mg duas vezes por semana, durante 4 semanas. A redução da dose para 56 mg deve ser feita com base na tolerabilidade. Após 4 semanas de tratamento com **Spravato®**, a terapia antidepressiva oral (AD) deve ser continuada, de acordo com o julgamento clínico.

Os pacientes que também apresentam depressão resistente ao tratamento devem ser avaliados para determinar a necessidade de tratamento continuado com **Spravato®** por mais de 4 semanas. **Spravato®** não foi estudado em pacientes com mais de 64 anos de idade com Transtorno Depressivo Maior com comportamento ou ideação suicida aguda.

Observação pós-administração

Durante e após a administração de **Spravato®** em cada sessão de tratamento, um profissional de saúde deve observar o paciente até que o paciente esteja estável, com base no parecer clínico. Antes da administração de **Spravato®**, instrua os pacientes a não se envolverem em atividades potencialmente perigosas, como dirigir um veículo motorizado ou operar máquinas, até o dia seguinte após um sono repousante (vide "Advertências E Precauções – Efeito sobre a Pressão Arterial, Potencial para Comprometimento Cognitivo e Motor e Efeito sobre a Capacidade de Dirigir").

Sessão(ões) de tratamento perdida(s)

Se um paciente perder a(s) sessão(ões) de tratamento durante as primeiras 4 semanas de tratamento, o paciente deve continuar com seu esquema de dosagem atual.

Para pacientes com depressão resistente ao tratamento que perderam a(s) sessão(ões) de tratamento durante a fase de manutenção e apresentam piora nos sintomas de depressão, de acordo com o julgamento clínico, considere retornar

ao esquema posológico anterior (vide Tabela 8).

INSTRUÇÕES PARA USO

Dispositivo de Spray Nasal

28 mg por dispositivo

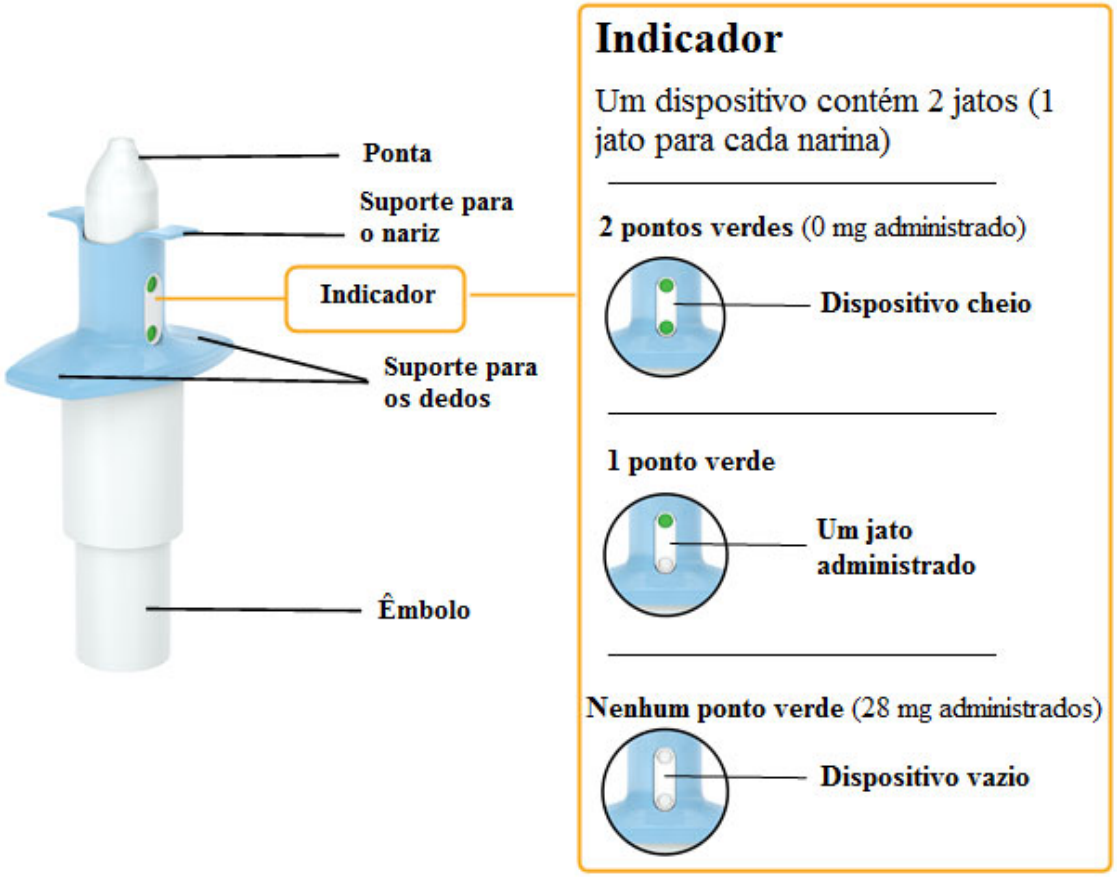
Importante

Este dispositivo é destinado para administração pelo paciente, **sob a supervisão de um profissional de saúde**. Leia estas Instruções para Uso na íntegra antes de treinar e supervisionar o paciente.

Precisa de ajuda?

Para assistência adicional ou para compartilhar os seus comentários, consulte a Bula para as informações de contato do seu representante local.

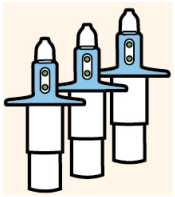
Dispositivo de Spray Nasal



Etapa 1 Prepare-se

Somente antes do primeiro dispositivo:

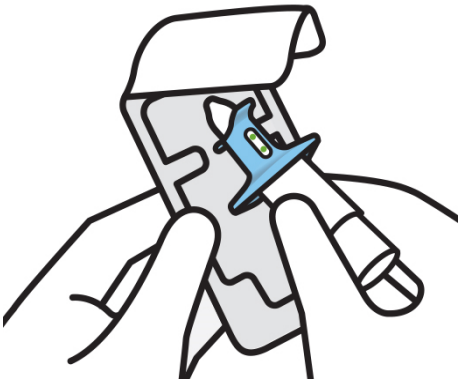
Instrua o paciente a assoar o nariz **somente antes do primeiro dispositivo**.



Confirme o número necessário de dispositivos.

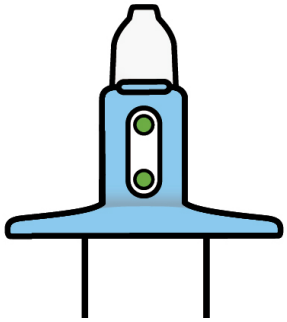
28 mg = 1 dispositivo
56 mg = 2 dispositivos
84 mg = 3 dispositivos

Etapa 2 Prepare o dispositivo



Profissional de saúde:

Verifique a data de validade ('VAL'). Se vencido, pegue um novo dispositivo. Abra a embalagem e remova o dispositivo.



Profissional de saúde:

Não ative o dispositivo. Isso resultará em uma perda de medicamento.

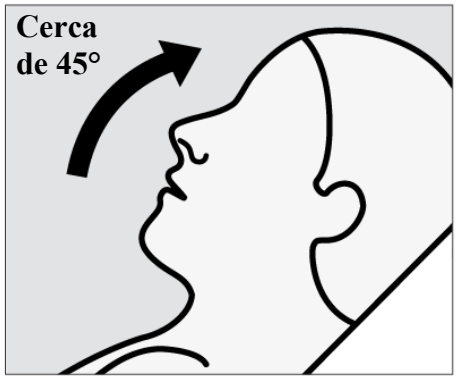
Verifique que o indicador mostra **2 pontos verdes**. Em caso negativo, descarte o dispositivo e pegue um novo.

Entregue o dispositivo ao paciente.

Etapa 3 Prepare o paciente

O paciente deve:

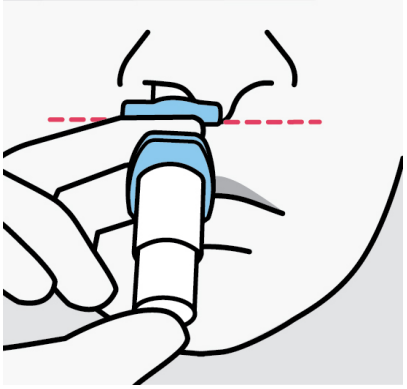
Segurar o dispositivo conforme mostrado, com o dedão delicadamente sustentando o êmbolo. **Não** aperte o êmbolo.



O paciente deve:

Reclinar a cabeça em cerca de **45 graus** durante a administração para manter o medicamento dentro do nariz.

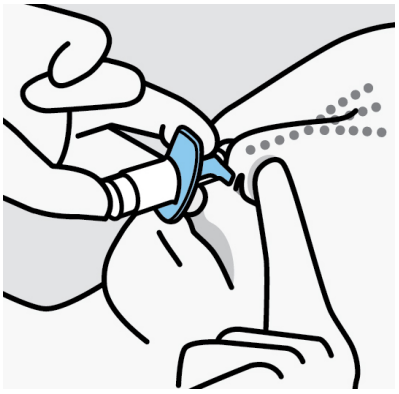
Etapa 4 O paciente borrifa uma vez em cada narina



O paciente deve:

Inserir a ponta diretamente dentro da **primeira narina**.

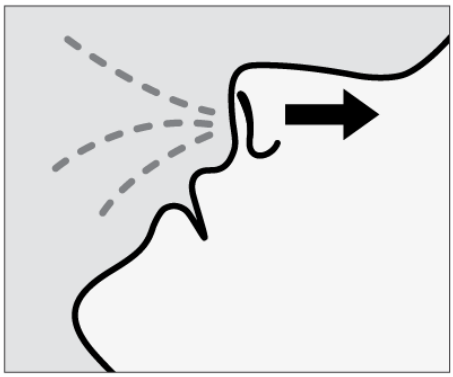
O suporte para o nariz deve encostar na **pele entre as narinas**.



O paciente deve:

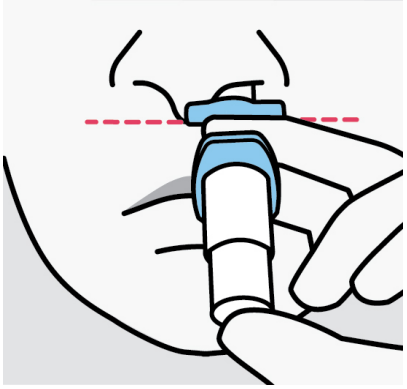
Fechar a narina oposta.

Inspirar pelo nariz, ao mesmo tempo empurrando o êmbolo completamente para cima até que ele pare.



O paciente deve:

Inspirar ar pelo nariz delicadamente após o jato para manter o medicamento dentro do nariz.

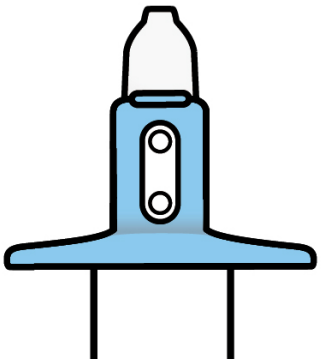


O paciente deve:

Trocar de mão para inserir a ponta na **segunda narina**.

Repetir a Etapa 4 para administrar o segundo jato.

Etapa 5 Confirme a administração e o repouso



Profissional de saúde:

Pegue o dispositivo do paciente.

Verifique que o indicador não mostra **nenhum ponto verde**. Se você vir um ponto verde, faça com que o paciente borrife novamente na segunda narina.

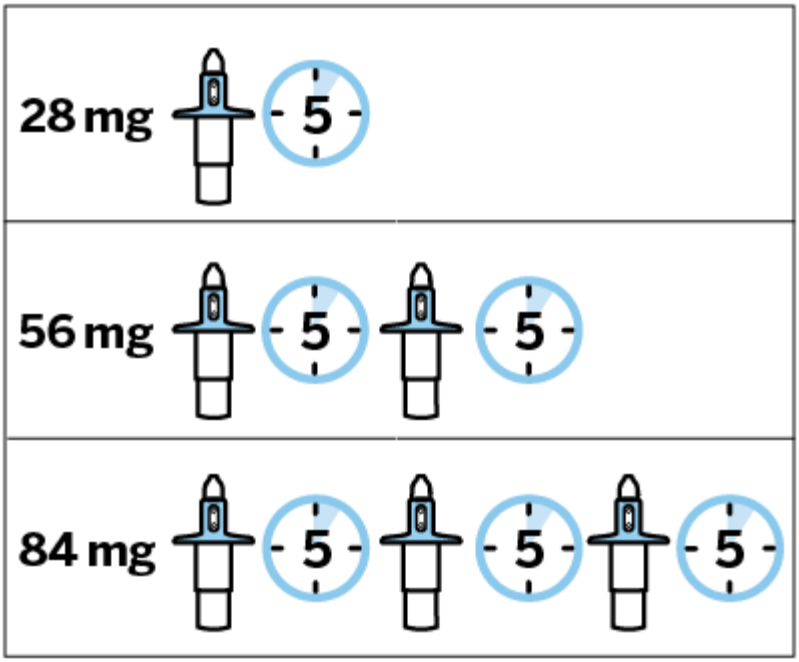
Verifique o indicador novamente para confirmar que o dispositivo está vazio.

O paciente deve:

Repousar em uma posição confortável (preferivelmente semirreclinado) por **5 minutos após cada dispositivo**.

Não assoe o nariz. Se gotejar líquido, limpe delicadamente o nariz com um lenço.

Próximo dispositivo (se necessário)



Profissional de saúde: Repita as Etapas 2-5 se mais de um dispositivo for necessário.

IMPORTANTE: Certifique-se de que o paciente **aguarde 5 minutos após cada dispositivo** para permitir que o medicamento seja absorvido.

Descarte

Descarte o(s) dispositivo(s) usado(s) de acordo com as exigências locais.

Populações Especiais

Paciente Pediátricos (17 anos de idade e mais jovens)

A segurança e eficácia de **Spravato®** não foram estabelecidas em pacientes com idade de 17 anos e mais jovens.

Idosos (65 anos de idade e mais velhos)

Spravato® não é recomendado em pacientes com 65 anos de idade e mais velhos. Maior sensibilidade a reações adversas ao medicamento em alguns idosos não pode ser descartada.

Comprometimento hepático

Não é necessário nenhum ajuste da dosagem em pacientes com comprometimento hepático leve (classe A de Child-Pugh) ou moderado (classe B de Child-Pugh).

O **Spravato®** não foi estudado em pacientes com comprometimento hepático severo (classe C de Child-Pugh). O uso nessa população não é recomendado (vide "Propriedades Farmacocinéticas – Populações especiais, Comprometimento hepático").

Pacientes japoneses e chineses com depressão resistente ao tratamento

A eficácia de **Spravato®** em pacientes japoneses e chineses não foi estabelecida.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas mais comumente observadas nos pacientes tratados com **Spravato®** foram dissociação (27%), tontura (31%), náusea (27%), sonolência (18%), dor de cabeça (23%), vertigem (16%), disgeusia (18%), hipoestesia (11%), aumento da pressão arterial (10%), ansiedade e vômito (11%).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas observadas em estudos clínicos de escetamina estão listadas na tabela abaixo. Dentro das classes de sistema de órgãos designadas, as reações adversas são listadas sob títulos de frequência, utilizando a seguinte convenção: muito comum (≥ 1/10); comum (≥ 1/100 a <1/10); incomum (≥ 1 / 1.000 a <1/100); rara (≥ 1 / 10.000 a <1 / 1.000); muito rara (<1 / 10.000); desconhecida (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis).

Classe de sistema de órgãos	**Reação adversa ao medicamento**			
	Frequência			
	Muito comum	**Comum**	**Incomum**	**Rara**
Distúrbios psiquiátricos	dissociação	humor eufórico, estado confusional, distúrbio emocional, agitação, ansiedade, ilusão, irritabilidade, ataque de pânico, percepção do tempo alterada, alucinação incluindo alucinação visual, desrealização	retardo psicomotor, disforia	

Distúrbios do sistema nervoso	tontura, cefaleia, disgeusia, sonolência, hipoestesia	comprometimento cognitivo, tremor, letargia, disartria, parestesia, sedação, perturbação da atenção	Nistagmo, hiperatividade psicomotora	
Distúrbios do ouvido e do labirinto	vertigem	hiperacusia, zumbido	-	
Distúrbios visuais		visão embaçada		
Distúrbios cardíacos	-	taquicardia	-	
Distúrbios respiratório, torácicos e mediastianais	-	desconforto nasal, dor orofaríngea, nariz seco incluindo crosta nasal, prurido nasal, irritação na garganta	-	depressão respiratória
Distúrbios gastrointestinais	náusea, vômito	boca seca, hipoestesia oral	hipersecreção salivar	
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	-	hiperidrose	suor frio	
Distúrbio renal e urinário	-	polaciúria, disúria, urgência miccional	-	
Distúrbios gerais e condições do local de administração	-	sensação de anormalidade, sensação de embriaguez, astenia, choro, sensação de sentir alteração na temperatura corporal	perturbação da marcha	
Distúrbios vasculares		hipertensão	hipotensão	
Investigações	pressão arterial aumentada		-	

Descrição de reações adversas selecionadas

Alterações de dissociação/percepção

Os efeitos psicológicos mais comuns da escetamina foi dissociação (40%), incluindo desrealização (2,2%), despersonalização (2,2%), ilusões (1,5%) e distorção do tempo (1,2%). Estas reações adversas foram relatadas como transitórias e autolimitadas e ocorreram no dia da administração. A dissociação foi relatada como severa em intensidade na incidência de menos de 4% entre os estudos. Os sintomas de dissociação resolveram-se tipicamente 1,5 hora após a dose e a gravidade tendeu a ser reduzida ao longo do tempo com repetição do tratamento.

Sedação/sonolência/depressão respiratória

Em estudos clínicos, as reações adversas de sedação (9,3%) e sonolência (18,2%) foram de severidade leve a moderada, ocorreram no dia da administração e foram resolvidas espontaneamente no mesmo dia. Os efeitos sedativos foram tipicamente resolvidos após 1,5 hora da dose. As taxas de sonolência foram relativamente estáveis

ao longo do tempo durante o tratamento a longo prazo. Nos casos de sedação, não foram observados sintomas de desconforto respiratório e os parâmetros hemodinâmicos (incluindo sinais vitais e saturação de oxigênio) permaneceram dentro das faixas normais. Durante o período pós-comercialização, casos de depressão respiratória foram observados raramente.

Alterações na pressão arterial

Em ensaios clínicos para Transtorno Depressivo Maior resistente ao tratamento, os aumentos da pressão arterial sistólica e diastólica (PAS e PAD) ao longo do tempo foram de cerca de 7 a 9 mmHg na PAS e de 4 a 6 mmHg na PAD 40 minutos após a dose e 2 a 5 mmHg na PAS e 1 a 3 mmHg na PAD, 1,5 horas após a dose, em pacientes que receberam cetamina mais antidepressivos orais (vide "Advertências e Precauções"). A frequência de elevações acentuadamente anormais da PAS na pressão arterial (aumento de ≥ 40 mmHg) variou de 8% (< 65 anos) a 17% (≥ 65 anos) e a PAD (aumento de ≥ 25 mmHg) variou de 13% (< 65 anos) a 14% (≥ 65 anos) em pacientes recebendo cetamina mais antidepressivo oral. O aumento da PAS (≥ 180 mmHg) foi de 3% e a PAD (≥ 110 mmHg) foi de 4%.

Cognição comprometida

Foram relatados comprometimentos cognitivos e de memória com o uso prolongado ou abuso de cetamina. Estes efeitos não aumentaram ao longo do tempo e foram reversíveis após a interrupção da cetamina. Em ensaios clínicos de longo prazo, o efeito do spray nasal de escetamina no funcionamento cognitivo foi avaliado ao longo do tempo e o desempenho permaneceu estável.

Sintomas do trato urinário

Foram relatados casos de cistite intersticial com o uso diário e a longo prazo de cetamina em doses elevadas. Em estudos clínicos com escetamina, não houve casos de cistite intersticial, no entanto, foi observada uma taxa mais alta de sintomas do trato urinário inferior (polaciúria, disúria, urgência de micção, noctúria e cistite) em pacientes tratados com escetamina em comparação com pacientes tratados com placebo.

Peso Corporal

O **Spravato®** não apresentou nenhum efeito clinicamente significativo sobre o peso corporal durante a administração da dose a curto prazo ou a longo prazo. Na fase duplo-cega de manutenção do TRD3003, a proporção de pacientes com um aumento no peso corporal de ≥ 7% foi comparável para os grupos de **Spravato®** mais AD oral *versus* AD oral mais placebo em spray nasal (13,9% e 13,3%). No estudo a longo prazo aberto TRD3004, uma porcentagem semelhante de pacientes apresentou um aumento ou uma diminuição no peso corporal de ≥ 7% (7,4% e 9,1%, respectivamente). No TRD3004, o peso corporal médio permaneceu estável durante o tratamento com **Spravato®** mais AD oral tanto na fase de indução quanto na fase de manutenção (alteração média em relação ao valor basal ± desvio padrão de -0,29 ± 2,15 kg no Dia 28 e de 0,44 ± 5,83 kg na Semana 48).

Valores Laboratoriais

O **Spravato®** não foi associado a nenhuma alteração clinicamente importante nos parâmetros laboratoriais em bioquímica sérica, hematologia ou urinálise.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Neste caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não foi relatado nenhum caso de superdose em estudos clínicos com **Spravato®**. O potencial para superdose de **Spravato®** pelo paciente é minimizado em razão do desenho do produto e da administração realizada sob a supervisão de um profissional de saúde (vide "Posologia E Administração").

Sintomas e sinais

Há uma experiência de limitada de estudos clínicos com doses de escetamina em spray nasal mais altas do que a dose máxima recomendada de 84 mg. A dose única máxima de escetamina em spray nasal testada em voluntários sadios foi de 112 mg, a qual não mostrou nenhuma evidência de toxicidade e/ou resultados clínicos adversos. No entanto, em comparação à faixa de dose recomendada, a dose de 112 mg de escetamina foi associada a taxas mais altas de reações adversas, incluindo tontura, hiperidrose, sonolência, hipoestesia, sensação de anormalidade, náusea e vômito.

Tratamento

Não há nenhum antídoto específico para superdose de escetamina. Em caso de superdose, a possibilidade de envolvimento de múltiplos medicamentos deve ser considerada. É aconselhável entrar em contato com um centro de controle de tóxicos para obter as recomendações mais recentes para o controle de uma superdose. O controle de superdose de **Spravato®** deve consistir em tratamento de sintomas clínicos e monitoramento relevante. Supervisão e monitoramento rigorosos devem continuar até que o paciente se recupere.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, caso necessite de orientação adicional.

DIZERES LEGAIS

Registro - 1.1236.3435

Farm. Resp.: Erika Diago Rufino – CRF/SP nº. 57.310

Produzido por:

Renaissance Lakewood LLC - Lakewood– EUA.

Embalado por (embalagem secundária):

Janssen Ortho, LLC - Gurabo, Porto Rico – EUA

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. - São José dos Campos - Brasil

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Avenida Presidente Juscelino Kubitschek, 2.041 – São Paulo – SP - CNPJ 51.780.468/0001-87

SAC
08007011851
www.janssen.com.br

®Registrado

VENDA SOB PRESCRIÇÃO. O ABUSO DESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 19/07/2024.

CCDS 2308

VPS TV 8.0