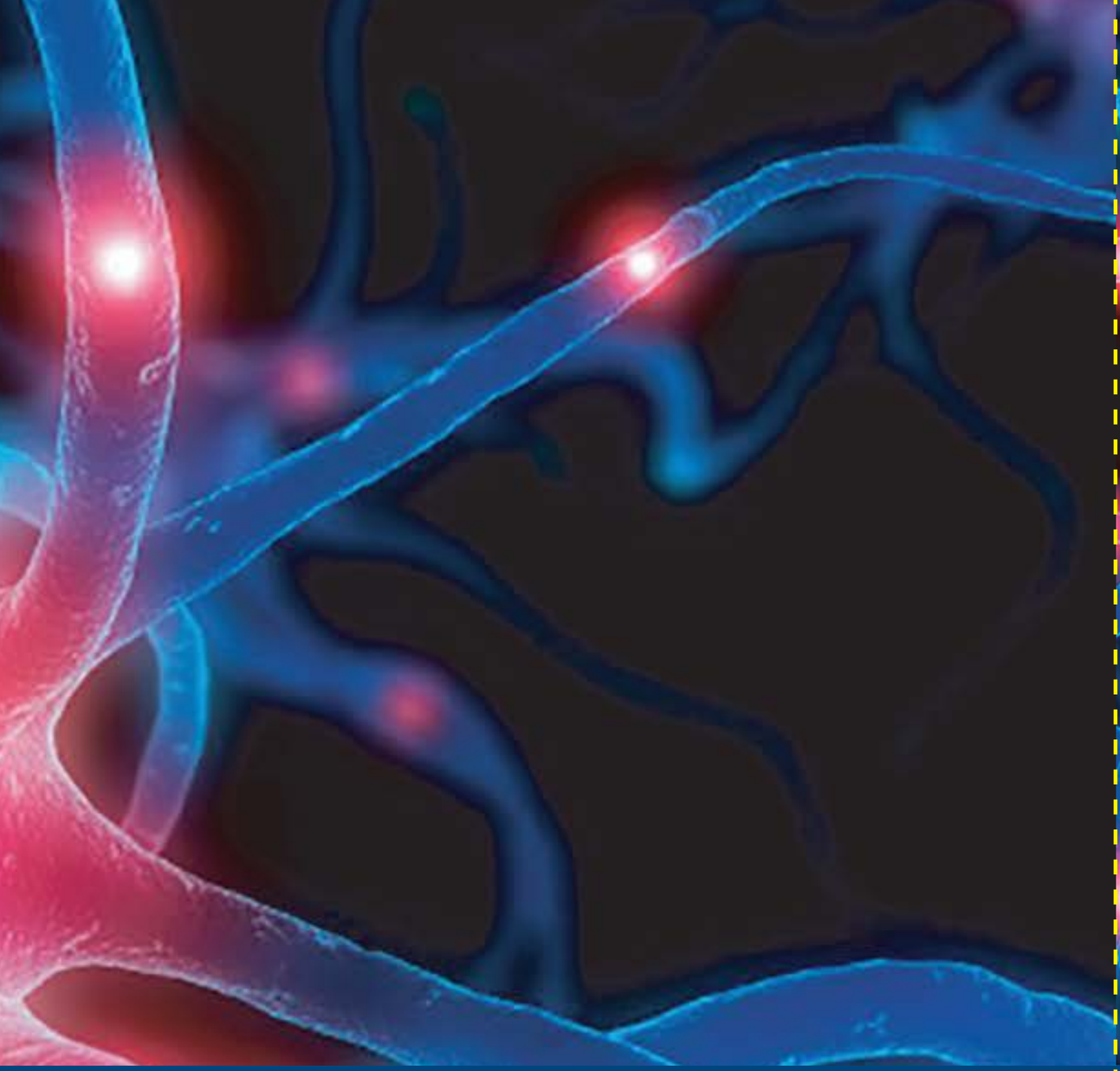


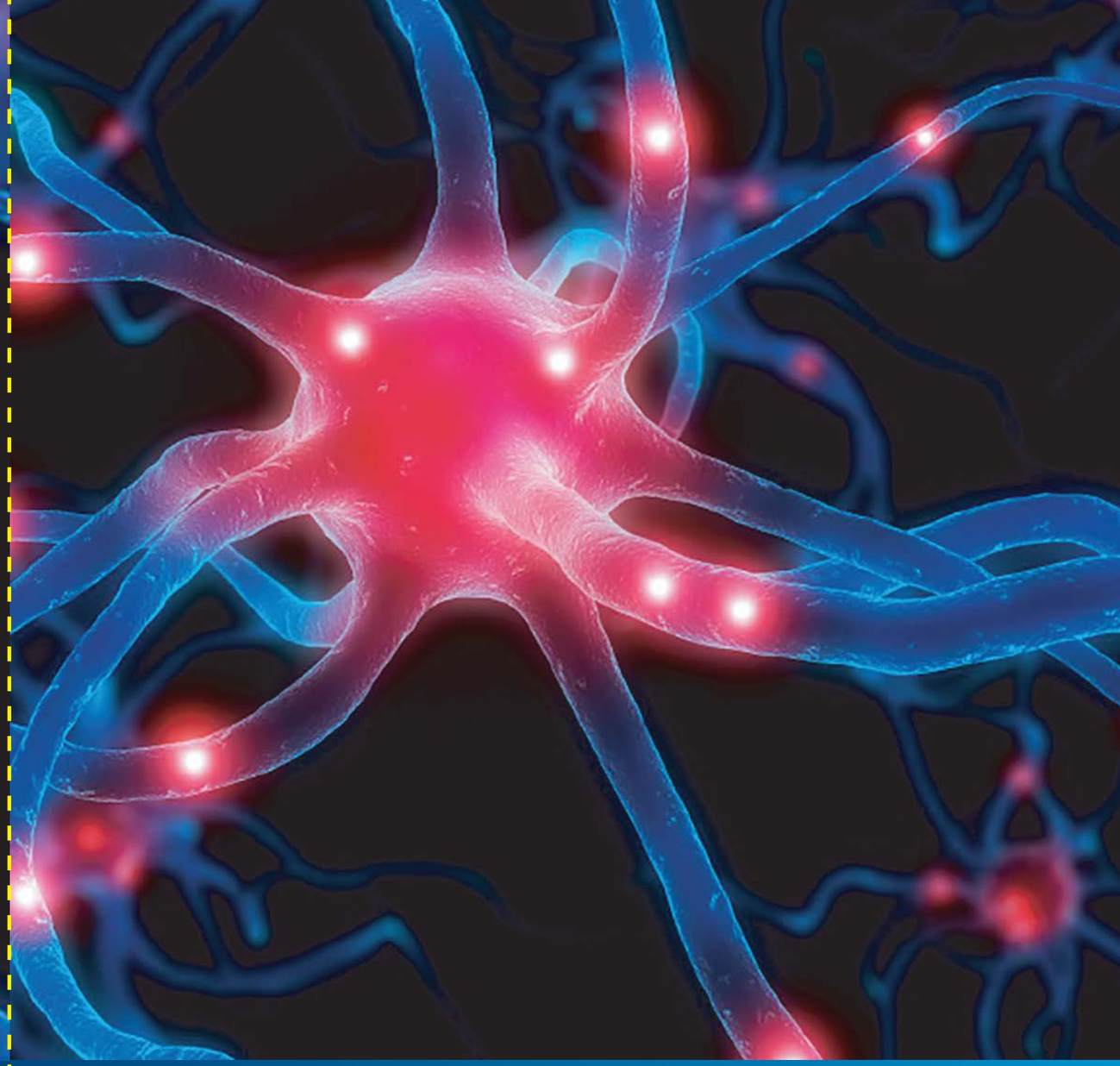
Janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF
Johnson & Johnson

Para consultas, solicitudes, pedidos de búsquedas bibliográficas, reportes de eventos adversos y/o reclamos de calidad por favor comunicarse a:

INFO Janssen
Información Científica
www.janssen.com

ARGENTINA
infojanssen@janar.jnj.com
0800 122 0238

©Janssen Cilag Farmacéutica S.A.



Medidas para minimizar los riesgos en pacientes tratados con SPRAVATO® spray 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

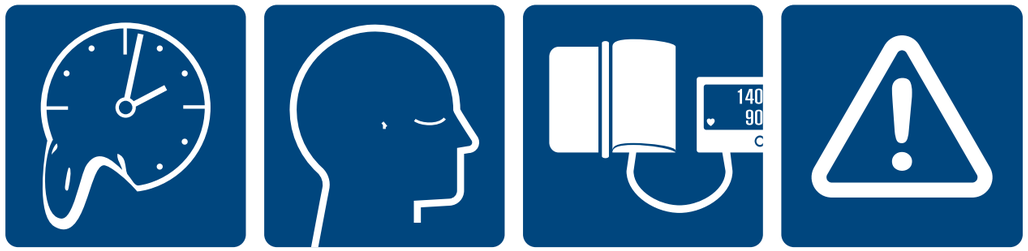
Contenido

Introducción 5
¿Qué es SPRAVATO® spray nasal? 5
¿Cómo actúa SPRAVATO® spray nasal? 6
¿Cómo se administra SPRAVATO® spray nasal? 7
¿Cómo usar SPRAVATO® spray nasal? 8
Seguimiento a los pacientes antes y después de la administración de SPRAVATO® spray 9
nasal Estados disociativos transitorios y trastornos de la percepción 10
¿Qué son los estados disociativos transitorios y trastornos de la percepción (disociación)? 10
¿Cómo se evidencia la disociación causada por SPRAVATO® spray nasal? 11
¿Quién está en riesgo de disociación? 13
Es importante revisar el historial médico de su paciente para evaluar su riesgo previo de 13
disociación 14
Alteraciones en el estado de conciencia 14
¿Cuál es la evidencia de las alteraciones en el estado de la conciencia con SPRAVATO® spray 14
nasal? ¿Cuál es la evidencia de sedación con SPRAVATO® de administración nasal? 16
¿Quién está en riesgo de sedación? 16
¿Qué aumenta el riesgo de sedación? 17
¿Cómo se evalúa y maneja la sedación? 18
Aumento de la presión arterial 18
¿Cómo se evidencia el aumento de la presión arterial causada por SPRAVATO® spray nasal? 20
¿Quién está en riesgo de un aumento en la presión arterial? 21
¿Cómo se evalúa y controla el aumento de la presión arterial? 22
¿Se observaron otros eventos cardiovasculares con SPRAVATO® spray nasal? 23
Abuso del medicamento 23
¿Cuál es la evidencia del abuso de SPRAVATO® spray nasal? 24
¿Cómo se evalúa y monitorea el abuso de este medicamento? 25
¿Quién puede estar en riesgo de abusar de este medicamento? 26
Minimización de riesgos 28
Indicaciones 29
Dosis 29
Depresión Resistente al Tratamiento 29
Síntomas de depresión en pacientes con trastorno depresivo mayor con ideación 29
o comportamiento suicida agudo
Referencias 31

Introducción

Favor leer detenidamente la información antes de prescribir SPRAVATO® spray nasal.[25]

Esta guía le informa a los profesionales de la salud acerca de los cuatro riesgos identificados que pueden resultar después del tratamiento con SPRAVATO® spray 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.[25]



Estados disociativos transitorios y trastornos de la percepción[25] | Alteraciones del estado de conciencia (Somnolencia/Sedación)[25] | Aumento de la presión arterial[25] | Potencial de abuso[25]

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 SPRAVATO® spray nasal.[25]

¿Qué es SPRAVATO® spray nasal?

SPRAVATO® está indicado, en combinación con un antidepresivo oral, para el tratamiento de:[25]

- La depresión resistente al tratamiento (DRT) en adultos[25]
- Síntomas depresivos en adultos con trastorno depresivo mayor (TDM) con ideación o comportamiento suicida agudo.[25]

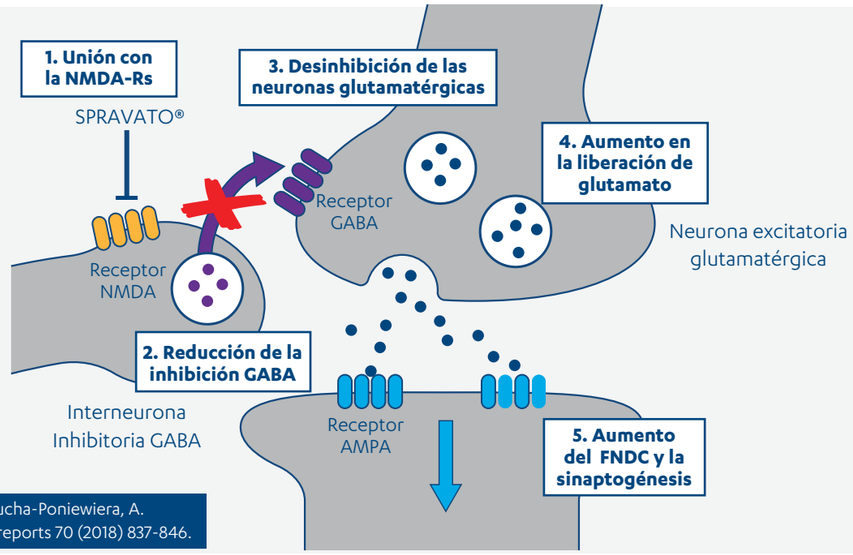
SPRAVATO® spray nasal se administra en conjunto con una terapia oral antidepresiva.[25]

¿Cómo actúa SPRAVATO® spray nasal?

El paciente se administra SPRAVATO® spray nasal bajo la supervisión de un médico. [25]

SPRAVATO® spray nasal , contiene clorhidrato de esketamina, un antagonista no competitivo del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA). La esketamina, el S-enantiómero de la ketamina racémica, es un antagonista no selectivo, no competitivo del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), un receptor de glutamato ionotrópico. Se desconoce el mecanismo mediante el cual la esketamina ejerce su efecto antidepresivo.[25]

Figura 1



Adaptado de: Pałucha-Poniewiera, A. Pharmacological reports 70 (2018) 837-846.

La evidencia sugiere que SPRAVATO® produce una liberación transitoria que va en aumento de glutamato, lo que produce un aumento de la señalización neurotrófica, que restaura la función sináptica.[2]

SPRAVATO® spray nasal tiene aproximadamente cuatro veces mas afinidad con el receptor NMDA (acido N-metil-D-aspartato) que la Arketamine (R-ketamina, el R-enantiómero de ketamina).[3]

Similar a algunos otros medicamentos que actúan sobre los receptores NMDA,[4] SPRAVATO® spray nasal está asociado con ciertos efectos secundarios.[25]

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

Medidas para minimizar los riesgos en pacientes
tratados con SPRAVATO® spray nasal

¿Cómo se administra SPRAVATO® spray nasal?

El paciente se administra personalmente la SPRAVATO® spray nasal bajo la supervisión de un médico.[25] Favor consultar la guía de dosificación y administración o la información para prescribir, para obtener la información y detalles de la prescripción. [25]

Los pacientes pueden experimentar náuseas y vómito después de la aplicación de SPRAVATO® spray 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 SPRAVATO® spray nasal.[25]

Un solo dosificador contiene 28mg de SPRAVATO® spray nasal

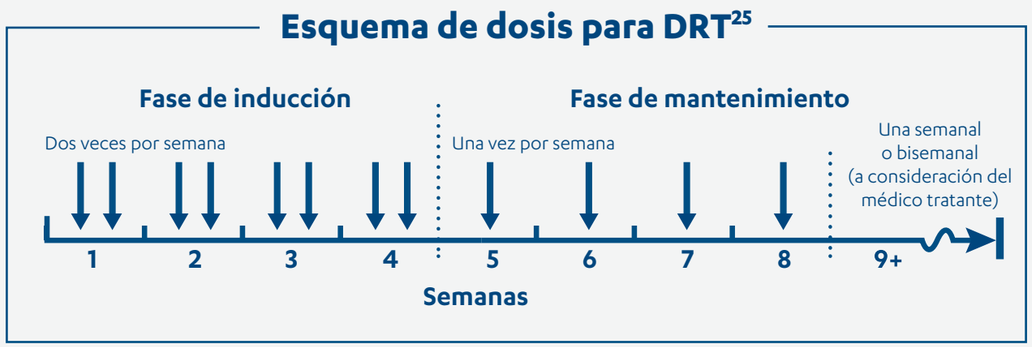
Cada dispositivo suministra dos atomizaciones (una para cada fosa nasal)[25]

Gráfica elaborada a partir de Prospecto SPRAVATO ® (esketamina) vigente e información para la prescripción.

**Para permitir la absorción del medicamento*

¿Cómo usar SPRAVATO® spray nasal?

Adminstrar SPRAVATO® spray nasal junto con un antidepresivo oral (AD).[25]



Gráfica elaborada a partir de Prospecto SPRAVATO * (esketamina) vigente e información para la prescripción.

*Administrar SPRAVATO® spray nasal junto con un antidepresivo oral (AD)[25]
**La dosificación puede reducirse a 56 mg dos veces por semana según la tolerabilidad[25]
***La evidencia del beneficio terapéutico debe ser evaluada después de 4 semanas de tratamiento para determinar la necesidad de continuar el tratamiento.[25]
****El uso de SPRAVATO® spray nasal, junto con un antidepresivo oral, más allá de 4 semanas no ha sido sistemáticamente evaluado[25]

Medidas para minimizar los riesgos en pacientes
tratados con SPRAVATO® spray nasal

Seguimiento a los pacientes antes y después de la administración de SPRAVATO® spray nasal

SPRAVATO® debe ser administrado bajo la supervisión directa de un médico. Una sesión de tratamiento consiste en la administración intranasal de SPRAVATO® y en la observación posterior a la administración bajo supervisión.[25]

EVALUACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL ANTES Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO[25]

° Evaluar la presión arterial antes de administrar SPRAVATO®.

° Si la presión arterial basal es elevada (por ejemplo, sistólica >140 mmHg, diastólica > 90 mmHg), considerar los riesgos de los incrementos a corto plazo de la presión arterial y el beneficio del tratamiento con SPRAVATO®. No administrar SPRAVATO® si el aumento de la presión arterial o la presión intracraneal representan un riesgo serio.

° Revaluar la presión arterial aproximadamente a los 40 minutos posteriores a la administración de SPRAVATO® (tiempo que se corresponde con el Cmax) y luego según se requiera clínicamente.

° Si la presión arterial está disminuyendo y el paciente parece estar clínicamente estable durante al menos dos horas, el paciente puede retirarse al final del período de monitoreo posterior a la dosis; de lo contrario, continúe el monitoreo.

° La PA debe ser monitoreada durante por lo menos 2 horas siguientes a la administración de SPRAVATO®

° Si la PA continúa elevada, solicitar lo más pronto posible asistencia de médicos experimentados en el manejo de la PA. Referir inmediatamente a cuidados de emergencia a los pacientes que experimenten síntomas de una crisis hipertensiva (por ejemplo, dolor de pecho, disnea) o encefalopatía hipertensiva (por ejemplo, cefalea grave súbita, trastornos visuales, convulsiones, disminución de la conciencia o déficits neurológicos focales).[25]

• DAR DE ALTA AL PACIENTE:

El médico 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 SPRAVATO® spray nasal.

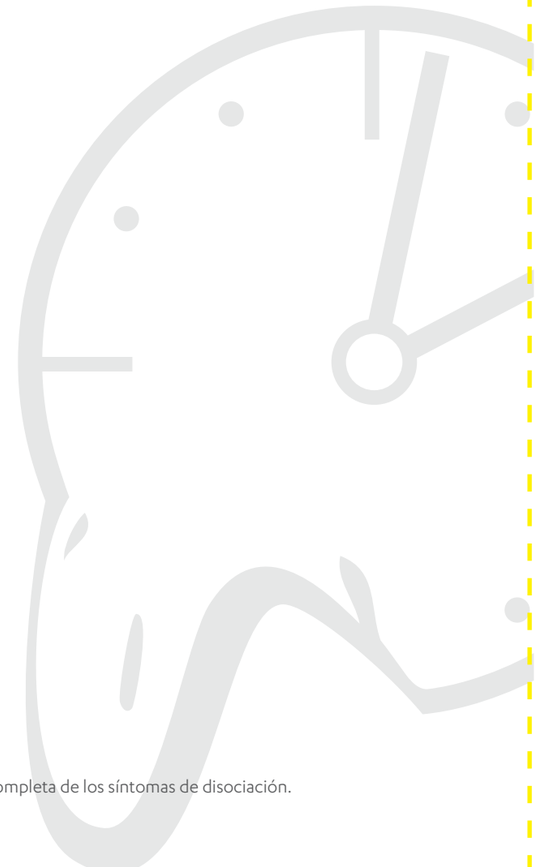
La conducción de un vehículo motorizado o el uso de maquinaria operativa requiere un estado de alerta mental completo y coordinación motora. Indique a los pacientes que no conduzcan ni utilicen maquinaria hasta el día siguiente de la administración de SPRAVATO® spray nasal luego de un sueño reparador.[25]

Durante y después de la administración el paciente debe ser supervisado por un médico hasta que esté clínicamente estable y listo para abandonar la clínica.[25]

Estados disociativos transitorios y trastornos de la percepción[12]

¿Qué son los estados disociativos transitorios y trastornos de la percepción (disociación)?[12]

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.†[12]



*Incluyendo Amnesia, despersonalización, des-realización y alteración de la identidad[12]
†Favor consultar el prospecto vigente de SPRAVATO® spray nasal para obtener una lista completa de los síntomas de disociación.

¿Cómo se evidencia la disociación causada por SPRAVATO® spray nasal?[10]

En las estudios clínicos de la Fase 3, entre el 18,6 y el 27,6% de los pacientes experimentaron disociación tras la administración de SPRAVATO® spray nasal durante la fase de inducción, según lo determinado por la notificación de eventos adversos:[6-9]

•A lo largo de todos los estudios clínicos de Fase 3 con SPRAVATO® spray 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 SPRAVATO® spray 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 ingles)[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% (Fig. 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]

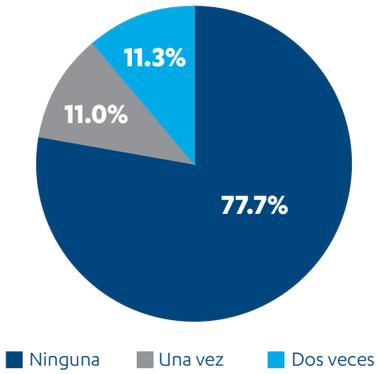
•La gravedad de la disociación tendió a reducirse con el tiempo al repetirse el tratamiento con SPRAVATO® spray nasal (Figura 2C).[6]

•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]

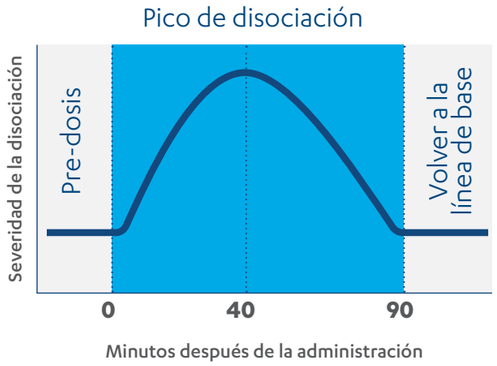
Figura 2

A. Pacientes que reportaron haber experimientado disociación en la 1a semana*[12]



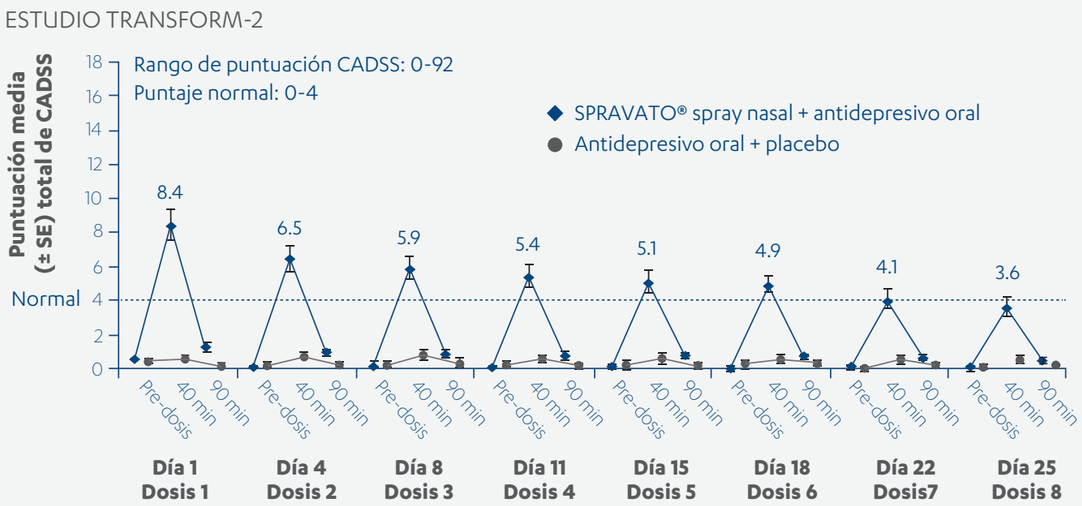
Gráfica elaborada a partir de Williamson D, et al. Poster 236. Psych Congress 2018. Orlando, USA. 25,Äì28 de octubre de 2018.

B. La disociación fue típicamente transitoria†[6]



Gráfica elaborada a partir de Williamson D, et al. Poster. La Sociedad Internacional de Ensayos Científicos y Metodología CNS (ISCTM) 2019 Reunión Anual Científica. Washington DC, EE. UU. 20 de febrero de 2019.

C.La severidad de la disociación disminuyó con el tiempo



Gráfica elaborada a partir de los ensayos TRANSFORM-1 & -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?[5, 11, 14]

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

Debido al riesgo de disociación, los pacientes deben ser monitoreados por un médico durante por lo menos 2 horas en cada sesión de tratamiento, seguido de una evaluación para determinar si el paciente es considerado clínicamente estable y listo para retirarse del centro de salud.[25]

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 SPRAVATO® spray nasal seguido de un sueño reparador.[25]

Alteraciones en el estado de conciencia

¿Cuál es la evidencia de las alteraciones en el estado de la conciencia con SPRAVATO® spray nasal?[15]

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.[15]

En los estudios clínicos de Fase 3, el 21.7% de los pacientes experimentaron alteraciones en estado de conciencia después de la administración de SPRAVATO® spray nasal, según lo determinado por el reporte de eventos adversos.*[15]

¿Cuál es la evidencia de sedación con SPRAVATO® 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 SPRAVATO® de aplicación nasal, usando la escala MOAA/S.†

-La incidencia de sedación moderada o mayor, definida como puntuación MOAA / S ≤3, fue del 8 al 15% en pacientes tratados con SPRAVATO® spray 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 SPRAVATO® spray 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]

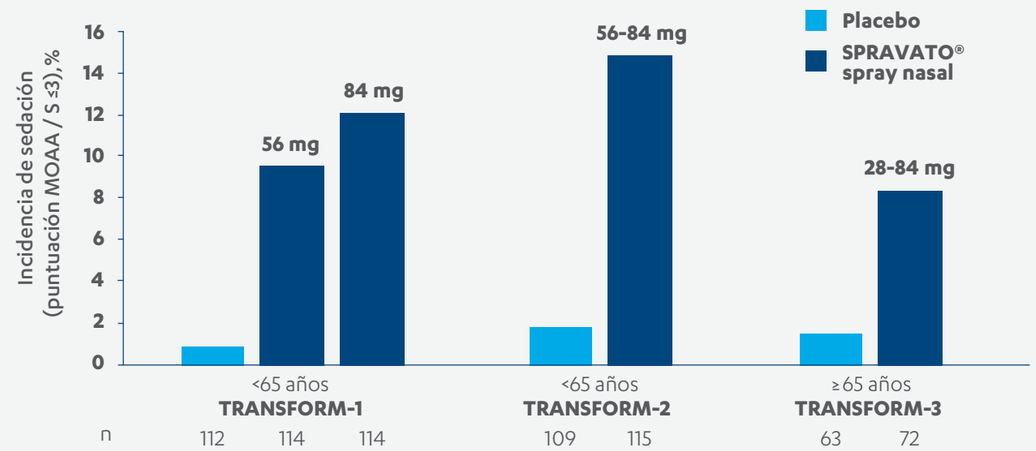
-Un mecanismo importante para algunos de los valores de sedación mayores puede haber estado relacionado con el uso concomitante de benzodiazepinas.[15]

-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

Incidencia de la sedación en ensayos clínicos con SPRAVATO® spray nasal[10]



Gráfica elaborada a partir de los ensayos TRANSFORM-1, -2 & -3

- La sedación generalmente comienza alrededor de 15 minutos después de la administración de SPRAVATO® spray nasal y alcanza su punto máximo entre los 30 y 45 minutos.[10]

- Debido a la posibilidad de una sedación retardada o prolongada, los pacientes deben ser monitoreados por un médico durante por lo menos 2 horas en cada sesión de tratamiento, seguido de una evaluación para determinar si el paciente es considerado clínicamente estable y listo para retirarse del centro de salud.[25]

- 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.[12]

*Análisis TRANSFORM-1 & -2

¿Quién está en riesgo de sedación?

¿Qué aumenta el riesgo de sedación?

- **Ciertos medicamentos depresores del SNC,** como las benzodiacepinas o los opioides,[17] pueden aumentar el riesgo de sedación. El uso concomitante con depresores del SNC (por ejemplo, benzodiacepinas, opioides, alcohol) puede aumentar la sedación. Monitorear cuidadosamente la sedación durante el uso concomitante de SPRAVATO® con depresores del SNC.[25]

Considere los beneficios y riesgos individuales del paciente antes de decidir si se inicia el tratamiento con SPRAVATO® spray nasal. [25]

¿Cómo se evalúa y maneja la sedación?

PREVIO A LA ADMINISTRACIÓN:[25]

- Considerar los medicamentos que toma el paciente y evaluar los beneficios y riesgos individuales antes de iniciar el tratamiento con SPRAVATO® spray nasal.
- Monitoree cuidadosamente la sedación con el uso concomitante de SPRAVATO® spray nasal y depresores del SNC.

POSTERIOR A LA ADMINISTRACIÓN:[25]

- El paciente debe ser supervisado por un médico después de la administración de SPRAVATO® spray nasal.
- Debido a la posibilidad de una sedación retardada o prolongada, los pacientes deben ser monitoreados por un médico durante por lo menos 2 horas en cada sesión de tratamiento, seguido de una evaluación para determinar si el paciente es considerado clínicamente estable y listo para retirarse del centro de salud.[25]
- 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 SPRAVATO® spray nasal seguido de un sueño reparador.[25]

Aumento
de la presión arterial

¿Cómo se evidencia el aumento de la presión arterial causada por SPRAVATO® spray nasal?

- La administración de SPRAVATO® spray nasal puede elevar transitoriamente la presión arterial, durante 1 a 2 horas aproximadamente.[25]
  - 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 SPRAVATO® spray 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]

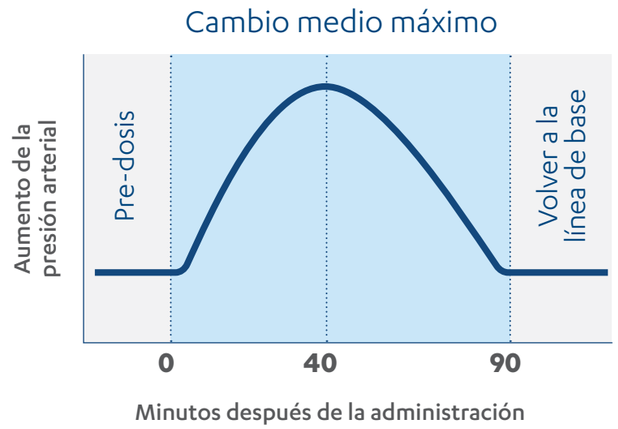
- Menos del 1% de los pacientes en un estudio a largo plazo suspendieron el tratamiento con SPRAVATO® spray nasal debido al aumento presión arterial.[9]

- En los pacientes adultos mayores (≥65 años de edad) la presión arterial media después de la administración de SPRAVATO® spray 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 SPRAVATO® spray nasal y fue del 11% en pacientes adultos mayores (≥65 años de edad) (Figura 4B).[15]

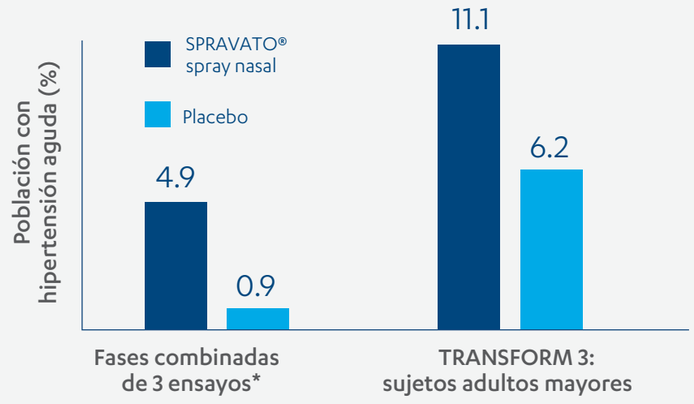
- Eventos adversos emergentes con el tratamiento de aumento de la presión arterial y taquicardia fueron pasajeras, no graves y no requirió ninguna acción con respecto a la administración de SPRAVATO® spray nasal.[6,8]

A. Cambio en la presión arterial con SPRAVATO® spray nasal



Gráfica elaborada a partir de 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.

B. Porcentaje de la población que experimentó aumento de la presión arterial que dio lugar a hipertensión aguda†[15]



Gráfica elaborada a partir de Janssen Research & Development LLC, Plan central de gestión de riesgo de la compañia SPRAVATO® Aerosol nasal, EDMSERI- 136514741, 1.0, 9 Nov. 2018

*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 SPRAVATO® spray nasal para evaluar individualmente los beneficios y riesgos del paciente con SPRAVATO® spray nasal y el nivel de riesgo de aumento de la presión arterial.[25]

• Los pacientes con afecciones cardiovasculares y cerebrovasculares o eventos cardiovasculares recientes deben ser evaluados cuidadosamente antes de recetarles SPRAVATO® spray nasal y el tratamiento debe iniciarse solo si el beneficio supera el riesgo.[25]

Contraindicaciones

- SPRAVATO® spray nasal está contraindicado en pacientes con:[25]
  - Aneurisma vascular (incluyendo la aorta torácica y abdominal, y vasos arteriales periféricos e intracraneales) o malformación arteriovenosa.[25]
  - Antecedentes de hemorragia intracerebral.[25]
  - Hipersensibilidad a la esketamina, ketamina, o a cualquiera de sus excipientes.[25]

¿Cómo se evalúa y controla el aumento de la presión arterial?[25]

Evaluar la presión arterial antes de administrar SPRAVATO®[25]

• Si la presión arterial basal es elevada (por ejemplo, sistólica >140 mmHg, diastólica > 90 mmHg), considerar los riesgos de los incrementos a corto plazo de la presión arterial y el beneficio del tratamiento con SPRAVATO®. No administrar SPRAVATO® si el aumento de la presión arterial o la presión intracraneal representan un riesgo serio.[25]

- En pacientes cuya PA es elevada antes de la administración de SPRAVATO® (como guía general: >140/90 mmHg) la decisión de retrasar la terapia con SPRAVATO® debe tomar en cuenta el balance entre el beneficio y el riesgo en cada paciente.[25]

• Revaluar la presión arterial aproximadamente a los 40 minutos posteriores a la administración de SPRAVATO® (tiempo que se corresponde con el Cmax) y luego según se requiera clínicamente.[25]

- La PA debe ser monitoreada durante por lo menos 2 horas siguientes a la administración de SPRAVATO®[25]

• Si la presión arterial está disminuyendo y el paciente parece estar clínicamente estable durante al menos dos horas, el paciente puede retirarse al final del período de monitoreo posterior a la dosis; de lo contrario, continúe el monitoreo.[25]

- Referir inmediatamente a cuidados de emergencia a los pacientes que experimenten síntomas de una crisis hipertensiva (por ejemplo, dolor de pecho, disnea) o encefalopatía hipertensiva (por ejemplo, cefalea grave súbita, trastornos visuales, convulsiones, disminución de la conciencia o déficits neurológicos focales).[25]

- Monitorear cuidadosamente la presión arterial durante el uso concomitante de SPRAVATO® con psicoestimulantes o inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO).[25]

- En los pacientes con historia de encefalopatía hipertensiva, se requiere un monitoreo más intensivo, que incluya evaluaciones más frecuentes de la presión arterial y de los síntomas, debido a que estos pacientes están expuestos a un riesgo mayor de desarrollar encefalopatía, aún con incrementos pequeños de la presión arterial.[25]

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.

¿Se observaron otros eventos cardiovasculares con SPRAVATO® spray 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 SPRAVATO® spray 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 SPRAVATO® spray nasal y placebo.

Abuso del medicamento

¿Cuál es la evidencia del abuso de SPRAVATO® spray nasal?

- No se observó evidencia de abuso, de uso indebido ni de desviación en los estudios clínicos de SPRAVATO® spray 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 SPRAVATO® spray nasal.[15]

  - No hubo reportes de comportamiento de búsqueda de drogas (por ejemplo, solicitud de cambios de dosificación y / o perdida de producto), durante los estudios.[1]

- En los ensayos clínicos de SPRAVATO® spray 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 SPRAVATO® spray 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 SPRAVATO® spray nasal.[15]

- En análisis recientes no se demostró una participación directa de los receptores opioides μ sirviendo de medio para el efecto antidepresivo de SPRAVATO® spray nasal, [22] lo que indica que esta vía (que está asociada con la dependencia) no puede ser estimulada por SPRAVATO® spray nasal.[15]

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

* SPRAVATO® tiene el potencial de ser usado como sustancia de abuso y usado indebidamente. Considerar los riesgos y beneficios de prescribir SPRAVATO® antes de usarlo en pacientes con mayor riesgo de abuso. Monitorear a los pacientes por signos y síntomas de abuso y uso indebido.[25]

- SPRAVATO® spray nasal es de Uso Profesional exclusivo. Debe ser administrado por profesionales médicos en el ámbito institucional.[25]

SPRAVATO® spray nasal es un medicamento controlado con estrictos requisitos de suministro y adquisición; siendo un producto en Argentina de Uso Profesional Exclusivo, estando prohibida su venta la público.[25]

- El dosificador nasal, una vez usado, contiene un mínimo de producto residual y el (los) dispositivo(s) usado(s) según los requerimientos locales.[25]

• SPRAVATO® spray 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 semanas[25]), en relación con lo que es usado por los usuarios recreativos frecuentes (un promedio de 3.8 g de ketamina 20.1 días al mes[23]).

*Lista de 20 artículos para verificación de retiro del médico

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

Se recomienda considerar cuidadosamente el uso en individuos con historial de trastornos del uso de sustancias, incluido el alcohol.[25]

• Las personas con antecedentes de abuso o dependencia de drogas pueden correr un mayor riesgo de abuso y mal uso de SPRAVATO® spray nasal.[25]

• 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.[24]

Señales de abuso

• SPRAVATO® spray nasal contiene esketamina, una sustancia controlada, y puede estar sujeta al uso abusivo y recreativo. Evaluar el riesgo de uso abusivo o indebido en cada paciente antes de prescribir SPRAVATO® spray nasal y monitorear a todos los pacientes que estén recibiendo SPRAVATO® spray nasalpor el desarrollo de estos comportamientos o trastornos, incluyendo el comportamiento de búsqueda del fármaco, durante la terapia. Contacte a las autoridades locales para obtener información sobre cómo prevenir y detectar el uso abusivo o indebido de SPRAVATO® spray nasal. Los individuos con antecedentes de dependencia o abuso de drogas están expuestos a un riesgo mayor; en consecuencia, considerar cuidadosamente, previo al tratamiento, su uso en individuos con historia de trastornos por uso de drogas y monitorear los signos de abuso o dependencia.[25]

Medidas para minimizar los riesgos en pacientes
tratados con SPRAVATO® spray nasal

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.

Previo a la administración

- Proveer un ambiente seguro y tranquilo para la administración de SPRAVATO® spray nasal.
- Medir la presión arterial y asegurarse de que esté dentro de un rango aceptable.
- Asegurarse de que el paciente sepa auto-administrarse SPRAVATO® spray nasal.
- Confirmar que, antes de la administración de SPRAVATO® spray 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.

Gráfica elaborada a partir de Janssen Research & Development LLC, Plan central de gestión de riesgo de la compañia SPRAVATO® Aerosol nasal, EDMSERI- 136514741, 1.0, 9 Nov. 2018.

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 SPRAVATO® spray nasal seguido de un sueño reparador.[25]

Indicaciones

SPRAVATO® spray nasal está indicado en conjunto con otro antidepresivo oral para el tratamiento de:[25]

- Depresión resistente al tratamiento (DRT), en adultos.

- Síntomas de depresión en adultos con un trastorno depresivo mayor (TDM)[2] con ideas o comportamientos suicidas agudos.

Limitaciones de uso[25]

- No se ha demostrado la eficacia de SPRAVATO® spray nasal en la prevención del suicidio o en la reducción de la ideación o el comportamiento suicida.

- El uso de SPRAVATO® spray nasal no excluye la necesidad de hospitalización si está clínicamente justificado, incluso si los pacientes experimentan una mejoría después de una dosis inicial de SPRAVATO® spray nasal .

- SPRAVATO® spray nasal no está aprobado como agente anestésico. No se ha establecido la seguridad y la efectividad de SPRAVATO® spray nasal como agente anestésico.

Medidas para minimizar los riesgos en pacientes
tratados con SPRAVATO® spray nasal

Dosis

Depresión Resistente al Tratamiento

Administre SPRAVATO® spray nasal junto con un antidepresivo (AD) oral.[25]

Dosificación recomendada de SPRAVATO® spray nasal para el tratamiento de la DRT en adultos.[25]

Los ajustes de dosis deben realizarse con base en la eficacia y la tolerabilidad. La evidencia del beneficio terapéutico debe ser evaluada al final de la fase de inducción, para determinar la necesidad de continuar el tratamiento.[25]

Tabla 1. Dosificación recomendada de SPRAVATO® spray nasal para DRT en adultos[25]

Fase de inducción	**Semanas 1 a 4:**	Dosis inicial, día 1: 56 mg
	Administre 2 veces por semana	Dosis subsiguientes: 56 mg u 84 mg
Fase de mantenimiento	**Semanas 5 a 8:**	
	Administre 1 vez a la semana	56 mg u 84 mg
	Semana 9 y posteriores:	
	Administre cada 2 semanas o 1 vez a la semana*	56 mg u 84 mg

Gráfica elaborada a partir de prospecto SPRAVATO * (esketamina) vigente e información para la prescripción.

Síntomas de depresión en pacientes con trastorno depresivo mayor con ideación o comportamiento suicida agudo[25]

Administre SPRAVATO® spray nasal junto con un antidepresivo (AD) oral.[25]

La dosis recomendada de SPRAVATO® spray nasal para el tratamiento de los síntomas depresivos en adultos con TDM[2] con ideas o comportamientos suicidas agudos es de 84mg 2 veces por semana durante 4 semanas. La dosis puede reducirse a 56 mg 2 veces por semana en base a la tolerabilidad. Después de 4 semanas de tratamiento con SPRAVATO® spray nasal, la evidencia del beneficio terapéutico debe ser evaluada para determinar la necesidad de continuar el tratamiento. El uso de SPRAVATO® spray nasal , en conjunto con un antidepresivo oral, más allá de 4 semanas no ha sido sistemáticamente evaluado en el tratamiento de los síntomas depresivos en pacientes con TDM[2] con ideación o comportamiento suicida agudo.[25]

Referencias

1. Wajs E, et Al. Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant in Patients With Treatment-Resistant Depression: Assessment of Long-Term Safety in a Phase 3, Open-Label Study (SUSTAIN-2). J Clin Psychiatry. 2020 Apr 28;81(3):19m12891

2. Duman RS. F1000 Research 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,Äì28 de octubre de 2018.

13. Williamson D, et al. Poster. 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 Research & Development LLC, Plan central de gestión de riesgo de la compañia SPRAVATO® Aerosol nasal, EDMSERI- 136514741, 1.0, 9 Nov. 2018

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/continu- ofdeep-of-sedation-defini-tion-of-general-anesthesia-andlevels - ofsedationan algesia. 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. Morgan CJA, et al. Adicción 2009; 104: 77-87.

24. Medicina de la adicción: cerrar la brecha entre la ciencia y la práctica. Un informe de CASA Columbia (junio de 2012). Disponible en: https: // www.centeronaddiction.org/addic-tion-research/reports/addictionme dicineclosing-gap-be-tween-science-and-practice. Accedido en febrero de 2019.

25. Prospecto SPRAVATO ® (esketamina) vigente e información para la prescripción.

Acceda al prospecto de SPRAVATO® spray nasal escaneando el código QR en su dispositivo móvil.

Acceda también a la información para prescribir en la sección de productos de www.janssen.com

MATERIAL EXCLUSIVO PARA PROFESIONAL MÉDICO
Todo medicamento posee efectos secundarios. Este medicamento requiere receta médica.

Este material ha sido revisado y aprobado por el Departamento Regulatorio y Dirección Médica de Janssen. Código Interno de la Compañía de acuerdo al TV-SOP-02764.

Para información de producto, reporte de eventos adversos y quejas de calidad contáctenos a:
infojanssen@janar.jnj.com y/o **0800-122-0238**

SPRAVATO®/ SPRAVATO® – Spray Nasal. Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N° 59.173 Código del material: **EM-141390 /10, 2023**