

Medidas para minimização de risco em pacientes tratados com o spray nasal Spravato® (cloridrato de escetamina)

EM-181607

Data de elaboração: Agosto de 2025©

Johnson & Johnson Pharmaceutica 2025

Material destinado para médicos para distribuição exclusiva aos pacientes com prescrição médica de Spravato® (cloridrato de escetamina)

Johnson&Johnson

Índice

Introdução

O que é Spravato®?

Como Spravato® funciona?

Como Spravato® é administrado?

Requisitos da instalação de saúde para a administração de Spravato®

Condições que exigem consideração específica

Monitoramento de pacientes antes e depois da administração de Spravato®

Final do período de monitoramento

Estados dissociativos transitórios e transtornos de percepção

O que são estados dissociativos transitórios e transtornos de percepção (dissociação)?

Qual é a evidência de dissociação com Spravato®?

Quem está em risco de dissociação?

Como avaliar e tratar a dissociação

Alterações na consciência (sedação)

Qual é a evidência de alterações na consciência com Spravato®?

Qual é a evidência de sedação com Spravato®?

Quem está em risco de sedação?

Como avaliar e tratar a sedação

Pressão arterial elevada

Qual é a evidência de pressão arterial elevada com Spravato®?

Quem está em risco de pressão arterial elevada?

Como avaliar e monitorar a pressão arterial elevada

Outros eventos cardiovasculares foram observados com Spravato®?

Abuso de substâncias

Qual é a evidência de abuso de substâncias com Spravato®?

Como minimizar o risco de abuso de substância

Quem está em risco de abuso de substância?

Orientação de prescrição local

Como relatar eventos adversos

Cronograma de minimização do risco

Referências

Introdução

Leia atentamente a bula do medicamento antes de prescrever Spravato (spray nasal de cloridrato de escetamina).¹

Este guia informa os profissionais de saúde a respeito de quatro riscos identificados que podem ocorrer após o tratamento com Spravato®: estados dissociativos transitórios e distúrbios de percepção (dissociação), alterações na consciência (sedação), pressão arterial elevada e abuso de substâncias. Este guia descreve os riscos e explica como minimizá-los e controlá-los.¹



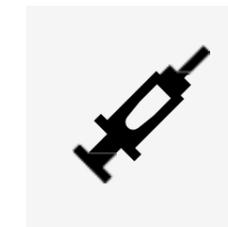
Estados dissociativos transitórios e distúrbios de percepção¹



Alterações na consciência¹



Pressão arterial elevada¹



Abuso de substâncias¹

Aconselhe os pacientes, seus cuidadores e familiares próximos a lerem o guia do paciente em anexo para auxiliá-los no entendimento dos riscos que podem ocorrer com o tratamento com Spravato®.¹

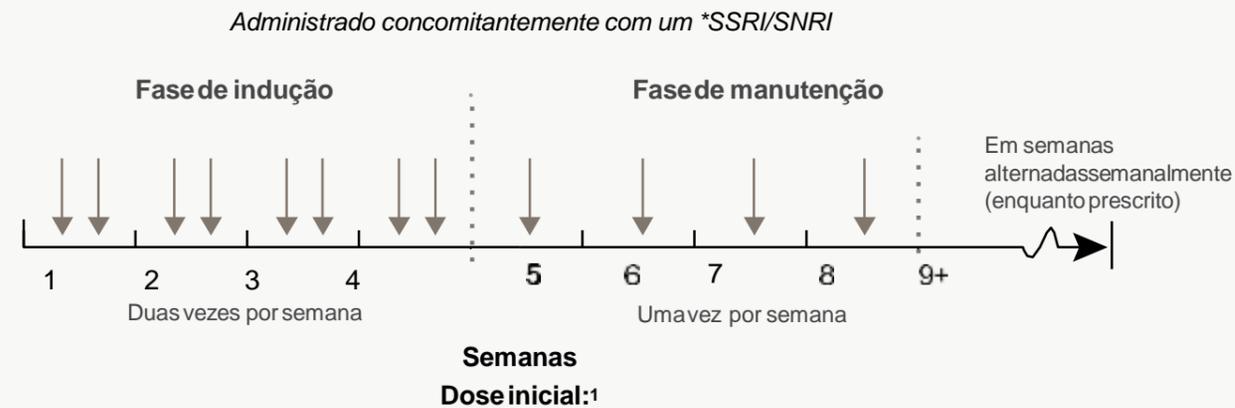
O que é Spravato®?

Spravato® para pacientes com depressão resistente ao tratamento (TRD)

Indicação: Spravato®, em combinação com um *SSRI* ou *SNRI*, é indicado para adultos com transtorno depressivo maior resistente ao tratamento que não responderam a pelo menos dois tratamentos diferentes com antidepressivos no atual episódio depressivo moderado a grave.¹

Os efeitos pareceram ser mantidos durante a fase de otimização/manutenção por até 79 meses, com aproximadamente metade dos pacientes em remissão durante a maioria das avaliações MADRS nesta fase.¹

Esquema de administração de Spravato®: Depressão resistente ao tratamento¹



Adultos
(<65 anos de idade)

Dose inicial de **56 mg**,

aumentando para **84 mg**, com base
Na eficácia e tolerabilidade¹

Adaptado vide bula de Spravato

*SNRI=inibidor da recaptção da serotonina e da norepinefrina;
*SSRI=inibidor seletivo da recaptção da serotonina

Spravato® para tratamento do Transtorno Depressivo Maior com ideação suicida (MDSI)

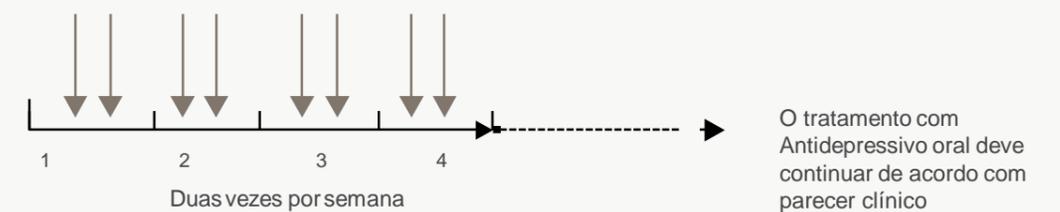
Spravato® é indicado, em conjunto com terapia antidepressiva oral, para a rápida redução dos sintomas depressivos em pacientes adultos com Transtorno Depressivo Maior com comportamento ou ideação suicida aguda.¹

Nã foi demonstrada efetividade de Spravato® na prevenção do suicídio ou na redução da ideação ou comportamento suicida.¹

Esquema de administração de Spravato®: uma emergência psiquiátrica devido a um transtorno depressivo maior¹

Administrado concomitantemente com tratamento antidepressivo oral

Tratamento agudo de curta duração



Dose inicial de 84mg em adultos com <65 anos de idade, reduzindo para 56 mg com base na tolerabilidade

Spravato® não foi estudado em pacientes idosos (65 anos de idade ou mais) com um episódio¹

moderado a severo de transtorno depressivo maior em uma emergência psiquiátrica¹

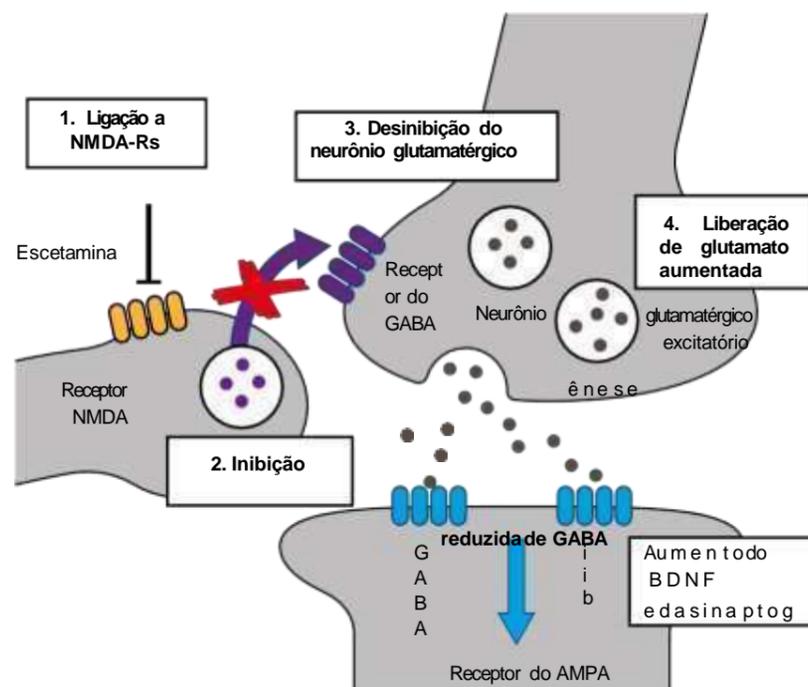
Como Spravato® funciona?

Escetamina é o enantiômero S da forma racêmica da cetamina. É um antagonista não seletivo, não competitivo do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), um receptor ionotrópico de glutamato (Figura 1).^{1,2} A escetamina tem uma afinidade aproximadamente quatro vezes maior para o receptor NMDA do que a arcetamina (R-cetamina, o enantiômero R de cetamina).³

Através do antagonismo dos receptores NMDA, a escetamina produz um aumento transitório na liberação de glutamato, levando a aumentos no estímulo do receptor do ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico (AMPA) e aumentos subsequentes na sinalização neurotrófica, o que pode contribuir para o restabelecimento da função sináptica nas regiões do cérebro envolvidas na regulação do humor e comportamento emocional. O restabelecimento da neurotransmissão dopaminérgica nas regiões do cérebro envolvidas na recompensa e na motivação, e a diminuição do estímulo de regiões do cérebro envolvidas na anedonia, podem contribuir para a rápida resposta.¹

Devido a forma como Spravato® funciona, ele está associado a determinados efeitos colaterais, incluindo quatro riscos identificados discutidos aqui: estados dissociativos transitórios e transtornos de percepção (dissociação), alterações na consciência (sedação), pressão arterial elevada e abuso de substâncias.¹

Figura 1



Adaptado de Duman RS. F1000Research2018; 7:F1000 Faculty Rev-659.

AMPA= ácido -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico; BDNF=fator neurotrófico derivado do cérebro; GABA=ácido -aminobutírico; NMDA-R=receptor N-metil-D-aspartato

Como Spravato® é administrado?

Spravato® destina-se a ser administrado pelo próprio paciente sob supervisão direta de um profissional da saúde.¹ Os pacientes devem permanecer sentados durante a administração de Spravato® com a cabeça inclinada para trás num ângulo de 45 graus.¹ Consulte o guia de dosagem e administração ou a Bula de Spravato para detalhes completos.

A decisão de prescrever Spravato® deve ser determinada por um psiquiatra. O monitoramento pós-dose deve ser realizado por um profissional de saúde com experiência no monitoramento da pressão arterial.¹

Os pacientes podem, apresentar náusea e vômito após a administração de Spravato®. Assim, os pacientes devem ser aconselhados a não comer 2 horas antes e não beber líquidos 30 minutos antes da administração.

Os pacientes também devem ser aconselhados a não usar corticosteroides ou descongestionantes administrados pela via nasal por 1 hora antes da administração de Spravato®.¹



Um único dispositivo contém 28 mg de escetamina

Cada dispositivo fornece duas aplicações em sprays (uma aplicação em cada narina)¹

28 mg



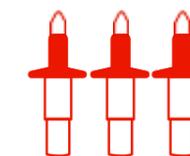
Um dispositivo

56 mg



Dois dispositivos

84 mg



Três dispositivos

Descanso de 5 min



Entre cada dispositivo¹

Adaptado de Bula de Spravato

Requisitos da instalação de saúde para a administração de Spravato®

- Equipamento de monitoramento da pressão arterial na instalação de dosagem.
- Ao tratar pacientes com condições cardiovasculares ou respiratórias clinicamente significativas ou instáveis, equipamentos de ressuscitação apropriados e profissionais de saúde com treinamento em ressuscitação cardiopulmonar devem estar disponíveis.¹

Condições que exigem consideração específica

- Somente inicie o tratamento com Spravato® em pacientes com condições cardiovasculares ou respiratórias clinicamente significativas ou instáveis se o benefício superar o risco. Exemplos de condições que devem ser consideradas incluem, entre outras:¹
 - 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
 - Pacientes com histórico de eventos relacionados ao suicídio ou aqueles que exigem um grau significativo de ideação suicida antes de começar o tratamento são conhecidos por estarem em risco elevado de pensamentos suicidas ou tentativas de suicídio, e devem receber um monitoramento atento durante o tratamento.¹

Monitoramento de pacientes antes e depois da administração de Spravato®^{1,4}

Pré-administração

- Discuta os possíveis efeitos colaterais com o paciente, mas assegure a eles que esses sintomas devem diminuir com relativa rapidez.
- Meça a pressão arterial do paciente e certifique-se de que ela está num intervalo seguro para a administração de Spravato®:¹
 - <140/90 mmHg para pacientes com <65 anos de idade
 - <150/90 mmHg para pacientes com ≥65 anos de idadeSe a pressão arterial do paciente estiver elevada, coloque-o em repouso e repita a medição.¹

- Confirme se o paciente evitou:¹
 - Comer por 2 horas
 - Usar corticosteroides ou descongestionantes administrados via nasal por 1 hora
 - Tomar líquidos por 30 minutos.
- Considere o benefício e risco de cada paciente antes de decidir se inicia o tratamento com Spravato®.

Pós-administração

Os pacientes devem ser monitorados após a administração de Spravato® em cada sessão do tratamento por um profissional de saúde com experiência no monitoramento da pressão arterial.

- Meça a pressão arterial do paciente aproximadamente 40 minutos após a administração da dose completa de Spravato® (depois de administrar o último spray nasal) e, subsequentemente, conforme justificado do ponto de vista clínico.¹
 - Se sua pressão arterial estiver elevada, continue a medi-la regularmente até que ela volte para níveis aceitáveis.
- Monitore atentamente o paciente quanto a sinais de dissociação, sedação e depressão respiratória, e quaisquer outros eventos adversos.¹ A maioria dos eventos adversos em pesquisas clínicas foi transitória e resolvida em 1,5 hora após a dose.⁴
- As reações adversas mais comumente observadas em pacientes tratados com Spravato® foram tontura (31%), dissociação (27%), náusea (27%), cefaleia (23%), sonolência (18%), disgeusia (18%), vertigem (16%), hipoestesia (11%), vômito (11%) e pressão arterial elevada (10%).¹

Final do período de monitoramento

- Em uma pesquisa clínica TRD de Fase 3, 93,2% dos participantes estavam prontos para ir embora 1,5 hora após receber Spravato®, enquanto todos os participantes estavam prontos para ir embora em 3 horas após receber Spravato®.⁴

Devido à possibilidade de sedação, dissociação e pressão arterial elevada, os pacientes devem ser monitorados por um profissional de saúde até que eles sejam considerados clinicamente estáveis.¹

- A decisão sobre quando o paciente está clinicamente estável deve ser tomada pelo médico responsável pelo tratamento com ajuda do “Lista de Verificação para Profissionais de Saúde” fornecido juntamente com este guia.



Conduzir um veículo motorizado ou operar máquinas exige alerta mental completo e coordenação motora. Se os pacientes não estiverem hospitalizados, instrua-os para que não dirijam ou operem máquinas até o dia seguinte após a administração de Spravato®, seguida de um sono reparador.¹

↳ Estados dissociativos transitórios e transtorno de percepção

O que são estados dissociativos transitórios e transtornos de percepção (dissociação)?

A dissociação descreve uma gama de experiências.* Ela pode incluir: distorções transitórias de tempo e espaço, alteração na percepção do que as pessoas sentem, veem ou escutam (por exemplo, sons que parecem mais altos, cores que parecem mais brilhantes), ou a sensação subjetiva de estar separado do ambiente ao redor ou do próprio corpo.

Alguns descreveram a experiência como observar as coisas fora de si mesmo. A dissociação é um estado não psicótico. Algumas pessoas a descrevem como uma experiência positiva ou negativa, mas em pesquisas clínicas, ela foi transitória e geralmente de intensidade reduzida após a repetição da dosagem de Spravato®.¹

*Incluindo amnésia, despersonalização, desrealização e transtorno de identidade.⁸

Qual é a evidência de dissociação com Spravato®?

- Em pesquisas clínicas de Fase 3, 27% dos participantes apresentaram dissociação após a administração de Spravato®, como determinado pelo relato de eventos adversos (Figura 2A).¹
- A maioria dos eventos adversos ligados à dissociação foi relatada como de intensidade leve ou moderada, com <4% dos eventos relatados como severos nos estudos de Fase 3.¹
- Em uma pesquisa clínica de TRD de longa duração, <1% dos participantes apresentaram dissociação severa o suficiente para descontinuarem Spravato®.⁵
- Sintomas de dissociação normalmente se resolveram em 1,5 hora após a dose (Figura 2B) e a severidade tende a diminuir com o tempo com a repetição dos tratamentos.¹

Em todos os estudos de Fase 3 de Spravato®, 10 participantes receberam medicamento para dissociação. Nenhum medicamento foi usado especificamente para o tratamento da dissociação, mas para agitação ou ansiedade.^{6,7}

Nas pesquisas clínicas de Fase 3, a dissociação também foi avaliada usando a pontuação da Escala de Estados Dissociativos Administrada pelo Médico (CADSS)⁸ para avaliar a severidade e o tempo de qualquer experiência dissociativa.

- Severidade da dissociação, conforme avaliada pela pontuação de CADSS, tende a diminuir com o tempo com a repetição do tratamento com Spravato® (Figura 2C).⁹
- Em uma pesquisa clínica de TRD de dose fixa, uma proporção ligeiramente maior de participantes da pesquisa no braço de 84 mg do que no braço de 56 mg apresentou mais sintomas dissociativos.¹⁰

Uma análise *post hoc** mostrou que se um participante apresentou dissociação na Semana 1, ele normalmente apresentava a dissociação nas Semanas 2-4. Por outro lado, se um participante não apresentou dissociação na Semana 1, ele normalmente não apresentava dissociação nas Semanas 2-4.¹¹

Outra análise *post hoc* revelou que as alterações nas sensações corporais, alterações perceptuais em geral, e sensação geral de estar desconectado da própria experiência (despersonalização) foram os itens de CADSS mais comuns em participantes com eventos adversos de dissociação relatados pelo médico.¹²

Figura 2

A. Participantes reportados como apresentando dissociação¹



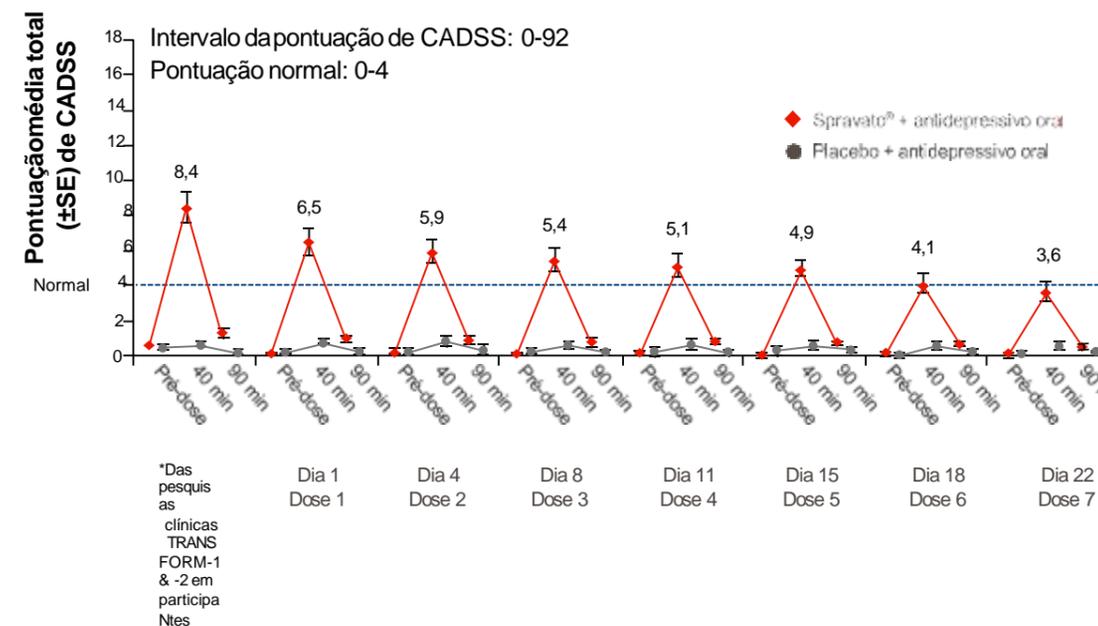
B. Dissociação foi normalmente transitória⁴



Adaptado de Popova V, et al. Am J Psychiatry 2019; 176:428–438.

C. Severidade da dissociação diminuiu ao longo do tempo^{9,15}

ESTUDO TRANSFORM-2



Adaptado por Popova V, et al. Am J Psychiatry 2019; 176:428–438 (Supplementary info). Johnson & Johnson. Esketamine FDA advisory committee presentation 2018. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/PsychopharmacologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM631430.pdf>. Accessed July 2024.



Quem está em risco de dissociação?

É importante revisar o histórico médico do paciente para avaliar seu risco de dissociação prévio.^{8,13}

A dissociação ocorre mais frequentemente em pessoas com histórico de:^{8,13}

- Transtorno do estresse pós-traumático (PTSD)
- Maus-tratos ou eventos traumáticos na infância
- Distúrbios alimentares
- Abuso de substâncias (incluindo álcool)
- Alexitimia
- Ansiedade e distúrbios do humor
- Comportamento suicida.

Como avaliar e tratar a dissociação¹

Não há orientação específica para o tratamento da dissociação; contudo, profissionais de saúde envolvidos em pesquisas clínicas de Spravato® consideraram as etapas a seguir úteis:

- Pré-administração
 - Informar o paciente de que ele pode apresentar dissociação, mas garantir que os sintomas devem passar relativamente rápido, e que pode ser uma experiência positiva ou negativa.
 - Proporcionar um ambiente seguro, confortável e calmo para a administração de Spravato®. Evitar luzes brilhantes ou muitos estímulos concomitantes pode ser útil.
 - Poder ser útil sugerir que o paciente foque em pensamentos agradáveis ou escute música durante a sessão.
- Pós-administração
 - Identificar a dissociação se o paciente relatar sintomas ou se comportar de maneira que indique dissociação.
 - Ofereça suporte e assistência ao paciente, caso ele expresse preocupações enquanto apresenta dissociação.
 - Embora muitos casos de dissociação em pesquisas clínicas de Spravato® não exijam intervenção farmacológica,^{6,7} a prescrição de benzodiazepinas, com base no parecer clínico, pode ser útil para pacientes apresentando um alto grau de ansiedade.
 - No caso de experiências dissociativas visuais, pode ser útil aconselhar o paciente a não fechar seus olhos.
 - Se o paciente apresentar dissociação, garanta a eles que seus sintomas devem passar relativamente rápido.
 - Observe o paciente até que ele esteja clinicamente estável com base no parecer clínico.



Conduzir um veículo motorizado ou operar máquinas exige alerta mental completo e coordenação motora. Se os pacientes não estiverem hospitalizados, instrua-os para que não dirijam ou operem máquinas até o dia seguinte após a administração de Spravato®, seguida de um sono reparador.

➤ Alterações na consciência (sedação)

Qual é a evidência de alterações na consciência com Spravato®?

A frase “alterações na consciência” inclui uma gama de sintomas relatados, desde sedação, estado de consciência alterado, oscilação da consciência, nível deprimido de consciência e perda de consciência, até letargia, sonolência, sopor e estupor.¹⁴

- Nas pesquisas clínicas de TRD, 21,7% dos participantes apresentaram “alterações na consciência” (um termo que inclui uma variedade de sintomas*) após a administração de Spravato®, como determinado pelo relato de eventos adversos; 94,8% desses eventos foram relatados como leves ou moderados.¹⁴
- Cinco participantes da pesquisa descontinuaram as pesquisas clínicas de TRD de Fase 3† devido a eventos de “alterações na consciência”.‡¹⁴
- Nas pesquisas clínicas de TRD, a sedação normalmente começou logo após a administração e atingiu o pico em 30-45 minutos após a administração de Spravato®.¹⁵

*Como definido pelos termos do MedDRA de sedação, estado de consciência alterado, oscilação na consciência, nível de consciência deprimido, letargia, sonolência, sopor ou estupor.¹⁴

†Todos no estudo SUSTAIN2; nenhuma descontinuação devido a eventos de “alterações na consciência” foi observada no TRANSFORM-1,-2 ou -3, ou SUSTAIN1.¹⁴

‡Como definido pelos termos do MedDRA de sedação, sonolência ou nível de consciência deprimido.¹⁴

Qual é a evidência de sedação com Spravato®?

A sedação é um espectro de sintomas que varia de sonolência leve até perda de consciência ou anestesia.¹⁶ Nas pesquisas clínicas, a sedação geralmente se resolve em até 1,5 hora após a dose. Todos os casos de sedação foram resolvidos espontaneamente e os parâmetros hemodinâmicos continuaram dentro do intervalo normal.¹

A sedação foi avaliada em detalhes durante as pesquisas clínicas de Spravato® usando a Escala Modificada de Avaliação do Estado de Consciência e Sedação pelo Observador (MOAA/S).¹⁵

- A incidência de sedação moderada ou maior, definida como uma pontuação ≤ 3 no MOAA/S, foi de 8-18,4% em participantes da pesquisa tratados com Spravato® em comparação a 0,9-2,7% em participantes tratados com placebo (Figura 3).^{14,17-19}

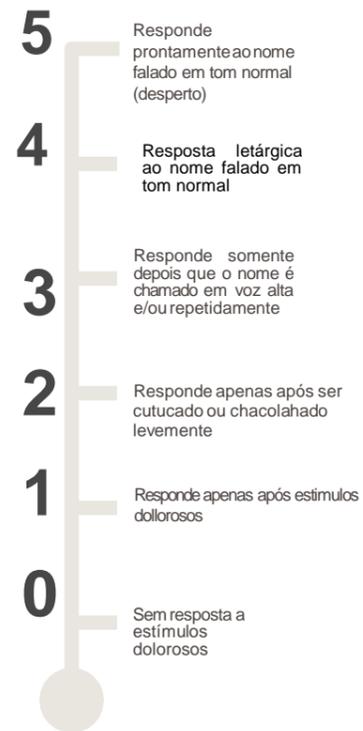
- Em pesquisas clínicas de TRD, a sedação foi em grande parte leve (pontuação de 4 na MOAA/S) com apenas 11 participantes da pesquisa tratados com Spravato® apresentando sedação severa (pontuação de 0 ou 1 na MOAA/S).¹⁵

- Em pesquisas clínicas que corroboram a indicação de MDD-PE, houve apenas um evento de sedação profunda (pontuação ≤ 1 na MOAA/S) em participantes da pesquisa tratados com Spravato®.⁷

- Um importante mecanismo para alguns dos valores discrepantes de sedação pode ser o uso concomitante de benzodiazepínicos.¹⁵

- Uma análise posthoc* em participantes da pesquisa com TRD revelou que, se um participante apresentasse sonolência (um sintoma de sedação) na primeira semana, ele normalmente apresentava sonolência nas semanas subsequentes. Por outro lado, se um participante da pesquisa não apresentasse sonolência na Semana 1, ele normalmente não apresentava sonolência nas Semanas 2-4.¹¹

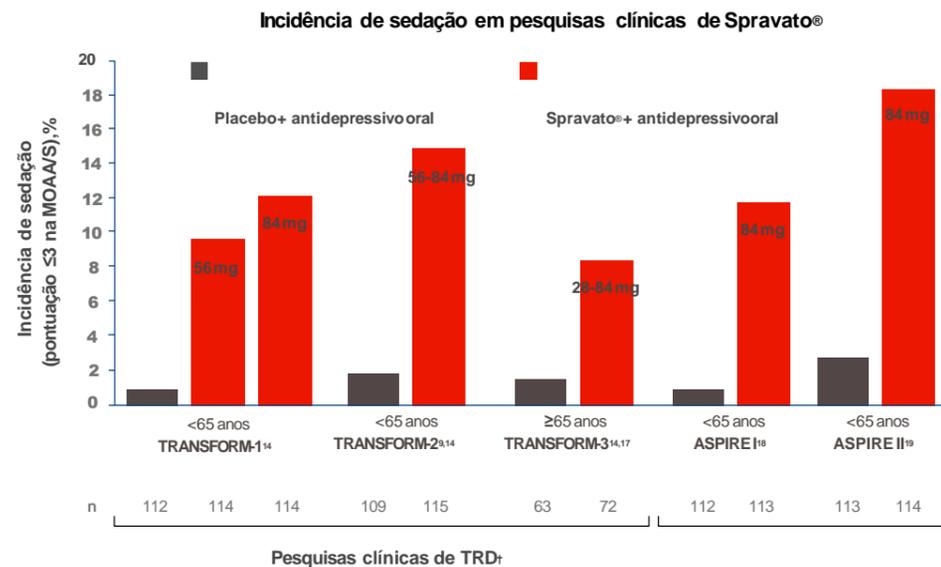
Escala MOAA/S¹⁵



Quem está em risco de sedação?

O que aumenta o risco de sedação?¹

- Certos medicamentos depressores do SNC, como benzodiazepínicos ou opioides, podem aumentar a sedação. Caso seu participante da pesquisa esteja recebendo esses medicamentos, monitore atentamente a sedação após a administração de Spravato®.¹
- O álcool também pode aumentar a sedação¹; portanto, aconselhe seus pacientes a evitarem o álcool por um dia antes e um dia depois do tratamento com Spravato®.¹



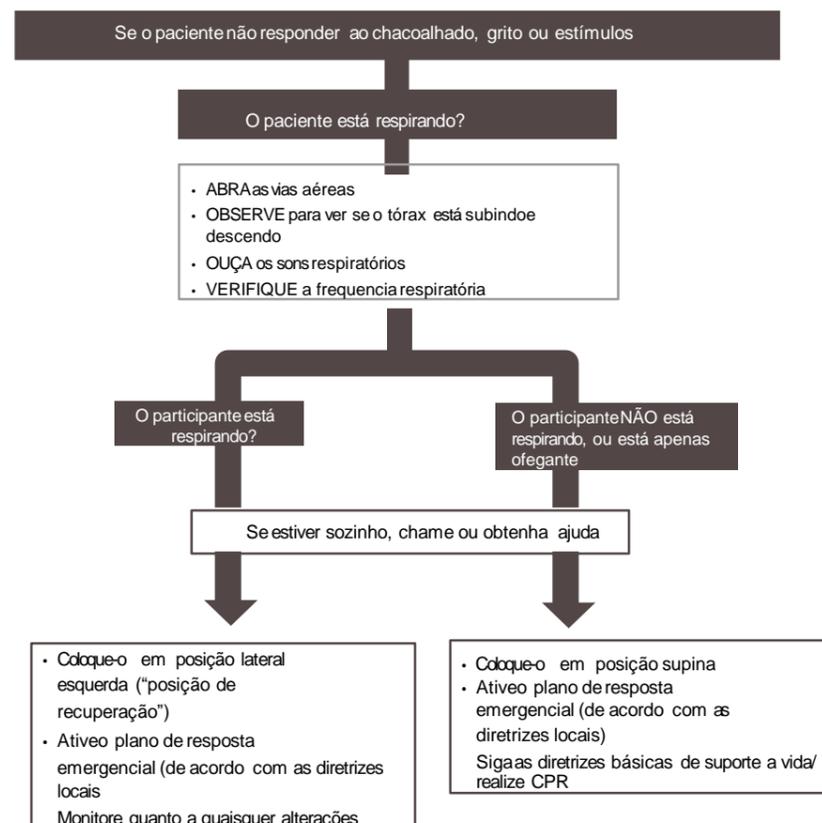
Como avaliar e tratar a sedação

- Pré-administração¹
 - Considere os medicamentos concomitantes do paciente e avalie o benefício e o risco de cada paciente antes de iniciar o tratamento com Spravato®¹
 - Assegure o monitoramento cuidadoso, caso algum de seus atuais medicamentos possa aumentar o risco de sedação.¹
 - Informe o paciente de que ele poderá apresentar sedação, mas assegure-o de que esses sintomas devem diminuir com relativa rapidez.¹
 - Proporcione um ambiente seguro e protegido para a administração de Spravato®.¹

Pós-administração

- O paciente deve ser monitorado por um profissional de saúde após a administração de Spravato®.¹
- Uma possível sedação deve ser avaliada regularmente, avaliando a resposta do paciente a estímulos.¹
- No caso de perda de consciência, monitore atentamente o paciente quanto à depressão respiratória e alteração nos parâmetros hemodinâmicos (consulte a Figura 4 para orientação).¹ Observe o paciente até que ele esteja pronto para ir embora com base no parecer clínico.¹

Figura 4: O que fazer em uma emergência²⁰

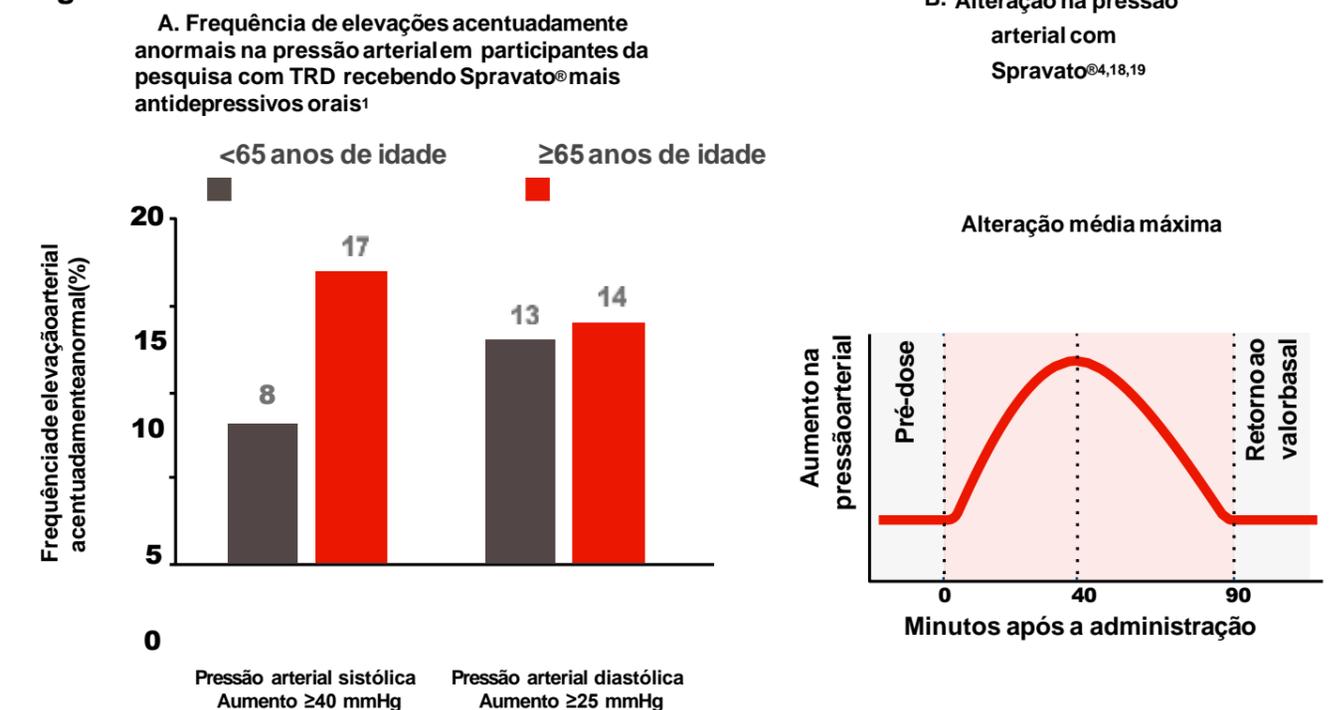


➤ Pressão arterial elevada

Qual é a evidência de pressão arterial elevada com Spravato®?

- A administração de Spravato® pode aumentar transitoriamente a pressão arterial, durando aproximadamente 1-2 horas.¹
 - Em pesquisas clínicas de TRD, a frequência de elevações acentuadamente anormais na pressão arterial (aumento ≥ 40 mmHg na pressão sistólica; aumento ≥ 25 mmHg na pressão diastólica) foi maior em participantes adultos mais velhos (≥ 65 anos de idade) do que participantes mais jovens (Figura 5A).¹
 - Em pesquisas clínicas de TRD, a incidência de pressão arterial sistólica elevada (≥ 180 mmHg) foi de 3% e a pressão arterial diastólica (≥ 110 mmHg) foi de 4% em participantes recebendo Spravato® mais antidepressivo oral.¹
 - Menos de 1% dos participantes em um estudo de TRD de longa duração descontinuaram Spravato® devido à pressão arterial elevada.⁵
 - Em pesquisas clínicas que corroboram a indicação de MDD-PE, Spravato® demonstrou um perfil de segurança consistente com pesquisas clínicas de TRD.^{18,19}
-
- Similar à dissociação, os aumentos na pressão arterial atingiram o pico em aproximadamente 40 minutos após a administração e, em geral, retornaram ao nível basal em 1,5 hora após a dose em pesquisas clínicas de TRD (Figura 5B).⁴ O mesmo padrão foi observado em pesquisas clínicas que corroboram a indicação de MDD-PE.^{18,19}
 - Os eventos adversos emergentes do tratamento de pressão arterial elevada foram transitórios e, na maioria das vezes, de intensidade leve a moderada.²¹

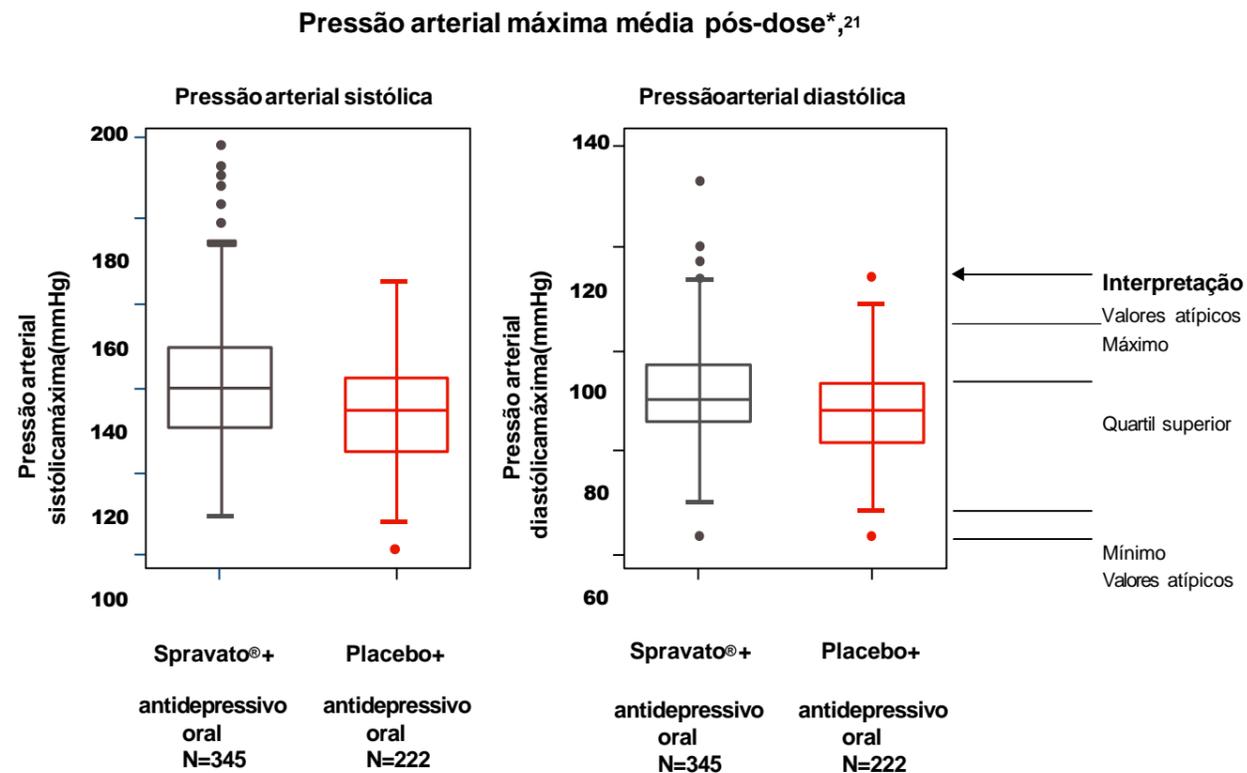
Figura 5.



Em participantes recebendo Spravato® mais antidepressivo oral em pesquisas clínicas de TRD, os aumentos na pressão arterial ao longo do tempo foram:¹

- Aproximadamente 7-9 mmHg na pressão arterial sistólica e 4-6 mmHg na diastólica de 40 minutos após a dose.
- Aproximadamente 2-5 mmHg na pressão arterial sistólica e 1-3 mmHg na diastólica em 1,5 hora após a dose.
- O intervalo de leituras de pressão arterial máxima para pacientes com TRD com idade entre 18-64 anos tratados com Spravato® é ilustrado na Figura 6.²¹

Figura 6



Adaptado de Doherty T, et al. CNS Drugs 2020;34:229-310.

*Resultados agrupados de estudos de TRD duplo-cegos de 4 semanas de participantes com idade entre 18-64 anos



Quem está em risco de pressão arterial elevada?

Contraindicações¹

- Spravato® é contraindicado em pacientes para os quais um aumento da pressão arterial ou pressão intracraniana representa um grave risco, incluindo: ¹
 - Pacientes com doença vascular aneurismática (incluindo aorta intracraniana, torácica ou abdominal ou vasos arteriais periféricos)¹
 - Pacientes com histórico de hemorragia intracerebral¹
 - Pacientes que apresentaram um evento cardiovascular recente (dentro de 6 semanas), incluindo infarto do miocárdio.¹
 - O Spravato é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida à escetamina, cetamina ou a qualquer um dos excipientes.¹

É importante obter um histórico médico completo de qualquer paciente que possa receber Spravato® para avaliar o benefício e o risco de cada paciente para Spravato® e o nível de risco para pressão arterial elevada.¹

- Pacientes com certas condições podem estar em risco maior de aumento da pressão arterial e precisam de atenção antes de iniciar o tratamento com Spravato®.¹ Consulte a seção de “Advertências e Precauções” em bula para mais detalhes.¹
- 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.¹
- 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.¹
- 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.¹

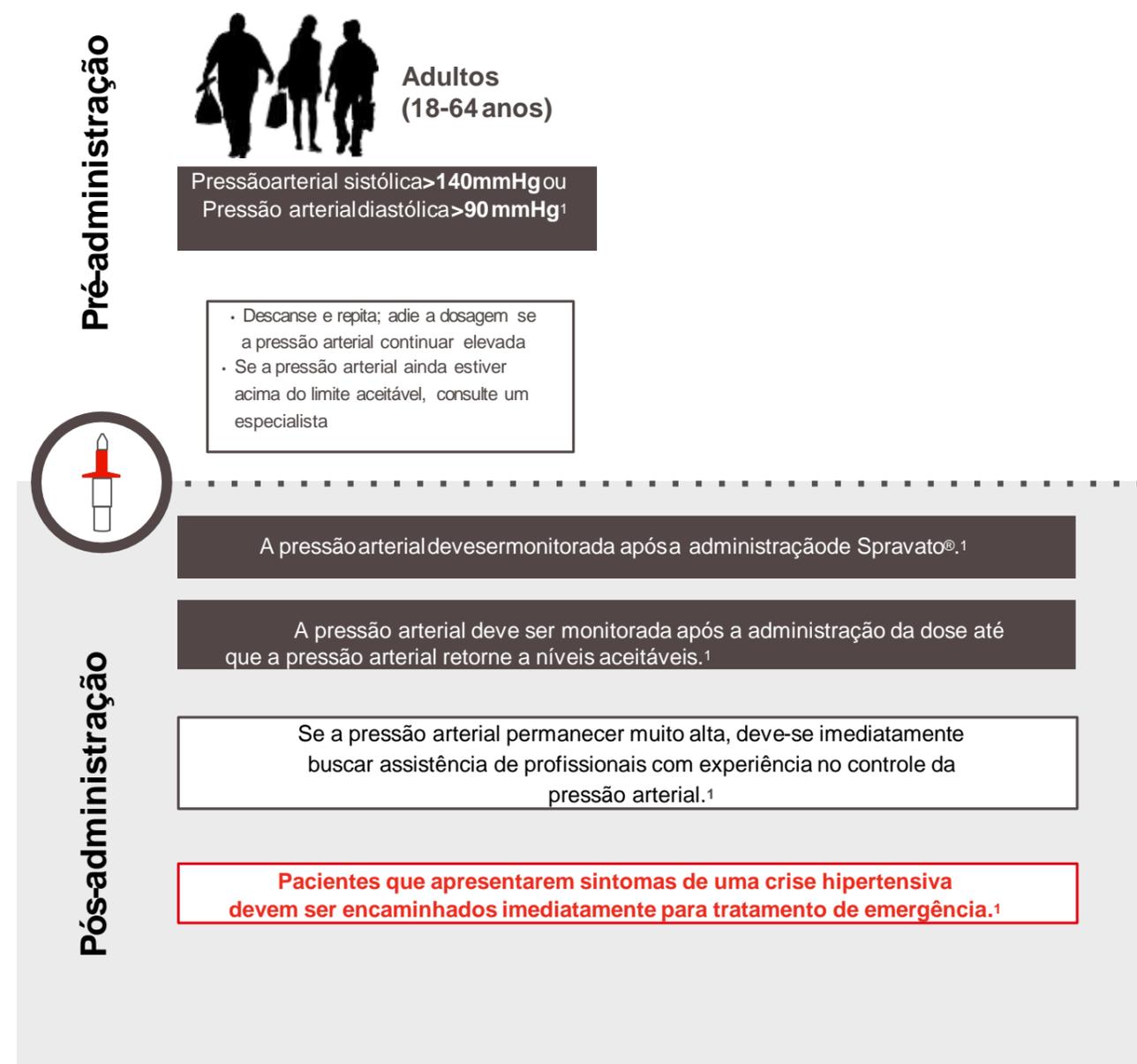
Como avaliar e monitorar a pressão arterial elevada?

- Pré-administração
 - A pressão arterial deve ser medida antes da administração de Spravato®.
 - Se a pressão arterial de um paciente estiver elevada (consulte a Figura 7 para valores de orientação), reconfirme sua pressão arterial.
 - Se a pressão arterial do paciente ainda estiver elevada, considere o estilo de vida e a intervenção farmacológica para reduzir a pressão arterial antes de iniciar o tratamento com Spravato®.¹
 - Considere as medicações concomitantes do paciente e avalie o benefício e o risco de cada paciente antes de decidir se adia o tratamento com Spravato®.¹
- Pós-administração¹
 - A pressão arterial deve ser medida aproximadamente 40 minutos após a administração.
 - Em caso de elevação:¹
 - » A pressão arterial deve ser verificada novamente (pelo menos antes da alta) para garantir que ela retorne ao nível estável e aceitável¹
 - » Se necessário (por exemplo, se a pressão arterial continuar elevada por mais de 90 minutos), discuta o caso com um especialista para considerar a necessidade de um medicamento anti-hipertensivo de ação curta com monitoramento contínuo até que a pressão arterial retorne a níveis estáveis e aceitáveis. Outras informações a respeito do tratamento da hipertensão podem ser encontradas nas diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia (European Society of Cardiology – ESC) (www.escardio.org)
 - » Se a pressão arterial do paciente continuar elevada, busque assistência de profissionais com experiência no controle da pressão arterial.¹

Como reconhecer um episódio hipertensivo

- Monitore quanto a sinais de um episódio hipertensivo, o que pode incluir:²²
 - Cefaleia
 - Dorno peito
 - Falta de ar
 - Vertigem
 - Náusea.
- Encaminhe os pacientes com sintomas de crise hipertensiva para o atendimento de emergência imediato.¹

Figura 7. Monitoramento e controle de pressão arterial elevada



Outros eventos cardiovasculares foram observados com Spravato®?

- Outros eventos adversos cardiovasculares não foram considerados riscos identificados clinicamente importantes.²¹
- Em estudos de TRD de Fase 3, a proporção de participantes com eventos adversos relacionados à frequência cardíaca anormal após a administração de Spravato® foi baixa (3%).²¹
- Não foi observado nenhum efeito clinicamente relevante nos parâmetros do ECG no programa de desenvolvimento clínico de TRD com Spravato®.²¹

Abuso de substâncias

Qual é a evidência de abuso de substâncias com Spravato®?

A cetamina, uma mistura racêmica de arquetamina e escetamina,¹ tem um potencial bem conhecido para abuso recreativo.²³ Spravato® contém escetamina e pode estar sujeito a abuso e desvio.¹

No entanto, não há relatos de comportamento de busca pela substância (por ex., solicitações para alterações da dosagem e/ou desvio de kits) durante pesquisas clínicas de TRD de Fase 3.²⁴

Na prática clínica do mundo real, o risco de abuso com Spravato® é minimizado pela administração supervisionada.¹

Num estudo de potencial de abuso conduzido em usuários de múltiplas substâncias recreativas (n=41), doses únicas do spray nasal de escetamina (84 mg e 112 mg) e o medicamento de controle positivo cetamina intravenosa (0,5 mg/kg infundido durante 40 minutos), resultou em pontuações significativamente mais altas do que placebo em classificações subjetivas de “gosto pela substância” e em outras medidas de efeitos subjetivos da substância.¹

Com base nos resultados de PWC-20*, não houve evidência de pesquisas clínicas de TRD que sugerissem uma síndrome de abstinência distinta após o término do tratamento com Spravato®.²⁴

Os dados de todas as pesquisas clínicas de TRD com Spravato® foram examinados quanto à ocorrência de eventos adversos relacionados ao SNC e sugestivos de abuso de substância. Os eventos adversos mais comuns pós-dose que poderiam estar associados ao abuso de substâncias foram tontura, sonolência e dissociação.²⁴

Os sintomas foram predominantemente relatados logo após a dosagem com Spravato®, foram transitórios e autolimitantes, e de intensidade leve ou moderada.²⁴

Como minimizar o risco de abuso de substância

O potencial para abuso, mau uso e desvio de Spravato® é minimizado devido ao fato de a administração ocorrer sob a supervisão direta de um profissional de saúde.¹

- Spravato® é usado apenas na clínica sob supervisão direta do profissional de saúde. Os pacientes não podem usar Spravato® sozinhos em casa.
 - 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 dispositivo de spray nasal de uso único contém produto residual mínimo após o uso e deve ser cuidadosamente descartado de acordo com os regulamentos locais.
 - Spravato® é administrado em doses baixas e não frequentes (28-84mg duas vezes por semana) na fase de dosagem mais frequente, gradualmente diminuída para uma vez a cada 2 semanas).¹ Por outro lado, o uso não prescrito de cetamina pode variar de 10-250 mg entre usuários recreativos,²⁵ a 4000 mg entre abusadores frequentes.²⁶
- Em uma pesquisa clínica de TRD de longo prazo, 38% dos participantes da pesquisa administrando Spravato® reduzirá uma dosagem de uma vez por semana para uma vez a cada 2 semanas; com base nas pontuações de depressão, alguns participantes (24%) continuaram com a dosagem semanal, enquanto outros (38%) tiveram uma frequência de dosagem variável.⁵

Não houve relatos de participantes que solicitaram um aumento na dose ou na frequência da dosagem (um possível indicador inicial de comportamento de busca por substância) as pesquisas clínicas de TRD com Spravato®.²⁴

*Lista de Verificação de Descontinuação pelo Médico de 20 Itens (avaliado somente em pesquisas clínicas de TRD devido à curta duração de 4 semanas das pesquisas clínicas corroborando a indicação de MDD-PE).



Quem está em risco de abuso de substância?

- Pessoas com um histórico de abuso ou dependência de medicamentos/drogas podem apresentar maior risco para abuso e uso errôneo de Spravato®.¹

Como avaliar e monitorar sinais de abuso de substância¹

- Monitore continuamente os pacientes que recebem Spravato® quanto ao desenvolvimento de comportamentos ou condições de abuso ou mau uso, incluindo comportamento de busca de substância.¹
- Sinais de abuso podem incluir: tentativa de desvio (tentativa de obter mais sprays nasais), comportamento de busca de substância (solicitar doses mais frequentes ou maiores de Spravato® sem necessidade médica) e outros sintomas de desejo ou abstinência da substância. Caso os pacientes apresentem cistite intersticial, que pode ser um sinal de que eles estão abusando da cetamina ilícita (nenhum caso de cistite intersticial relacionada a Spravato® foi observado em nenhuma das pesquisas clínicas¹).
- Se houver suspeita de abuso, monitore os sintomas e consulte os sistemas e especialistas de suporte local para abuso.¹

➤ Orientações de prescrição local

SPRAVATO® (cloridrato de escetamina intranasal), cuja aprovação pela ANVISA ocorreu no dia 03 de Novembro de 2020 é de USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE, devendo ser administrado sob supervisão de um profissional de saúde em hospitais, clínicas, ambulatórios, serviços de atenção domiciliar e outros estabelecimentos de assistência à saúde. A dispensação e o uso dos medicamentos contendo as substâncias cetamina e escetamina só são permitidos em estabelecimentos de saúde, conforme disposto na Portaria 344/982.¹

Como relatar eventos adversos

Email: InfocenterBR@its.jnj.com

Telefone: 0800 701 1851 (todos os dias úteis)

Horário: 08h:00 as 21h:00

Material destinado para médicos para distribuição exclusiva aos pacientes com prescrição médica de Spravato®

Elaborado em Agosto de 2025 - EM-181607

Cronograma de minimização do risco

Preparo ¹	Pré-administração ¹	Pós-administração ¹	Fim do período de monitoramento ¹
<ul style="list-style-type: none">• Avalie cuidadosamente os pacientes elegíveis, considerando suas comorbidades, medicamentos concomitantes e risco individual para os quatro riscos identificados¹• Discuta os quatro riscos identificados com o paciente e explique os sintomas que eles podem apresentar¹• Aconselhe o paciente a evitar:¹<ul style="list-style-type: none">- Comer por 2 horas- Usar corticosteroides ou descongestionantes administrados via nasal por 1 hora- Beber líquidos por 30 minutos• Se o paciente não estiver hospitalizado, instrua-o a planejar a volta para casa usando o transporte público ou encontre alguém para levá-lo de carro para casa após tomar Spravato^{®1}	<ul style="list-style-type: none">• Proporcione um ambiente seguro e calmo para a administração de Spravato^{®1}• Meça a pressão arterial e certifique-se de que ela está dentro do intervalo aceitável¹• Assegure-se de que o paciente sabe como realizar a autoadministração de Spravato^{®1}• Antes da administração de Spravato[®], confirme que o paciente evitou:¹<ul style="list-style-type: none">- Comer por 2 horas- Usar corticosteroides ou descongestionantes administrados via nasal por 1 hora- Beber líquidos por 30 minutos	<ul style="list-style-type: none">• Monitore regularmente o paciente quanto a eventos adversos¹• Meça a pressão arterial do paciente aproximadamente 40 minutos após a dose e, subsequentemente, conforme clinicamente justificado¹	<ul style="list-style-type: none">• Use a “Lista de Verificação para Profissionais de Saúde” em anexo para determinar quando o paciente está clinicamente estável¹• Confirme se a pressão arterial está em níveis aceitáveis¹• Se o paciente não estiver hospitalizado:¹<ul style="list-style-type: none">- Certifique que o paciente está estável antes que ele vá para casa- Verifique como o paciente está se sentindo antes que ele saia- Certifique-se que o paciente planejou seu retorno para casa por transporte público ou arrumou alguém para levá-lo para casa¹



Conduzir um veículo motorizado ou operar máquinas exige alerta mental completo e coordenação motora. Se os pacientes não estiverem hospitalizados, instrua-os para que não dirijam ou operem máquinas até o dia seguinte após a administração de Spravato[®], seguida de um sono reparador.¹

Referências

1. Bula de Spravato® (cloridrato de escetamina). Aprovado pela ANVISA.
2. DumanRS. F1000Research2018; 7:F1000Faculty Rev-659.
3. MoleroP, et al. CNS Drugs 2018; 32:411–420.
4. PopovaV, et al. Am J Psychiatry 2019; 176:428–438.
5. WajsE, et al. J Clin Psychiatry2020; 81:19m12891.
6. Janssen Cilag International NV. Data on file. RF-82796
7. Fua S, et al. Poster presented at the American Psychiatric Nurses Association (APNA) 34th Annual Conference, Virtual Meeting. 30 September–4 October 2020.
8. BremnerJD, et al. J Trauma Stress 1998; 11:125–136.
9. PopovaV, et al. Am J Psychiatry 2019; 176:428–438 (Supplementary info).
10. FedgchinM, et al. Int J Neuropsychopharmacol 2019; 22:616–630.
11. WilliamsonDJ, et al. J Clin Psychiatry83(6):21m14318
12. WilliamsonD, et al. Poster presented at The International Society for CNS Clinical Trials and Methodology (ISCTM) 2019 Annual Scientific Meeting. Washington, D.C., USA. 20 February 2019.
13. MaaranenP, et al. Aust N Z J Psychiatry 2005; 39:387–394.
14. Janssen Cilag International NV. Data on file. RF-82799
15. Johnson & Johnson. Esketamine FDA advisory committee presentation 2018. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/PsychopharmacologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM631430.pdf>. Accessed July 2024.
16. American society of Anesthesiologists. Continuum of depth of sedation: definition of general anesthesia and levels of sedation/analgesia 2019. Available from: <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/continuum-of-depth-of-sedation-definition-of-general-anesthesia-and-levels-of-sedation-analgesia>. Accessed July 2024.
17. Ochs-Ross R, et al. Am J Geriatr Psychiatry 2020; 28:121–141.
18. Fu D, et al. J Clin Psychiatry 2020; 81:19m13191.
19. Ionescu DF, et al. Int J Neuropsychopharmacol 2020; pyaa068.
20. Perkins GD, et al. Resuscitation 2015; 95:81–99.
21. Doherty T, et al. CNS Drugs 2020; 34:229–310.
22. Salkic S, et al. Mater Sociomed 2014; 26:12–16.
23. Liu Y, et al. Brain Res Bull 2016; 126:68–73.
24. Janssen Cilag International NV. Data on file. RF-76613
25. Corazza O, et al. CNS Neurosci Ther 2013; 19:454–460.
26. Morgan CJA, et al. Addiction 2009; 105:121–133.