

Medidas para minimizar los riesgos en pacientes tratados con esketamina de aplicación nasal



Este material está sujeto a modificaciones según la indicación e Información para prescribir aprobada por la autoridad regulatoria, además de estar sujeto a las aprobaciones requeridas en el país para su posterior liberación y uso.

janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF
Johnson & Johnson

Introducción

Favor leer detenidamente la información antes de prescribir esketamina de aplicación nasal.

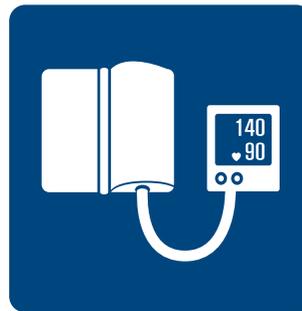
Esta guía le informa a los profesionales de la salud acerca de los cuatro riesgos identificados que pueden resultar después del tratamiento con esketamina de aplicación nasal: estados disociativos transitorios y trastornos de la percepción (disociación), trastornos en el estado de conciencia (sedación), aumento de la presión arterial y potencial de abuso. Esta guía describe los riesgos y explica cómo minimizarlos y manejarlos.



Estados disociativos transitorios y trastornos de la percepción



Alteraciones del estado de conciencia (Somnolencia)



Aumento de la presión arterial



Potencial de abuso

Favor aconsejar a los pacientes, a sus cuidadores y familiares cercanos leer la guía para el paciente para apoyar su comprensión de los riesgos que pueden resultar del tratamiento con esketamina de aplicación nasal.

¿Qué es esketamina de aplicación nasal?

Esketamina de aplicación nasal está indicada para el tratamiento de Trastorno Depresivo Mayor en adultos que no han respondido al menos a dos antidepresivos diferentes en el actual episodio depresivo (Depresión resistente al tratamiento).¹

Esketamina de aplicación nasal se administra en conjunto con una nueva terapia oral antidepresiva.¹

Esketamina de aplicación nasal demostró mejorar rápidamente los síntomas de depresión y mantener su remisión durante los estudios clínicos.¹

¿Cómo actúa esketamina de aplicación nasal?

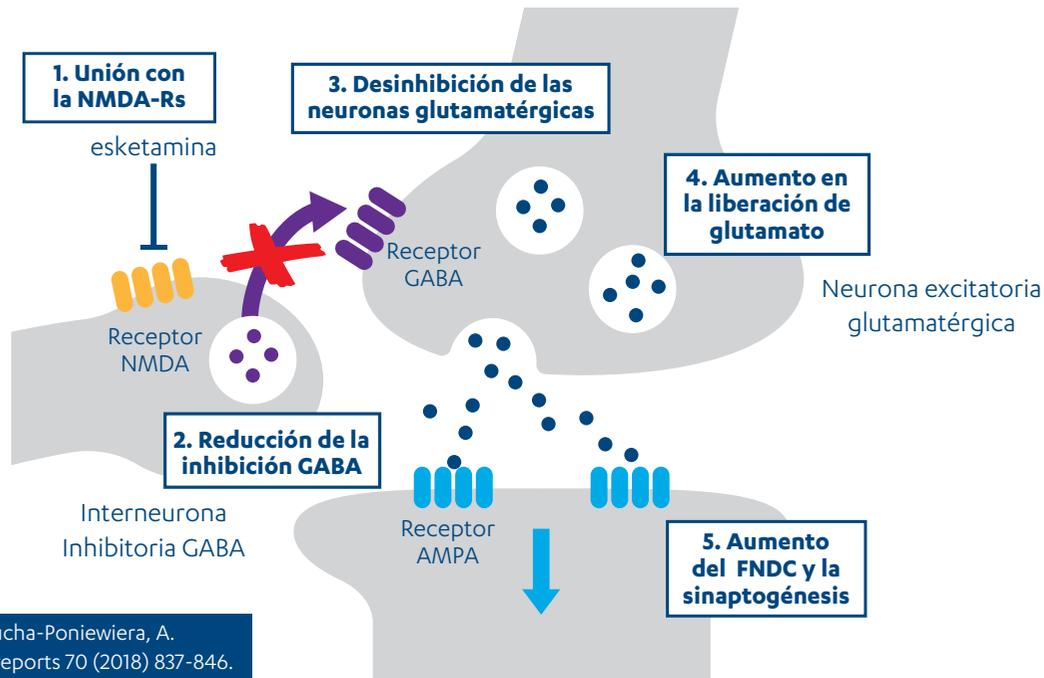
El paciente se administra esketamina de aplicación nasal bajo la supervisión de un profesional de la salud.¹

Esketamina, enantiómero-S de la ketamina racémica, es un antidepresivo que actúa bajo un nuevo mecanismo. Es un modulador no competitivo, subtipo no selectivo que depende de la actividad moduladora del receptor del glutamato (Figura 1).¹

La evidencia sugiere que esketamina produce una liberación transitoria que va en aumento de glutamato, lo que produce un aumento de la señalización neurotrófica, que restaura la función sináptica² en regiones del cerebro involucradas en la regulación del estado de ánimo y el comportamiento emocional.¹

Esketamina de aplicación nasal tiene aproximadamente cuatro veces más afinidad con el receptor NMDA (ácido N-metil-D-aspartato) que la Arketamina (R-ketamina, el R-enantiómero de ketamina).³

Figura 1



Similar a algunos otros medicamentos que actúan sobre los receptores NMDA,⁴ esketamina de aplicación nasal está asociado con ciertos efectos secundarios.

AMPA = ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico; FNDC = factor neurotrófico derivado del cerebro; GABA = ácido γ -aminobutírico; NMDA = receptor de N-metil-D-aspartato

¿Cómo se administra esketamina de aplicación nasal?

El paciente se administra personalmente la esketamina de aplicación nasal bajo la supervisión de un profesional de la salud.¹ Favor consultar la guía de dosificación y administración o la información para prescribir, para obtener la información y detalles de la prescripción.

Los pacientes pueden experimentar náuseas y vómito después de la aplicación de esketamina de aplicación nasal. Por lo tanto, se debe recomendar a los pacientes que no coman 2 horas antes y que no tomen líquidos 30 minutos antes. También se les debe recomendar a los pacientes que no utilicen corticosteroides o descongestionantes por vía nasal durante 1 hora antes de la administración de esketamina de aplicación nasal.¹



Dosis de esketamina de aplicación nasal¹



Un solo dosificador contiene 28mg de esketamina

Cada dispositivo suministra dos atomizaciones (una para cada fosa nasal)¹

28 mg



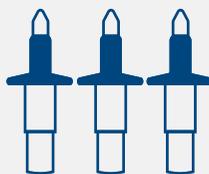
Un dosificador

56 mg



Dos dosificadores

84 mg



Tres dosificadores

5 minutos de descanso



entre el uso de cada dosificador¹

Seguimiento a los pacientes antes y después de la administración de esketamina de aplicación nasal

- Previa a la administración:

- Tomar la presión arterial del paciente y asegurarse de que esté en un nivel seguro para la administración de esketamina de aplicación nasal:¹
 - ° <140/90 mmHg para pacientes mayores de 65 años de edad
 - ° <150/90 mmHg para pacientes menores de 65 años de edad

Si la presión arterial está elevada, mantener al paciente en reposo y repetir la medición. Si continúa elevada, hay que considerar un cambio en el estilo de vida y /o hacer terapias farmacológicas, para reducirla antes de comenzar el tratamiento con esketamina de aplicación nasal.

- Confirmar que el paciente ha evitado:¹

- ° comer durante las últimas 2 horas
- ° beber líquidos durante los últimos 30 minutos
- ° usar corticosteroides o descongestionantes administrados por vía nasal durante 1 hora

Si han realizado cualquiera de las acciones anteriores dentro de los plazos especificados, considere esperar antes de la administración de esketamina de aplicación nasal.

- Posterior a la administración:

Los pacientes deben ser supervisados después de cada sesión de tratamiento de la administración de esketamina de aplicación nasal por un profesional de la salud considerando lo siguiente:

- Medir la presión arterial del paciente aproximadamente 40 minutos después de administrar la dosis completa de esketamina de aplicación nasal (después de administrar el último dosificador nasal).
 - ° si la presión arterial de su paciente está elevada, continuar midiéndola regularmente hasta que vuelva a niveles aceptables
- Supervisar regularmente al paciente para detectar signos de disociación, sedación y/o cualquier otro evento adverso.

Esketamina de aplicación nasal se ha estudiado en pacientes con depresión resistente al tratamiento en cinco estudios de Fase 3: reacciones adversas a medicamentos consideradas muy frecuentes (\geq en 1 cada 10 pacientes) fueron la disociación, ansiedad, disgeusia, mareo, sedación, hipostesia, dolor de cabeza, vértigo, náuseas, vómito y aumento de la presión arterial.¹

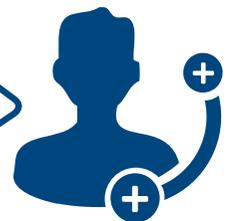
- Dar de alta al paciente:

- El profesional de la salud ha de tomar la decisión sobre si el paciente está preparado para salir con la ayuda y la guía de la "Lista de verificación para dar de alta al paciente" que se proporciona a los profesionales de la salud con esta guía de esketamina de aplicación nasal.



La conducción de un vehículo motorizado o el uso de maquinaria operativa requiere un estado de alerta mental completo y coordinación motora. Indique a los pacientes que no conduzcan ni utilicen maquinaria hasta el día siguiente de la administración de esketamina de aplicación nasal luego de un sueño reparador.

Durante y después de la administración el paciente debe ser supervisado por un profesional de la salud hasta que esté clínicamente estable y listo para abandonar la clínica.¹



Estados disociativos transitorios y trastornos de la percepción

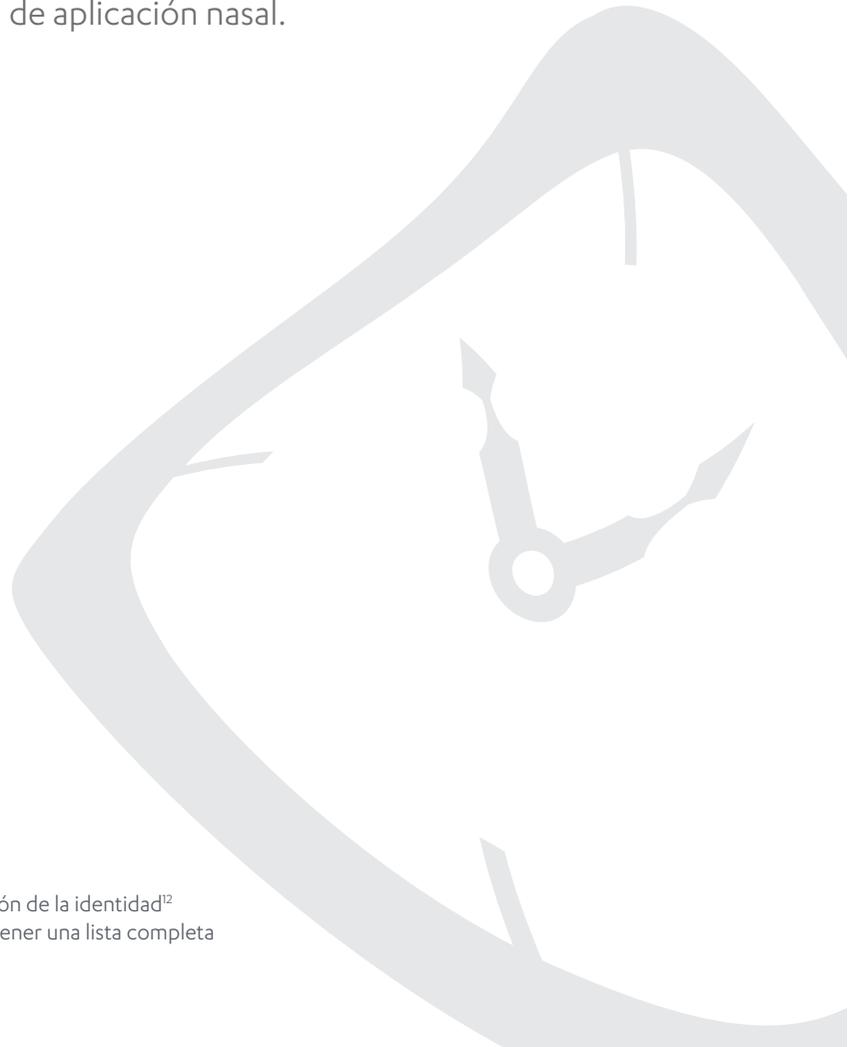
¿Qué son los estados disociativos transitorios y trastornos de la percepción (disociación)?

La disociación nos describe una gama de experiencias.* Puede incluir distorsiones transitorias del tiempo y el espacio, cambios en la percepción de lo que las personas sienten, ven o escuchan (por ejemplo, los sonidos parecen ser más intensos, los colores más brillantes) o la sensación subjetiva de estar separados del entorno o de su propio cuerpo.†

Algunos han descrito la experiencia como observar cosas desde fuera de sí mismos. Algunas personas lo han descrito como una experiencia positiva otros como negativa, pero es una experiencia transitoria y por lo general, se reducirá en intensidad después de la administración repetida de esketamina de aplicación nasal.

*Incluyendo Amnesia, despersonalización, des-realización y alteración de la identidad¹²

†Favor consultar el SmPC de esketamina de aplicación nasal para obtener una lista completa de los síntomas de disociación.



¿Cómo se evidencia la disociación causada por esketamina de aplicación nasal? ¹⁰

En los estudios clínicos de la Fase 3, entre el 18,6 y el 27,6% de los pacientes experimentaron disociación tras la administración de esketamina de aplicación nasal durante la fase de inducción, según lo determinado por la notificación de eventos adversos:⁶⁻⁹

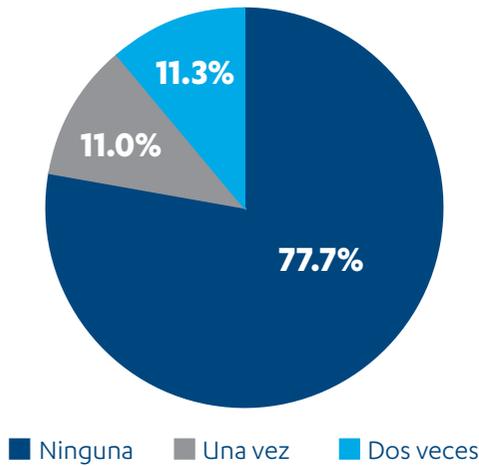
- Luego de los estudios clínicos de Fase 3, se informó que la mayoría de los eventos adversos relacionados con la disociación fueron de intensidad leve o moderada,* con un <4% de los eventos informados como graves.¹
- A lo largo de todos los estudios clínicos de Fase 3 con esketamina de aplicación nasal, 10 pacientes recibieron medicamentos para la disociación. No se usaron medicamentos específicamente para el manejo de la disociación, sino para la agitación o la ansiedad.¹⁰
- En un estudio clínico a largo plazo, el <1% de los pacientes experimentó una disociación lo suficientemente grave como para interrumpir el tratamiento con esketamina de aplicación nasal.⁹

En los estudios clínicos de fase 3, la disociación también se evaluó con la Escala de medición de los Estados Disociativos Administrados por el clínico (CADSS por las siglas en inglés)¹¹ para evaluar la gravedad y el curso de tiempo de cualquier experiencia disociativa.

- Durante la 1ª Semana, la incidencia de eventos adversos disociativos fue del 22,3% (Figura 2A).¹²
- Según evaluación del puntaje CADSS, los síntomas disociativos se resolvieron generalmente dentro de las 1.5 horas posteriores a la dosificación (Figura 2B).⁶
- La gravedad de la disociación tendió a reducirse con el tiempo al repetirse el tratamiento con esketamina de aplicación nasal (Figura 2C).⁶
- En un estudio clínico de dosis fija, los síntomas disociativos fueron ligeramente mayores en el grupo de 84 mg, comparado con el grupo de 56 mg.
- Un análisis post-hoc† mostró que si un paciente experimentaba disociación en la 1ª semana, a menudo experimentaría disociación en las semanas 2-4. Por otro lado, si un paciente no experimentaba disociación en la 1ª semana, a menudo no la experimentaría en las semanas 2-4.¹²
- Otro análisis post hoc mostró que los cambios en las sensaciones corporales, los cambios generales de percepción y una sensación general de estar desconectado de la propia experiencia (despersonalización), fueron los ítems de la CADSS más comunes en pacientes con eventos adversos disociativos, reportados por el clínico.¹³

Figura 2

A. Pacientes que reportaron haber experimentado disociación en la 1a semana.*12

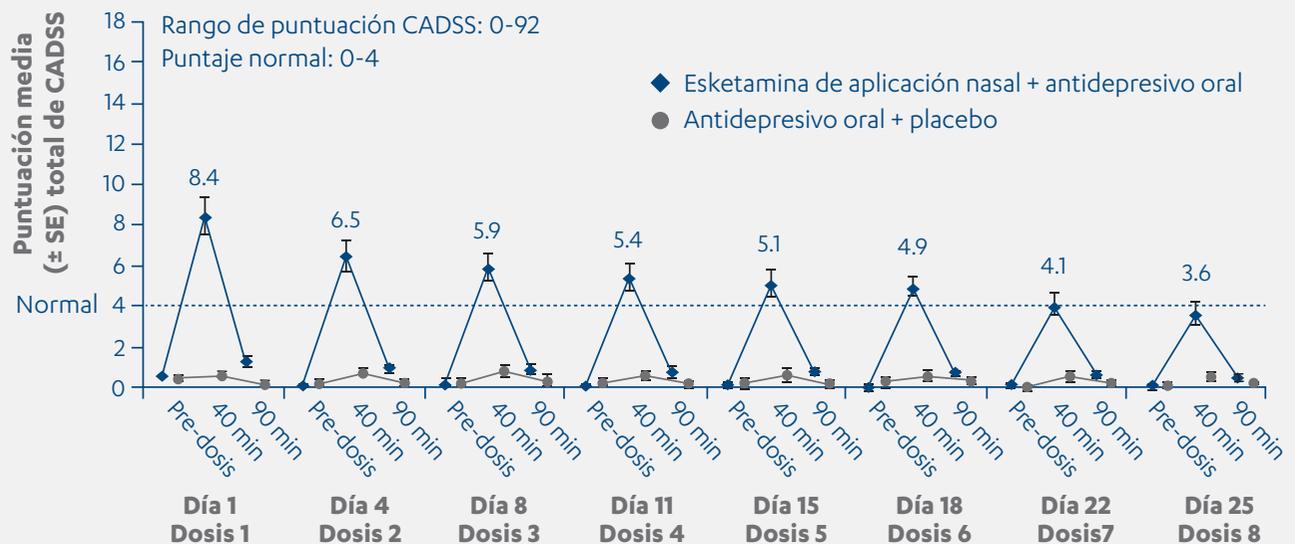


B. La disociación fue típicamente transitoria*6



C. La severidad de la disociación disminuyó con el tiempo

ESTUDIO TRANSFORM-2



*Según la puntuación CADSS

*De los ensayos TRANSFORM-1 & -2

*Como ha sido determinado por el informe de eventos adversos (TRANSFORM-1 & -2 agrupados; basado en dos visitas en la primera semana)



¿Quién está en riesgo de disociación?

Es importante revisar el historial médico de su paciente para evaluar su riesgo previo de disociación

La disociación ocurre con más frecuencia en personas con antecedentes de:^{5,11,14}

- Trastorno de estrés postraumático (TEPT)
- Maltrato infantil o eventos traumáticos
- Trastornos de la alimentación
- Abuso de sustancias (incluido el alcohol)
- Alexitimia
- Ansiedad y trastornos del estado de ánimo
- Ideación suicida
- Psicosis

¿Cómo evaluar y manejar la disociación?

No existe una guía específica para el manejo de la disociación, sin embargo, los pasos siguientes pueden ser útiles:

- Previo a la administración:
 - Hacer saber al paciente que puede experimentar disociación, pero asegurarle que los síntomas deben aliviarse con relativa rapidez y que puede ser una experiencia positiva o negativa.
 - Proporcionar un ambiente seguro, cómodo y tranquilo para la dosificación de esketamina de aplicación nasal; evitar las luces brillantes o demasiados estímulos simultáneos puede ser útil.
 - Sugerir que el paciente se concentre en pensamientos agradables o escuche música durante la sesión.
- Posterior a la administración:
 - Identificar los síntomas de la disociación según el paciente informa, o se comporta de una manera indicativa de disociación.
 - Ofrecer apoyo y asistencia al paciente si expresa preocupación mientras experimenta la disociación.
 - No se recomienda la prescripción de benzodiazepinas.
 - En el caso de experiencias visuales disociativas, puede ser útil aconsejar al paciente no cerrar los ojos.
 - Observar al paciente hasta que este estable según el criterio clínico.



La conducción de un vehículo motorizado o el uso de maquinaria operativa requiere un estado de alerta mental completo y coordinación motora. Indique a los pacientes que no conduzcan ni utilicen maquinaria hasta el día siguiente de la administración de esketamina de aplicación nasal seguido de un sueño reparador.

Alteraciones en el estado de conciencia

¿Cuál es la evidencia de las alteraciones en el estado de la conciencia con esketamina de aplicación nasal?

La frase "alteraciones de la conciencia" incluye un rango de síntomas reportados tales como: sedación, estado alterado de conciencia, estado de conciencia fluctuante, bajo nivel de estado de conciencia y pérdida de conciencia, letargo, somnolencia, sopor y estupor.

En los estudios clínicos de Fase 3, el 21.7% de los pacientes experimentaron alteraciones en estado de conciencia después de la administración de esketamina de aplicación nasal, según lo determinado por el reporte de eventos adversos.^{*15}

¿Cuál es la evidencia de sedación con esketamina de administración nasal?

La sedación es un abanico de síntomas que van desde somnolencia leve, a pérdida de la conciencia o anestesia.¹⁶

- La sedación se evaluó en detalle durante los estudios clínicos con esketamina de aplicación nasal, usando la escala MOAA/S.[†]
 - La incidencia de sedación moderada o mayor, definida como puntuación MOAA / S \leq 3, fue del 8 al 15% en pacientes tratados con esketamina de aplicación nasal en comparación con 0.9 a 1,8% en pacientes tratados con placebo (Figura 3).¹⁰
 - La sedación fue generalmente leve (puntuación MOAA / S de 4) con solo 10 pacientes de 1601 tratados con esketamina de aplicación nasal que experimentaron sedación grave (puntuación MOAA / S de 0 o 1).¹⁵
 - Todos los casos de sedación fueron resueltos sin intervención médica; no se observó dificultad respiratoria y los parámetros hemodinámicos se mantuvieron dentro del rango normal.¹⁵
 - Un mecanismo importante para algunos de los valores de sedación mayores puede haber estado relacionado con el uso concomitante de benzodiazepinas.¹⁵
 - Cinco pacientes se retiraron del estudio clínico* a largo plazo debido a eventos de sedación.^{§10}

*Según lo define el MedDRA, sedación, es un estado alterado de la conciencia, una fluctuación de la conciencia, nivel de conciencia muy bajo, pérdida de conciencia, letargo, somnolencia, sopor o estupor.

†El Observador Modificado (MOAA / S) evalúa el estado de alerta y sedación así: 0 = no responde a estímulos dolorosos, 1 = respuesta solo después de estímulos dolorosos, 2 = respuesta después de un leve empujón o sacudida, 3 = respuesta después de llamarle por el nombre en voz alta y / o repetidamente, 4 = respuesta aletargada al nombre hablado en tono normal, 5 = responde fácilmente al pronunciar su nombre en tono normal (despierto)

§El ensayo SUSTAIN-2 § Como lo definen los términos MedDRA sedación, somnolencia o niveles de conciencia muy bajos

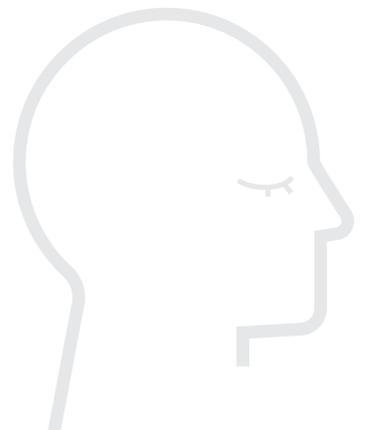
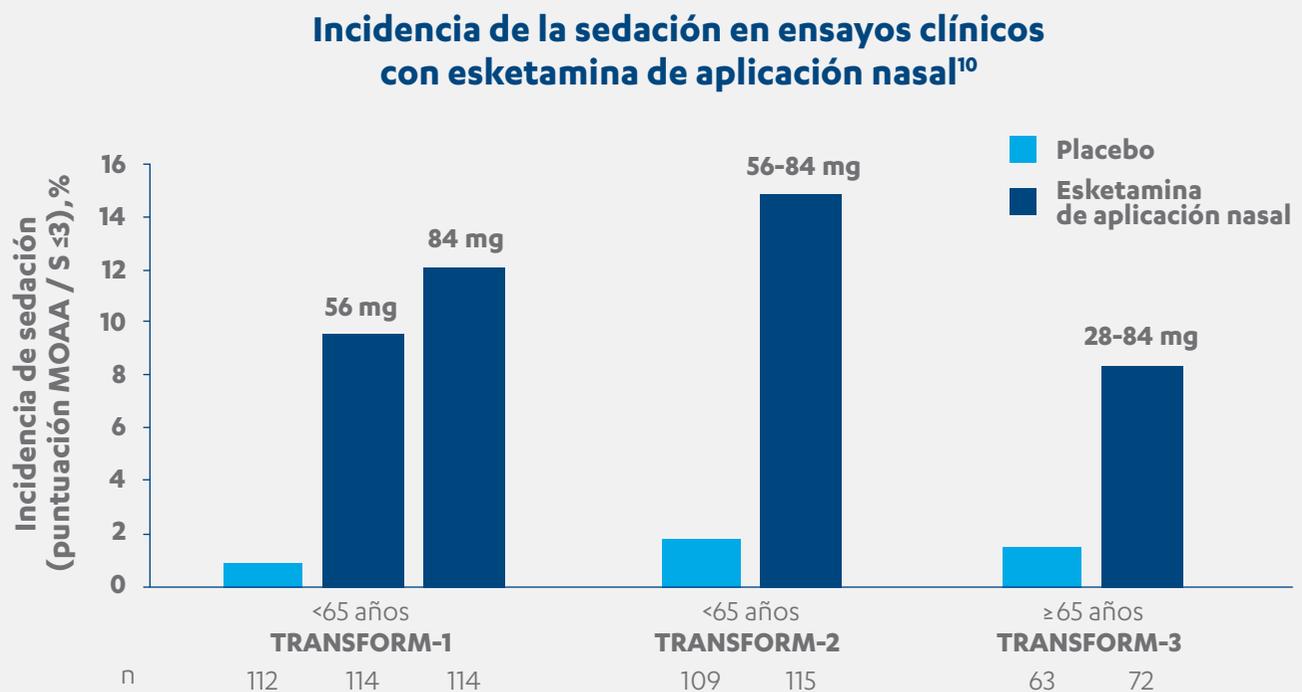


Figura 3



- La sedación con esketamina de aplicación nasal es transitoria y puede ocurrir en cualquier visita.
 - La sedación generalmente comienza alrededor de 15 minutos después de la administración de esketamina de aplicación nasal y alcanza su punto máximo entre los 30 y 45 minutos.¹⁰
 - La sedación generalmente desaparece alrededor de 1.5 horas después de administrar la dosis.¹
- Un análisis post hoc* reveló que si un paciente experimenta somnolencia (un síntoma de sedación) en la 1ª semana, a menudo experimentará somnolencia en las semanas posteriores. Por otro lado, si un paciente no experimenta somnolencia en la 1ª semana, a menudo no experimentará somnolencia en las semanas 2-4.¹²

*Análisis TRANSFORM-1 & -2



¿Quién está en riesgo de sedación?

¿Qué aumenta el riesgo de sedación?

- Ciertos medicamentos depresores del SNC, como las benzodiazepinas o los opioides,¹⁷ pueden aumentar el riesgo de sedación. Si su paciente está recibiendo estos medicamentos, se recomienda una estrecha vigilancia de la sedación después de la administración de esketamina de aplicación nasal.
- El alcohol también puede aumentar la sedación; por lo tanto, aconseje a sus pacientes evitar el consumo de alcohol el día anterior y el día siguiente después de su tratamiento con esketamina de aplicación nasal.



Considere los beneficios y riesgos individuales del paciente antes de decidir si se inicia el tratamiento con esketamina de aplicación nasal.

¿Cómo se evalúa y maneja la sedación?

- Previo a la administración:
 - Considerar los medicamentos que toma el paciente y evaluar los beneficios y riesgos individuales antes de iniciar el tratamiento con esketamina de aplicación nasal.
 - Asegurar una vigilancia estrecha si alguno de sus medicamentos actuales puede aumentar su riesgo de sedación.
 - Hacer saber al paciente que puede experimentar sedación, pero asegurarle que los síntomas mejoran o desaparecen con relativa rapidez.
 - Proporcionar un entorno seguro para la administración de esketamina de aplicación nasal.
- Posterior a la administración:
 - El paciente debe ser supervisado por un profesional de la salud después de la administración de esketamina de aplicación nasal.
 - La sedación potencial debe evaluarse periódicamente teniendo en cuenta la respuesta a los estímulos del paciente.
 - En caso de pérdida de la conciencia, vigilar de cerca al paciente para detectar problemas respiratorios y cambios en los parámetros hemodinámicos.
 - Observar al paciente hasta que este estable según el criterio clínico.



La conducción de un vehículo motorizado o el uso de maquinaria operativa requiere un estado de alerta mental completo y coordinación motora. Indique a los pacientes que no conduzcan ni utilicen maquinaria hasta el día siguiente de la administración de esketamina de aplicación nasal seguido de un sueño reparador.

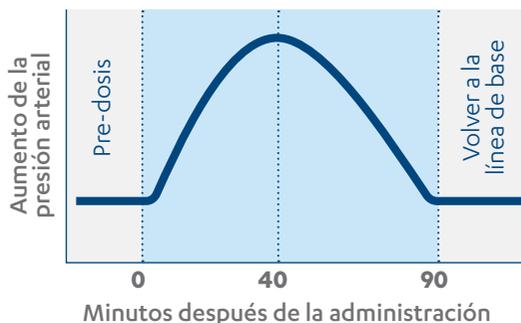
Aumento de la presión arterial

¿Cómo se evidencia el aumento de la presión arterial causada por esketamina de aplicación nasal?

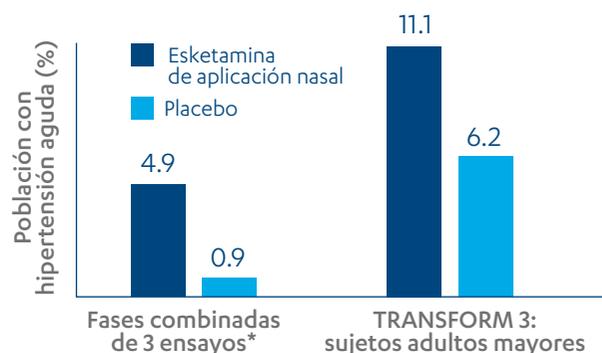
- La administración de esketamina de aplicación nasal puede elevar transitoriamente la presión arterial, durante 1 a 2 horas aproximadamente.¹
 - Similar a la disociación, el aumento de la presión arterial alcanza su punto máximo aproximadamente 40 minutos posterior a la administración (Figura 4A).⁶
- En estudios clínicos de fase 3, entre el 6.6 y el 12.5% de los pacientes tratados con esketamina de aplicación nasal experimentaron un aumento de la presión arterial.^{6-9,18}
 - El grado de elevación de la presión arterial en pacientes de <65 años de edad es comparable con el causado por la cafeína.^{8,19}
- Menos del 1% de los pacientes en un estudio a largo plazo suspendieron el tratamiento con esketamina de aplicación nasal debido al aumento presión arterial.⁹
- En los pacientes adultos mayores (≥ 65 años de edad) la presión arterial media después de la administración de esketamina de aplicación nasal fue mayor en comparación con los pacientes adultos menores de 65 años.¹⁵
- La incidencia del aumento de la presión arterial que dio lugar a hipertensión clínica aguda (definida como sistólica ≥ 180 mmHg o diastólica ≥ 110 mmHg), fue del 4.9% en pacientes adultos tratados con esketamina de aplicación nasal y fue del 11% en pacientes adultos mayores (≥ 65 años de edad) (Figura 4B).¹⁵
- Eventos adversos emergentes con el tratamiento de aumento de la presión arterial y taquicardia, fueron pasajeras, no graves y no requirió ninguna acción con respecto a la administración de esketamina de aplicación nasal.^{6,8}

A. Cambio en la presión arterial con esketamina de aplicación nasal

Cambio medio máximo



B. Porcentaje de la población que experimentó aumento de la presión arterial que dio lugar a hipertensión aguda¹⁵



*En estudios clínicos TRANSFORM-1 & -2

†Definidas como presión arterial sistólica ≥ 180 mmHg o como presión arterial diastólica ≥ 110 mmHg



¿Quién está en riesgo de un aumento en la presión arterial?

Es importante obtener un historial médico completo para todo paciente que pueda recibir esketamina de aplicación nasal para evaluar individualmente los beneficios y riesgos del paciente con esketamina de aplicación nasal y el nivel de riesgo de aumento de la presión arterial

- Los pacientes con afecciones cardiovasculares y cerebrovasculares o eventos cardiovasculares recientes deben ser evaluados cuidadosamente antes de recetarles esketamina de aplicación nasal y el tratamiento debe iniciarse solo si el beneficio supera el riesgo.
- Ejemplos de afecciones que deben considerarse cuidadosamente incluyen (pero no se limitan a):¹
 - Hipertensión inestable o pobremente controlada.
 - Historial (mínimo de 6 semanas) de eventos cardiovasculares, incluido el infarto del miocardio (IM). Los pacientes con antecedentes de IM deben estar clínicamente estables y libres de cualquier síntoma cardíaco antes del tratamiento.
 - Historial (entre los 6 meses) debe estar libre de accidente cerebrovascular isquémico o accidente isquémico transitorio.
 - Valvulopatía hemodinámicamente significativa, como regurgitación mitral, estenosis aórtica o regurgitación aórtica, insuficiencia cardíaca de clase III a IV Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA) de cualquier etiología.

Contraindicaciones

- Esketamina de aplicación nasal está contraindicado en pacientes en los que un aumento de la presión arterial o la presión intracraneal representa un riesgo grave,¹ incluye:
 - Pacientes con enfermedad vascular aneurismática reconocida (incluyendo aorta intracraneal, torácica o abdominal o vasos arteriales periféricos)
 - Pacientes con antecedentes de hemorragia intracerebral.

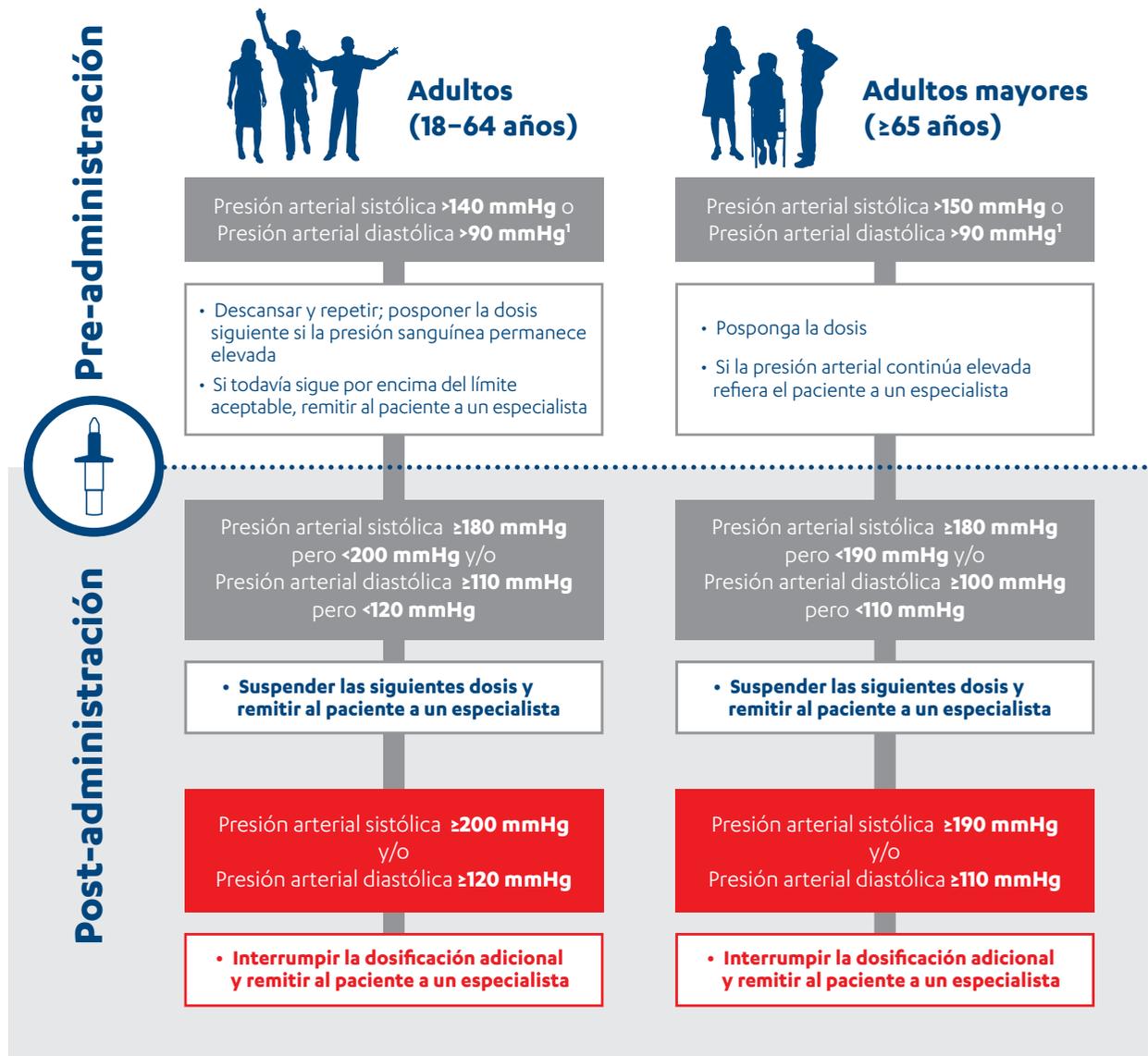
¿Cómo se evalúa y controla el aumento de la presión arterial?

- Previo a la administración:
 - La presión arterial se debe medir antes de la administración de esketamina de aplicación nasal.
 - Si la presión arterial de un paciente está elevada (consultar la Figura 5 para la guía de valores), por favor volver a confirmar la presión arterial.
 - Si la presión arterial de un paciente sigue elevada, considere una intervención farmacológica o de cambio de estilo de vida para reducir la presión arterial, antes de comenzar el tratamiento con esketamina de aplicación nasal.
 - Considere individualmente los beneficios y riesgos del paciente, antes de decidir si se retrasa el tratamiento con esketamina de aplicación nasal.
- Posterior a la administración:
 - La presión arterial debe medirse aproximadamente 40 minutos después de la administración.
 - En caso de elevación de la presión arterial:
 - la presión arterial debe volverse a revisar (al menos antes de dar de alta al paciente) para garantizar que vuelva a un nivel estable y aceptable.
 - si es necesario (por ejemplo, si la presión arterial permanece elevada más de 90 minutos), discuta el caso con un especialista para considerar la necesidad de un medicamento antihipertensivo de acción corta, con monitoreo continuo, hasta que la presión arterial vuelva a niveles estables y aceptables. Puede encontrar más información sobre el manejo de la hipertensión en las directrices de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) (www.escardio.org).
 - si la presión arterial de un paciente permanece elevada, busque ayuda de profesionales con experiencia en el manejo de la presión arterial.

Consejos sobre cómo manejar un episodio de hipertensión

- Monitorear los signos de episodio de hipertensión, que puede incluir:²⁰
 - Dolor de cabeza
 - Dolor precordial
 - Falta de aliento
 - Vértigo
 - Náusea
- Referir inmediatamente a atención de emergencia a pacientes con síntomas de crisis hipertensiva.

Figura 5. Monitoreo y manejo de la presión arterial elevada



¿Se observaron otros eventos cardiovasculares con esketamina de aplicación nasal?

- Otras situaciones cardiovasculares no fueron consideradas como riesgos clínicamente identificados.¹⁰
- Los aumentos promedio en la frecuencia del pulso, después de la administración de esketamina de aplicación nasal, no fueron clínicamente significativos en ninguno de los estudios de la Fase 3.¹⁰
 - La proporción de sujetos con aumentos anormales en la frecuencia del pulso durante el tratamiento, fue baja y similar a la de los grupos de esketamina de aplicación nasal y placebo.

Abuso del medicamento

¿Cuál es la evidencia del abuso del esketamina de aplicación nasal?

- No se observó evidencia de abuso, de uso indebido ni de desviación en los estudios clínicos de esketamina de aplicación nasal.¹¹
 - Basado en los resultados de PWC-20,* no hubo pruebas de estudios clínicos que sugirieran un síndrome de abstinencia, después de la interrupción del tratamiento con esketamina de aplicación nasal.¹⁵
 - No hubo reportes de comportamiento de búsqueda de drogas (por ejemplo, solicitud de cambios de dosificación y / o pérdida de producto), durante los estudios.¹
- En los ensayos clínicos de esketamina de aplicación nasal, los eventos adversos más comunes posteriores a la dosis, asociados con el abuso potencial, fueron mareos, somnolencia y disociación.⁶⁻⁹
 - Los síntomas principalmente reportados poco después de la administración de esketamina de aplicación nasal fueron transitorios y auto-limitados y de intensidad leve o moderada.⁷
- Sin embargo, el potencial de la ketamina para el abuso recreativo es bien conocido.²¹ Por lo que, el abuso se identificó como un riesgo para esketamina de aplicación nasal.
- En análisis recientes no se demostró una participación directa de los receptores opioides μ sirviendo de medio para el efecto antidepressivo de esketamina de aplicación nasal,²² lo que indica que esta vía (que está asociada con la dependencia²³) no puede ser estimulada por esketamina de aplicación nasal.

¿Cómo se evalúa y monitorea el abuso de este medicamento?

- El potencial de abuso, mal uso y desviación de esketamina de aplicación nasal se reduce al mínimo debido a como está diseñado el producto, el modo de ofrecerlo al paciente y el entorno de administración del producto.¹
 - Esketamina de aplicación nasal solo se utiliza en una clínica bajo la supervisión de un profesional de la salud; los pacientes no pueden usar esketamina de aplicación nasal solos en su casa.
 - En la mayoría de los países europeos, en Norte America y America Latina, esketamina de aplicación nasal es un medicamento controlado con estrictos requisitos de suministro y adquisición.
 - El dosificador nasal, una vez usado, contiene un mínimo de producto residual y debe eliminarse cuidadosamente de acuerdo con las regulaciones locales.
- Esketamina de aplicación nasal se suministra en dosis más bajas y con menos frecuencia (28-84 mg. dos veces por semana en su fase de dosificación más frecuente, disminuyéndose gradualmente a una vez cada 2 semanas¹), en relación con lo que es usado por los usuarios recreativos frecuentes (un promedio de 3.8 g de ketamina 20.1 días al mes²⁴).

*Lista de 20 artículos para verificación de retiro del médico



¿Quién puede estar en riesgo de abusar de este medicamento?

Se recomienda una cuidadosa reflexión antes del tratamiento de personas con antecedentes de trastorno por uso de sustancias, incluido el trastorno por uso de alcohol.

- Las personas con antecedentes de abuso o dependencia de drogas pueden correr un mayor riesgo de abuso y mal uso de esketamina de aplicación nasal.¹
- Los factores de riesgo para el abuso de drogas incluye una combinación de influencias genéticas, psicológicas y ambientales, incluidos los trastornos de salud mental comórbidos, factores ambientales estresantes, uso de sustancias adictivas (como la nicotina) y antecedentes familiares de abuso de drogas y adicción.²⁵

Señales de abuso

- Es importante evaluar continuamente a los pacientes para detectar cualquier señal de abuso.
- Los signos de abuso pueden incluir: intento de obtener más dosificadores nasales, comportamiento de búsqueda de drogas (solicitar dosis más frecuentes o más altas de esketamina de aplicación nasal sin necesidad médica) y otros síntomas de ansiedad o abstinencia de drogas.
- Si se sospecha de abuso, vigile los síntomas y consulte con los sistemas y especialistas de apoyo al abuso locales.

Minimización de riesgos

Preparación

- Evaluar cuidadosamente a los pacientes elegibles teniendo en cuenta sus comorbilidades y el riesgo individual de estados disociativos transitorios y trastornos de la conciencia (disociación), alteraciones de la conciencia (sedación), aumento de la presión arterial y abuso de drogas.
- Analizar con el paciente los cuatro riesgos identificados y explicarle los síntomas que puede experimentar.
- Advertir al paciente de no consumir alcohol desde 24 horas antes y después de tomar esketamina de aplicación nasal.
- Advertir al paciente que acuda a la cita y se regrese a casa acompañado de otra persona después de usar esketamina de aplicación nasal.

Previo a la administración

- Proveer un ambiente seguro y tranquilo para la administración de esketamina de aplicación nasal.
- Medir la presión arterial y asegurarse de que esté dentro de un rango aceptable.
- Asegurarse de que el paciente sepa auto-administrarse esketamina de aplicación nasal.
- Confirmar que, antes de la administración de esketamina de aplicación nasal, el paciente ha evitado:
 - comer durante las 2 horas previas
 - beber líquidos durante los 30 minutos previos
 - usar un corticosteroide o descongestionante nasal durante la última hora.

Posterior a la administración

- Monitorear regularmente al paciente posterior a la dosificación para detectar situaciones adversas.
- Medir regularmente la presión arterial del paciente.

Dar de alta al paciente

- Utilice la lista de chequeo adjunta a este material para determinar si el paciente está apto para ser dado de alta.
- Asegúrese que la presión arterial del paciente se encuentra en niveles aceptables.
- Asegúrese que el paciente se encuentra estable clínicamente antes de irse a casa.
- Asegúrese que el paciente tenga manera de regresar a casa acompañado de alguien.



La conducción de un vehículo motorizado o el uso de maquinaria operativa requiere un estado de alerta mental completo y coordinación motora. Indique a los pacientes que no conduzcan ni utilicen maquinaria hasta el día siguiente de la administración de esketamina de aplicación nasal seguido de un sueño reparador.

Esketamina de aplicación nasal es un medicamento de control especial

Cómo reportar eventos desfavorables

Para reportar cualquier evento adverso o para solicitar información adicional por favor comuníquese a:

para Colombia: Correo: infojanssen@janco.jnj.com
Línea telefónica: 01800 752 2231

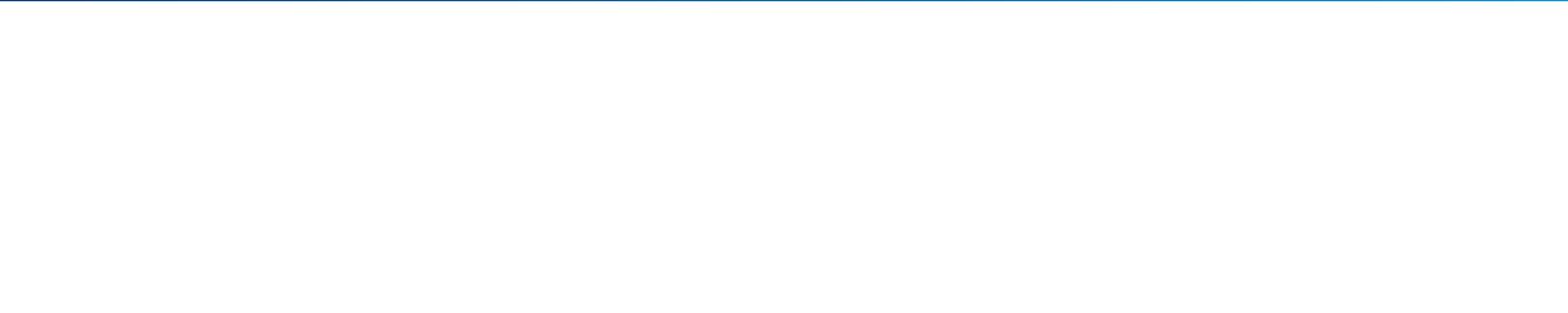
Para Perú: infojanssen@janpe.jnj.com
Línea telefónica: 080000873

Para Ecuador: infojanssen@janec.jnj.com
Línea telefónica: 1800000043

Octubre 2021 / EM-76838

Referencias

1. Información para prescribir. Esketamina de aplicación nasal.
2. Duman RS. F1000Research 2018; 7: F1000 Facultad Rev-659.
3. Molero P, et al. Medicamentos para el SNC 2018; 32: 411–420.
4. Sanacora G, et al. Mol Psych 2013; 19: 978–985.
5. Maaranen P, et al. Aust N Z J Psychiatry 2005; 39: 387–394.
6. Daly E, et al. Poster W68. Reunión anual de la Sociedad Americana de Psicofarmacología (ASCP) 2018, Miami Beach, EE. UU. 30 de mayo de 2018.
7. Fedgchin M, et al. Poster 18. La 9ª Conferencia Bienal de la Sociedad Internacional de Trastornos Afectivos (ISAD) y la Conferencia de Trastornos del Estado de Ánimo de Houston. Houston, EE. UU. 21 de septiembre de 2018.
8. Popova V, et al. Poster W30. Reunión anual de la Sociedad Americana de Psicofarmacología (ASCP) 2018, Miami Beach, EE. UU. 30 de mayo de 2018.
9. Wajs E, et al. Poster T67. Reunión anual de la Sociedad Americana de Psicofarmacología (ASCP) 2018, Miami Beach, EE. UU. 31 de mayo de 2018.
10. Janssen Cilag International NV. Datos no publicados.
11. Bremner JD, et al. J Trauma Stress 1998;11: 125-136.
12. Williamson D, et al. Poster 236. Psych Congress 2018. Orlando, USA. 25–28 de octubre de 2018.
13. Williamson D, et al. Póster. La Sociedad Internacional de Ensayos Científicos y Metodología CNS (ISCTM) 2019 Reunión Anual Científica. Washington DC, EE. UU. 20 de febrero de 2019.
14. Kisiel CL y Lyons JS. Am J Psychiatry 2001; 158: 1034-1039.
15. Janssen-Cilag International NV. esketamina de aplicación nasal (esketatmine). Resumen del plan de minimización de riesgos. DRAFT abril 2019.
16. Sociedad americana de anestesiólogos. Continuo de profundidad de sedación: definición de anestesia general y niveles de sedación / analgesia 2014; Disponible en: <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/continuum-of-deep-to-f-sedation-definition-of-general-anesthesia-and-levels-of-sedation-and-analgesia>. Consultado en marzo de 2019.
17. Tobias JD & Leder M. Saudi J Anaesth 2011; 5: 395–410.
18. Ochs-Ross R, et al. Poster W27. Reunión anual de la Sociedad Americana de Psicofarmacología (ASCP) 2018, Miami Beach, EE. UU. 30 de mayo de 2018.
19. Mort JR y Kruse HR. Ann Pharmacother 2008; 42: 105–110.
20. Salkic S, et al. Mater Sociomed 2014; 26: 12-16.
21. Liu Y, et al. Brain Res Bull 2016; 126: 68–73.
22. Hibar D, et al. Poster T125. Reunión anual del Colegio Americano de Neuropsicofarmacología (ACNP) 2018. Hollywood, EE. UU. 11 de diciembre de 2018.
23. Contet C, et al. N Engl J Med 2004; 14: 370–378.
24. Morgan CJA, et al. Adicción 2009; 104: 77–87.
25. Medicina de la adicción: cerrar la brecha entre la ciencia y la práctica. Un informe de CASAColumbia (junio de 2012). Disponible en: <https://www.centeronaddiction.org/addiction-research/reports/addiction-medicine-closing-gap-between-science-and-practice>. Accedido en febrero de 2019.



Para los profesionales de la salud

Lista de verificación para dar de alta al paciente

Los pacientes deben ser supervisados en cada sesión del tratamiento, durante y después de la administración de esketamina de aplicación nasal por un profesional de la salud, hasta que se encuentren estables según criterio clínico establecido. (Para mayor información consulte la información para prescribir del producto.)

El profesional de la salud es responsable de decidir si el paciente está listo para ser dado de alta basado en esta lista de verificación y su criterio clínico.

Evaluación clínica

- 1. Estados disociativos transitorios y trastornos de la percepción (disociación):** ¿Está confirmado que el paciente ya no presenta signos de disociación o cambios en la percepción del entorno que puedan afectar su funcionamiento?
- 2. Alteraciones en el estado de conciencia (sedación):** ¿Está confirmado que el paciente está completamente despierto y responde a los estímulos (es decir, no está como anestesiado experimentando sedación)?
- 3. Aumento de la presión arterial:** ¿Están los valores de la presión arterial del paciente en niveles aceptables?
- 4. Otros eventos adversos:** ¿Están resueltos otros eventos adversos que se hayan presentado?

El paciente

- 5.** ¿Le ha aconsejado al paciente que evite tomar depresores del Sistema Nervioso Central SNC, incluyendo el alcohol, durante las 24 horas posteriores a la administración de esketamina de aplicación nasal?
- 6.** ¿Le ha dicho al paciente que no debe conducir ni operar maquinaria hasta el día siguiente y después de un sueño reparador?
- 7.** ¿Ha planeado el paciente trasladarse a su casa en transporte público o ha hecho arreglos para que otra persona lo lleve a casa?

Dar de alta

- 8.** ¿Cree usted, que el paciente está listo para abandonar el centro de atención médico según su criterio clínico?



ADVERTENCIA: Instruya a los pacientes para que no vayan a realizar actividades potencialmente peligrosas, como conducir un vehículo motorizado u operar maquinaria, hasta el día después de la administración del esketamina y después de un sueño reparador.

Para reportar cualquier evento adverso o para solicitar información adicional por favor comuníquese a:
para Colombia: Correo: infojanssen@janco.jnj.com Línea telefónica: 01800 752 2231 - Para Perú: infojanssen@janpe.jnj.com ó 0800000873
Para Ecuador: infojanssen@janec.jnj.com ó 1800000043
Este material está dirigido a Profesionales de la Salud.