



Pictured above: Neuron.

Guía para Profesionales Sanitarios sobre el tratamiento con ▼ Spravato® esketamina pulverizador nasal

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

Información sobre prevención de riesgos autorizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) Enero-2021

Disponible en la web de la AEMPS www.aemps.gob.es

janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF
Johnson & Johnson

Índice

Introducción.....	3
¿Qué es Spravato®?	3
¿Cuál es el mecanismo de acción de Spravato®?	4
¿Cómo se administra Spravato®?.....	5
Requisitos del centro sanitario para la administración de Spravato®	6
Condiciones clínicas que requieren una consideración específica antes de la administración de Spravato®	6
Vigilancia de los pacientes antes y después de la administración de Spravato®	7
Preparación para abandonar el centro	8
Riesgos asociados al tratamiento con Spravato®	11
Estado disociativo transitorio y trastorno de la percepción de la realidad	11
¿Qué es el estado disociativo transitorio y el trastorno de la percepción de la realidad?	11
¿Cuál es la evidencia de este riesgo con Spravato®?	12
¿Qué pacientes tienen mayor riesgo de sufrir disociación?	14
¿Cómo evaluar y tratar la disociación?.....	15
Alteraciones del nivel de conciencia	19
¿Cuál es la evidencia de las alteraciones del nivel de conciencia con Spravato®?	19
¿Cuál es la evidencia de somnolencia con Spravato®?.....	20
¿Qué pacientes tienen mayor riesgo de sufrir este evento?.....	21
¿Cómo evaluar y tratar la somnolencia?	22
Aumento transitorio de la presión arterial	25
¿Cuál es la evidencia de aumento de la presión arterial con Spravato®?	25
¿Qué pacientes tienen mayor riesgo de sufrir un aumento de la presión arterial?	27
¿Cómo evaluar y vigilar el aumento de la presión arterial?	28
¿Se han observado otros episodios cardiovasculares asociados al tratamiento con Spravato®?	29
Abuso de este medicamento	33
¿Cuál es la evidencia de abuso del medicamento con Spravato®?	33
¿Cómo minimizar el riesgo de abuso del medicamento?	34
¿Qué pacientes están en mayor riesgo de presentar abuso de este medicamento?	35
¿Cómo notificar sospechas de reacciones adversas a Spravato®?	36
Anexos.....	37
Medidas generales para la minimización de los riesgos asociados a este tratamiento	39
Referencias	40

Introducción

Esta Guía proporciona información a los profesionales sanitarios sobre el tratamiento con Spravato® (esketamina para pulverización nasal).

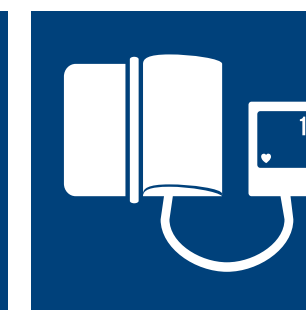
En especial, se explican los riesgos más importantes asociados a este tratamiento y las medidas para intentar minimizarlos. Estos riesgos son:



Estado disociativo transitorio y trastorno de la percepción



Alteración del nivel de conciencia o sedación



Aumento transitorio de la presión arterial



Abuso del medicamento

Para una información más detallada, lea atentamente la Ficha Técnica del medicamento disponible en la sección Centro de información online de medicamentos (CIMA) de la AEMPS, en el siguiente enlace: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191410001/FT_1191410001.html

Junto con esta Guía, se le proporciona una Lista destinada a los profesionales sanitarios: **Lista de comprobación de la “disposición del paciente para abandonar el centro sanitario”** a la cual deberá recurrir para comprobar que el paciente está preparado para abandonar el centro donde se le ha administrado Spravato®.

Adicionalmente, se le proporciona una **“Guía destinada para los pacientes en tratamiento con Spravato®”**, que deberá entregar y explicar a aquellos pacientes aptos para este tratamiento. En dicha Guía, vienen descritas las características generales del tratamiento y los riesgos anteriormente mencionados asociados al mismo, para que estos los puedan entender y reconocer.

¿Qué es Spravato®?

Spravato® es un fármaco cuyo principio activo es la esketamina* y se administra a través de un pulverizador nasal.

La esketamina es un antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) que, en combinación con un ISRS o IRSN, está indicado en adultos con trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento, que no han respondido al menos a dos tratamientos diferentes con antidepresivos en el episodio depresivo moderado o grave actual¹.

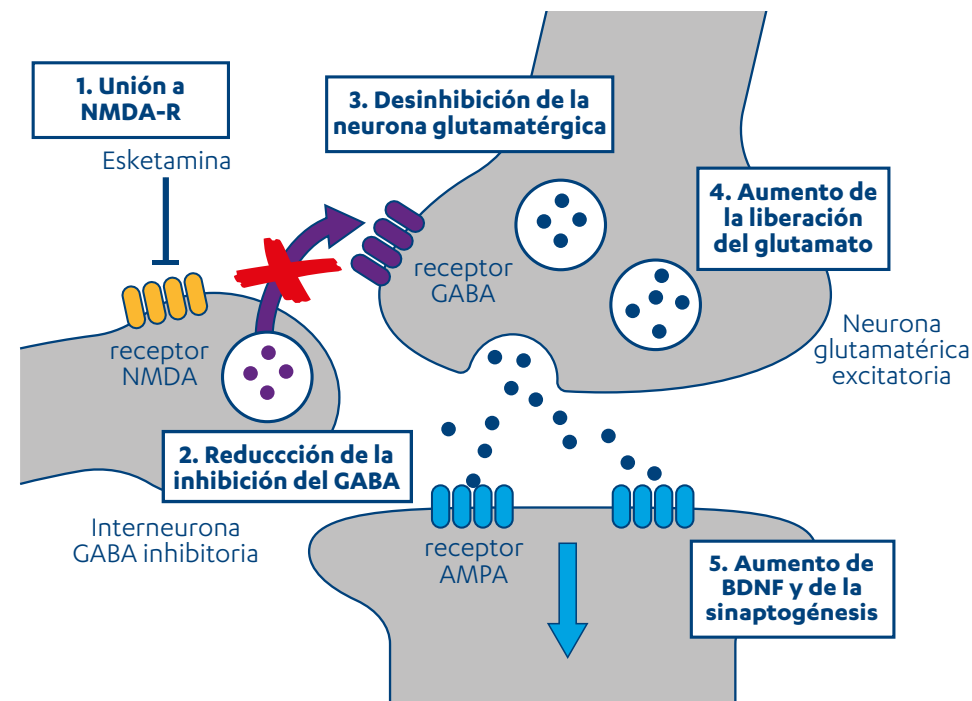
ISRS = inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; IRSN = inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina.

¿Cuál es el mecanismo de acción de Spravato®?

La esketamina es un antagonista no selectivo y no competitivo del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), receptor ionotrópico del glutamato (figura 1)^{1,2}. Es el enantiómero S de la ketamina racémica y tiene una afinidad aproximadamente cuatro veces mayor por el receptor de NMDA que su enantiómero R, la arketamina³.

A través del antagonismo del receptor de NMDA, la esketamina produce un aumento pasajero de la liberación de glutamato que hace que aumente la estimulación del receptor del ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA). Dicha estimulación causa un aumento de la señalización neurotrófica que puede contribuir al restablecimiento de la función sináptica en regiones cerebrales que intervienen en la regulación del estado de ánimo y del comportamiento emocional. El restablecimiento de la neurotransmisión dopaminérgica en las regiones cerebrales que intervienen en la recompensa y la motivación, y la disminución de la estimulación de las regiones cerebrales que intervienen en la anhedonia, pueden contribuir a la respuesta rápida de este fármaco¹.

Figura 1. Mecanismo de acción de la esketamina



AMPA = ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico; BDNF = factor neurotrófico derivado del encéfalo; GABA = ácido γ -aminobutírico; NMDA-R = receptor de N-metil-D-aspartato

¿Cómo se administra Spravato®?

Spravato® se ha formulado para la autoadministración por el paciente bajo la supervisión directa de un profesional sanitario¹. Los pacientes deben permanecer sentados durante la administración del medicamento con la cabeza reclinada hacia atrás en un ángulo de 45 grados¹. Consulte la Ficha Técnica para obtener más información.

La decisión de prescribir Spravato® debe ser tomada por un psiquiatra. La vigilancia posterior a la dosis deberá ser realizada por un profesional sanitario con experiencia en la monitorización de la presión arterial¹.

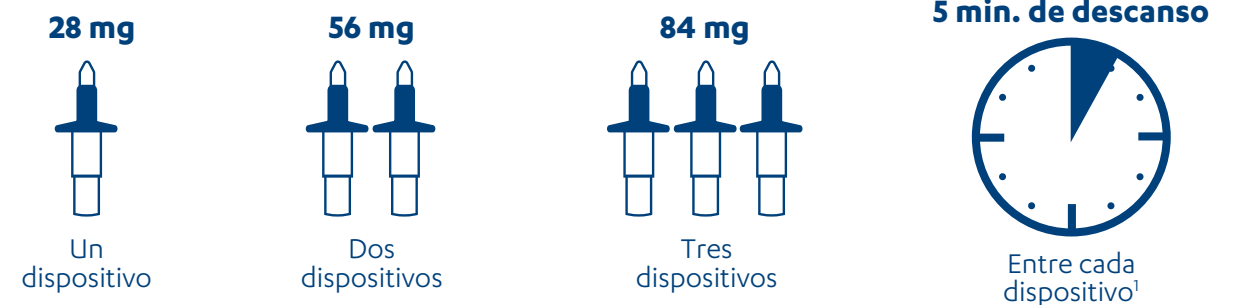
Los pacientes pueden experimentar náuseas y vómitos después de la administración de Spravato®. Por consiguiente, deberá aconsejar al paciente:

- No ingerir ningún alimento durante 2 horas antes de la administración
- No beber líquidos durante los 30 minutos antes de la administración
- No utilizar corticoesteroides ni descongestivos administrados por vía nasal, 1 hora antes de la administración

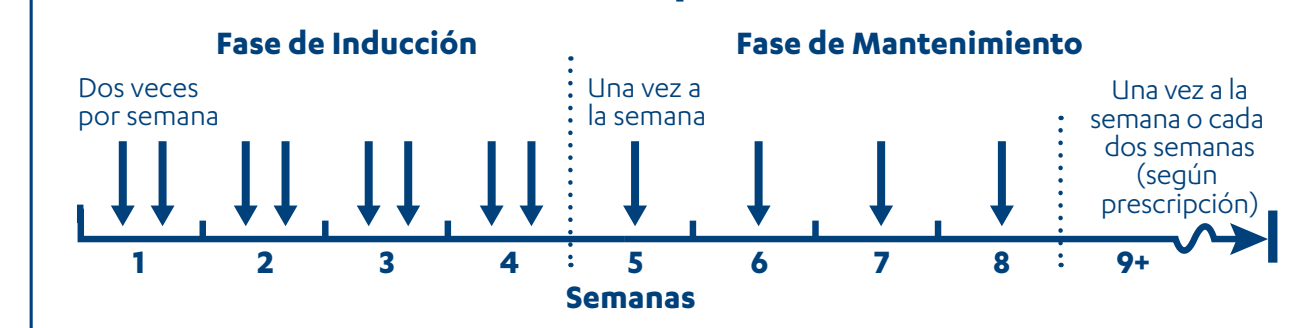


Un dispositivo de Spravato® contiene 28 mg de esketamina

Cada dispositivo contiene la cantidad correspondiente a la administración de dos pulverizaciones del medicamento (una pulverización en cada fosa nasal)¹



Dosis de Spravato®¹



Requisitos del centro sanitario para la administración de Spravato®

- Equipo de control de la presión arterial.
- Cuando se trate a pacientes con enfermedades cardiovasculares o respiratorias de importancia clínica o inestables, deberá disponerse de un equipo de reanimación adecuado y de profesionales sanitarios con formación en reanimación cardiopulmonar¹.

Condiciones clínicas que requieren una consideración específica antes de la administración de Spravato®

- Se deberán evaluar en todos los pacientes los beneficios y los riesgos asociados a la administración de este tratamiento. Se deberá tener especial consideración en aquellos con enfermedades cardiovasculares, respiratorias o distintas patologías de relevancia clínica. En estos, se deberá evaluar al detalle la posibilidad de administrar Spravato® y solamente se iniciará si los beneficios de este tratamiento superan a los riesgos que éste conlleva.
- Ejemplos de afecciones que se deberán considerar:
 - Insuficiencia pulmonar significativa, incluida enfermedad pulmonar obstructiva crónica
 - Apnea del sueño con obesidad mórbida (IMC \geq 35)
 - Pacientes con bradiarritmias o taquiarritmias no controladas que causan inestabilidad hemodinámica
 - Pacientes con antecedentes de infarto de miocardio: estos pacientes deberán estar clínicamente estables y sin síntomas cardíacos antes de la administración
 - Cardiopatía valvular hemodinámicamente significativa o insuficiencia cardíaca (clase III-IV de la *New York Heart Association*).

Vigilancia de los pacientes antes y después de la administración de Spravato®

Antes de la administración

- Explique al paciente que existen diversos efectos adversos que pueden aparecer tras la administración de este fármaco, mencionándole y explicándole más detalladamente los cuatro riesgos importantes asociados a este tratamiento. Recuérdele que los síntomas se suelen aliviar con relativa rapidez.
- Es necesario medir la presión arterial de cada paciente y asegurarse de que esté dentro de un intervalo seguro para proceder a la administración¹:
 - <140/90 mm Hg, para pacientes <65 años de edad.
 - <150/90 mm Hg, para pacientes \geq 65 años de edad.
 Si la presión arterial está elevada, no se deberá administrar Spravato® hasta que el paciente haya reposado, se vuelva a medir la presión arterial y ésta esté dentro de los valores aceptables.
- Confirme que el paciente ha evitado antes de la administración de Spravato®¹:
 - Comer durante las 2 horas previas.
 - Utilizar corticoesteroides o descongestivos administrados por vía nasal durante 1 hora previa.
 - Beber líquidos durante los 30 minutos previos.

Después de la administración

Los pacientes deben ser vigilados tras cada administración de Spravato®, por un profesional sanitario que cuente con experiencia en la monitorización de la presión arterial. Se deberá:

- Determinar la presión arterial del paciente aproximadamente 40 minutos después de administrar la dosis completa de Spravato® (es decir, tras la administración del último pulverizador nasal) y, posteriormente, cuando esté clínicamente justificado¹.
 - Si su presión arterial está elevada, el paciente deberá quedarse un rato en consulta y se le deberá medir con regularidad, hasta que regrese a niveles aceptables.
- Vigilar de cerca al paciente ante la posibilidad de signos de disociación, sedación y depresión respiratoria, así como cualquier otro evento adverso¹.
 - La mayoría de los acontecimientos adversos en los ensayos clínicos fueron transitorios y se resolvieron 1,5 horas después de la administración⁴.
 - Las reacciones adversas observadas con más frecuencia en pacientes tratados con Spravato®: fueron mareo (30%), náuseas (27%), disociación (26%), cefalea (24%), somnolencia (18%), vértigo (18%), disgeusia (17%), hipoestesia (11%) y vómitos (10%)¹.
- Vigilar de manera más estrecha:
 - A aquellos pacientes con enfermedades cardiovasculares o respiratorias de importancia clínica o inestables¹.
 - A los adultos de edad avanzada (\geq 65 años de edad), ya que pueden correr un riesgo mayor de caerse cuando comienzan a moverse después del tratamiento¹.

Preparación para abandonar el centro

- La decisión sobre la disposición del paciente para abandonar el centro deberá tomarla el médico responsable del tratamiento con la ayuda del documento adjunto a esta Guía, que es la **Lista de comprobación de la “disposición del paciente para abandonar el centro sanitario”**.
- En un ensayo clínico de fase III, el 93,2% de los pacientes estaban preparados para abandonar el centro 1,5 horas después de la administración de Spravato®, siendo el tiempo máximo 3 horas⁴.
- Debido a la posibilidad de aparición de eventos de sedación, disociación y elevación de la presión arterial, los pacientes deberán ser vigilados por un profesional sanitario hasta que se consideren clínicamente estables¹.



Conducir un vehículo a motor o manejar maquinaria necesita una completa alerta mental y coordinación motora. Indique a los pacientes que no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que no hayan descansado correctamente tras la administración de Spravato®.

Estado dissociativo transitorio y trastorno de la percepción

Riesgos asociados al tratamiento con Spravato®

Como ya sabe, todos los fármacos pueden causar reacciones adversas en aquellos pacientes que estén en tratamiento. Específicamente, Spravato®, tiene asociado cuatro riesgos que tanto usted como médico responsable, como su paciente, deberán tener en mayor consideración. Estos se encuentran descritos a continuación.

► Estado disociativo transitorio y trastorno de la percepción de la realidad

¿Qué es el estado disociativo transitorio y el trastorno de la percepción de la realidad?

El estado disociativo transitorio y el trastorno de la percepción de la realidad, comúnmente denominados “disociación”, consisten en un estado no psicótico, que incluye diversas experiencias que pueden presentar los pacientes tras la administración de Spravato®. Por lo tanto, la disociación, puede manifestarse como:

- Amnesia,
- Despersonalización,
- Sensación de irrealidad,
- Trastornos de la identidad,
- Distorsiones transitorias del tiempo y el espacio,
- Cambio en la percepción de lo que la gente siente, ve o escucha (por ejemplo, sonidos que parecen más fuertes, colores que parecen más brillantes),
- Sensación subjetiva de estar separado del entorno circundante o del propio cuerpo, descrita por algunos pacientes como la experiencia de observar las cosas desde fuera de uno mismo.

¿Cuál es la evidencia de este riesgo con Spravato®?

- En ensayos clínicos se describieron como situaciones pasajeras cuya intensidad fue disminuyendo tras la administración repetida del fármaco y fueron descritas por los pacientes tanto como experiencias positivas como negativas.
- En los ensayos clínicos de fase III, el 26% de los pacientes experimentaron síntomas sugestivos de disociación tras la administración de Spravato® (figura 2A)¹.
- La mayoría de estos eventos adversos fueron de intensidad leve o moderada, y <4% de estos acontecimientos fueron intensos, en los estudios en fase III¹. Normalmente, los síntomas desaparecieron 1,5 horas después de la administración de la dosis (figura 2B) y la intensidad de los eventos, tendía a disminuir con el tiempo.
- En un ensayo a largo plazo, <1% de los pacientes experimentaron eventos de disociación lo bastante intensos como para suspender el tratamiento con Spravato®⁶.

En el conjunto de todos los ensayos de fase III de Spravato®, 10 pacientes recibieron medicación para tratar la agitación o la ansiedad generada por este estado, no los eventos específicos de la disociación.

En los ensayos clínicos de fase III también se evaluaron estos eventos, mediante la puntuación de la Escala para Estados de Disociación Administrada por el Médico (*Clinician-Administered Dissociative States Scale*, CADSS)⁸ para evaluar la intensidad y la evolución temporal de cualquier experiencia disociativa. Según esta escala:

- La intensidad de la disociación, tendía a disminuir con el tiempo tras la administración de dosis sucesivas de Spravato® (figura 2C)⁵.
- Los eventos más frecuentes notificados por los médicos, recogidos en un análisis *a posteriori* fueron: cambios en las sensaciones corporales, cambios perceptivos generales y la sensación general de desconexión de la propia experiencia (despersonalización)¹¹.

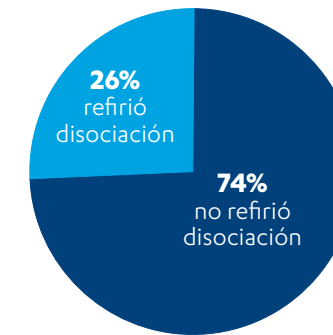
En un ensayo clínico con dosis fijas, una proporción ligeramente mayor de sujetos del grupo de tratamiento que recibió dosis de 84 mg de Spravato®, comparado con el grupo que recibió la dosis de 56 mg, presentó un aumento de los síntomas disociativos⁹.

Un análisis *a posteriori*^{*} mostró que, si un paciente presentaba síntomas de disociación tras la primera administración de Spravato®, a menudo también los presentaba en las administraciones sucesivas de las semanas 2 a 4. Por el contrario, si el paciente no presentaba ningún evento de este tipo tras la primera administración, a menudo tampoco los presentaba en las semanas 2 a 4¹⁰.

*A partir de los ensayos TRANSFORM-1 y 2.

Figura 2

A. Pacientes que experimentaron disociación¹

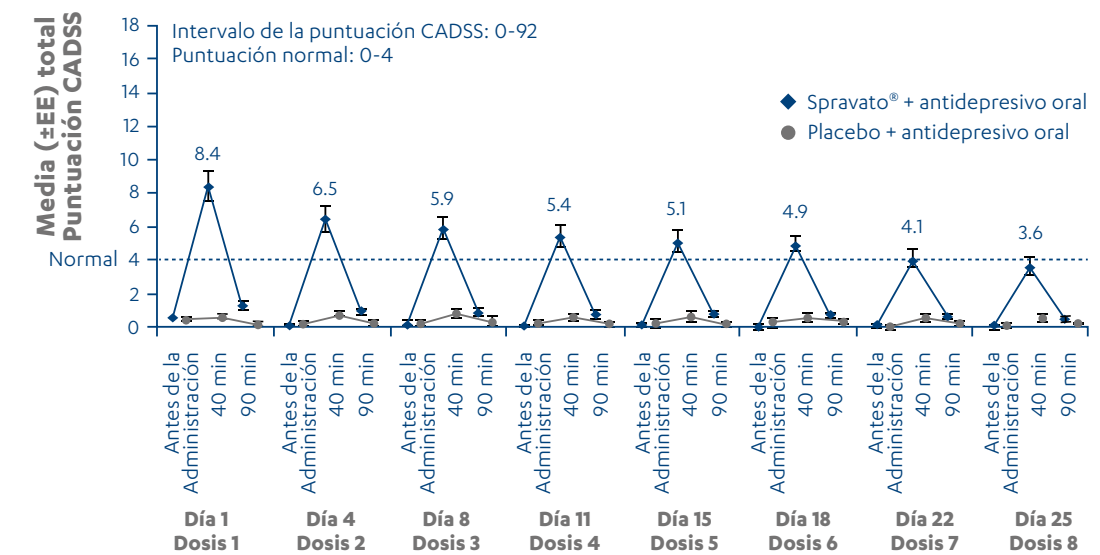


B. La disociación fue normalmente transitoria⁴



C. Disminución de la intensidad de la disociación con el tiempo⁵

ENSAYO TRANSFORM-2





¿Qué pacientes tienen mayor riesgo de sufrir disociación?

Es importante revisar la historia médica del paciente para evaluar si presenta mayor riesgo de desarrollar eventos de disociación

Todos los pacientes en tratamiento con Spravato® son susceptibles de presentar este evento adverso, sin embargo la disociación es más frecuente en personas que padecen o que tienen antecedentes de^{8,12}:

- Trastorno de estrés postraumático (TEPT),
- Maltrato infantil o episodios traumáticos,
- Trastornos de la alimentación,
- Abuso de sustancias (incluido el alcohol),
- Alexitimia,
- Ansiedad u otros trastornos del estado de ánimo,
- Tendencias suicidas.

¿Cómo evaluar y tratar la disociación?

No existen directrices específicas para el tratamiento de la disociación; sin embargo, los profesionales sanitarios que participaron en los ensayos clínicos de Spravato® consideraron útiles los pasos siguientes:

- Antes de la administración
 - Hágale saber al paciente que puede experimentar síntomas de disociación, pero recuérdale que deberían aliviarse con relativa rapidez y que los pacientes que los presentaron, los describieron tanto como experiencias positivas como negativas.
 - Lo ideal sería que los pacientes estuvieran en un entorno seguro, cómodo y tranquilo para la administración de Spravato®.
 - Puede resultar útil que durante la administración de Spravato®, se eviten en la consulta las luces brillantes o estímulos intensos. Además, puede sugerir al paciente que se centre en pensamientos agradables o que escuche música tranquila durante la sesión.
- Después de la administración
 - Preste especial atención a su paciente, para identificar si presenta síntomas o se comporta de forma indicativa de estos eventos.
 - Ofrezca apoyo y ayuda al paciente si expresa preocupación mientras experimenta disociación.
 - Aunque la mayoría de los casos de disociación en los ensayos clínicos de Spravato® no precisaron intervención farmacológica⁷, la prescripción de benzodiazepinas, en base a su criterio clínico, puede ser útil en pacientes que experimentan un alto grado de ansiedad.
 - En caso de experiencias visuales disociativas, puede ser útil aconsejar al paciente que no cierre los ojos de forma continuada.
 - Si el paciente presenta disociación, hágale saber que sus síntomas deberían aliviarse con relativa rapidez.
 - Mantenga al paciente en observación hasta que esté preparado para abandonar el centro según su criterio clínico.

Alteración del nivel de conciencia o sedación

▶ Alteraciones del nivel de conciencia

La expresión “alteraciones del nivel de conciencia” hace referencia a un espectro de síntomas, que incluyen desde, somnolencia o letargo, pasando por un estado de conciencia alterado, hasta la pérdida de conciencia¹³.

¿Cuál es la evidencia de las alteraciones del nivel de conciencia con Spravato®?

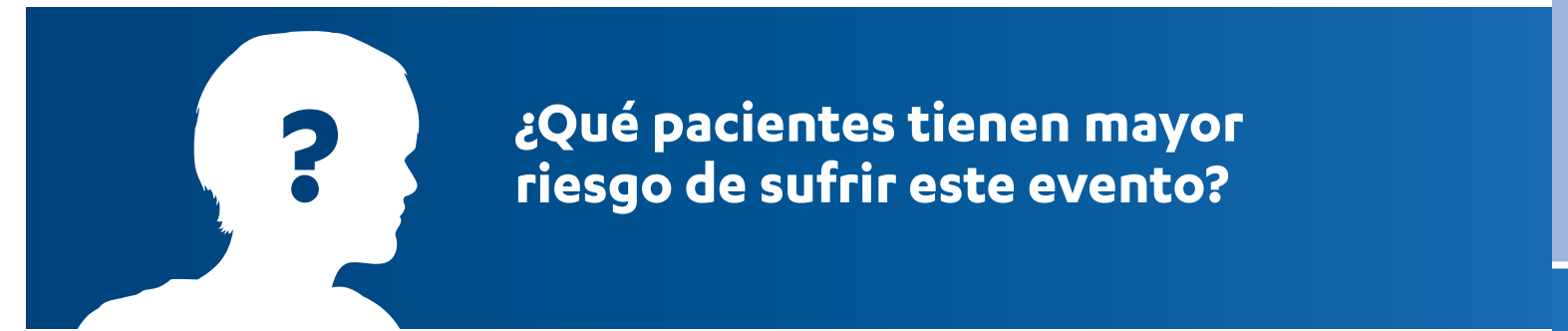
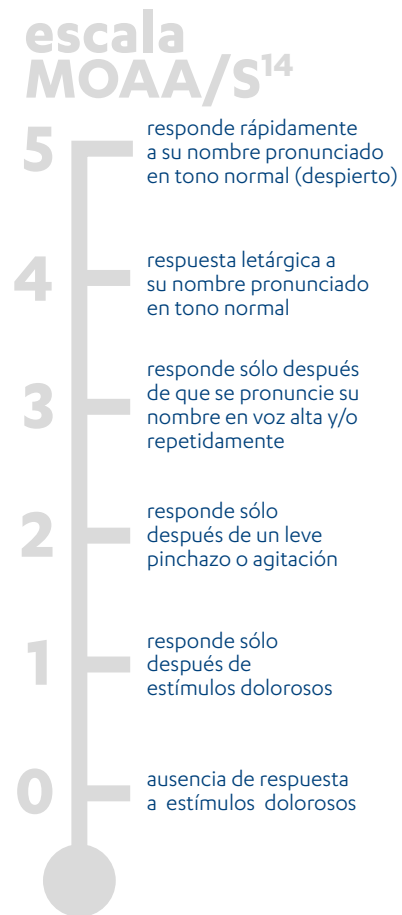
- En los ensayos clínicos, el 21,7% de los pacientes experimentaron alteraciones del nivel de conciencia tras la administración de Spravato®; siendo el 94,8% eventos leves o moderados¹³.
- Cinco pacientes abandonaron los ensayos clínicos de fase III* debido a estos eventos¹³.
- La somnolencia se inició normalmente poco después de la administración de Spravato®, alcanzando su valor máximo entre 30 y 45 minutos después de esta. Generalmente este evento se resolvió a los 90 minutos tras la administración.
- Todos los casos se resolvieron de manera espontánea; no se observó depresión respiratoria y los parámetros hemodinámicos se mantuvieron dentro del rango normal¹.

*Todos en el ensayo SUSTAIN-2; no se observaron retiradas por «alteraciones de la conciencia» en los ensayos clínicos TRANSFORM-1, 2 o 3 ni en SUSTAIN-1

¿Cuál es la evidencia de somnolencia con Spravato®?

La sedación se evaluó en detalle durante los ensayos clínicos de Spravato® mediante la Escala Modificada de Valoración del Observador de Alerta y Sedación (*Modified Observer's Assessment of Alertness and Sedation, MOAA/S*)¹⁴.

- La incidencia de somnolencia moderada o superior, definida como una puntuación MOAA/S ≤ 3 , fue del 8 al 15% en los pacientes tratados con Spravato®, en comparación con el 0,9 al 1,8% en aquellos tratados con placebo (figura 3)¹³.
- La somnolencia fue en la mayoría de los casos, leve (puntuación MOAA/S de 4) y solo 11 pacientes tratados con Spravato® presentaron sedación intensa (puntuación MOAA/S de 0 ó 1)¹⁴.
- Un mecanismo importante para algunos de los valores atípicos puede ser el uso concomitante de benzodiazepinas¹⁴.
- Un análisis a posteriori* mostró que si un paciente experimentaba somnolencia tras la primera administración de Spravato®, a menudo presentaba este evento tras las administraciones posteriores. Por otro lado, si el paciente no experimentaba somnolencia tras la primera administración de Spravato®, a menudo no la experimentaba en las administraciones correspondientes a las semanas 2 a 4¹⁰.



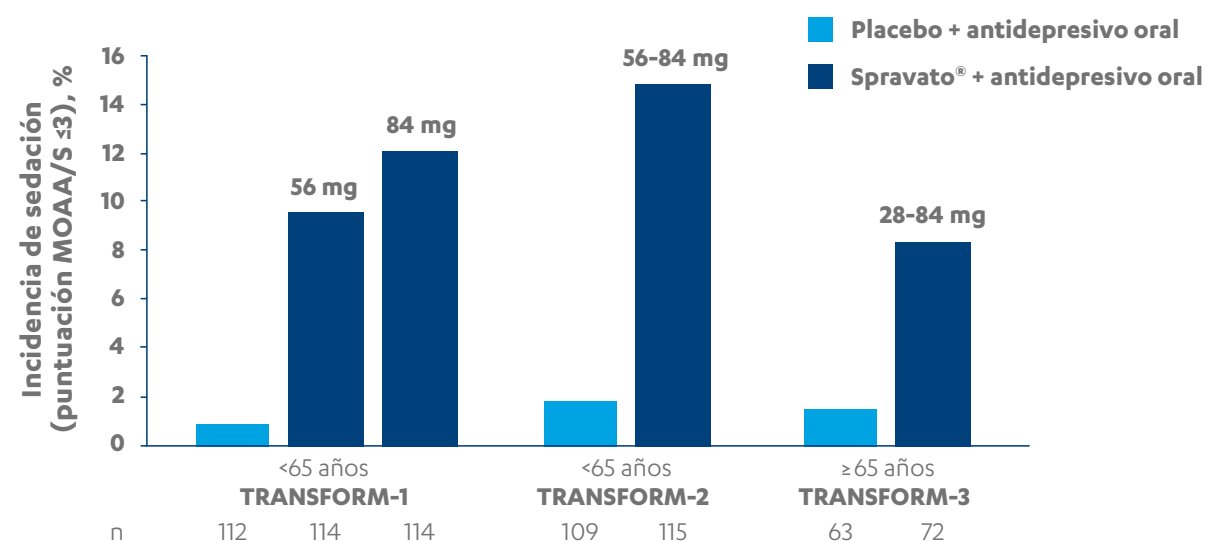
¿Qué pacientes tienen mayor riesgo de sufrir este evento?

Cualquier paciente en tratamiento con Spravato® es susceptible de presentar somnolencia tras la administración de Spravato®, sin embargo existen ciertas situaciones que pueden aumentar la posibilidad de la aparición de este riesgo, por ejemplo:

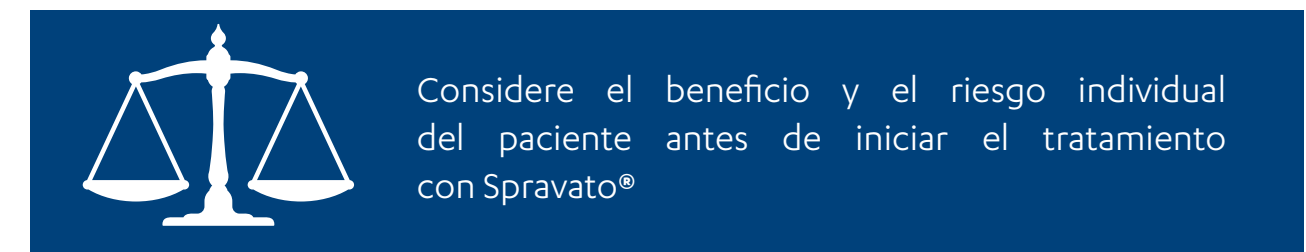
- Pacientes en tratamientos con benzodiazepinas u opioides, ya que son también depresores del SNC.
- El alcohol también puede aumentar la somnolencia; por tanto, aconseje a sus pacientes que eviten consumir alcohol durante el día previo y el posterior a la administración de Spravato®.
- Los pacientes con determinadas enfermedades cardiovasculares o respiratorias. Consulte la sección titulada "Condiciones clínicas que requieren una consideración específica antes de la administración de Spravato®" en la página 6 para obtener más información.

Figura 3

Incidencia de somnolencia en los ensayos clínicos de Spravato®¹³



* A partir de los ensayos TRANSFORM-1 y 2.

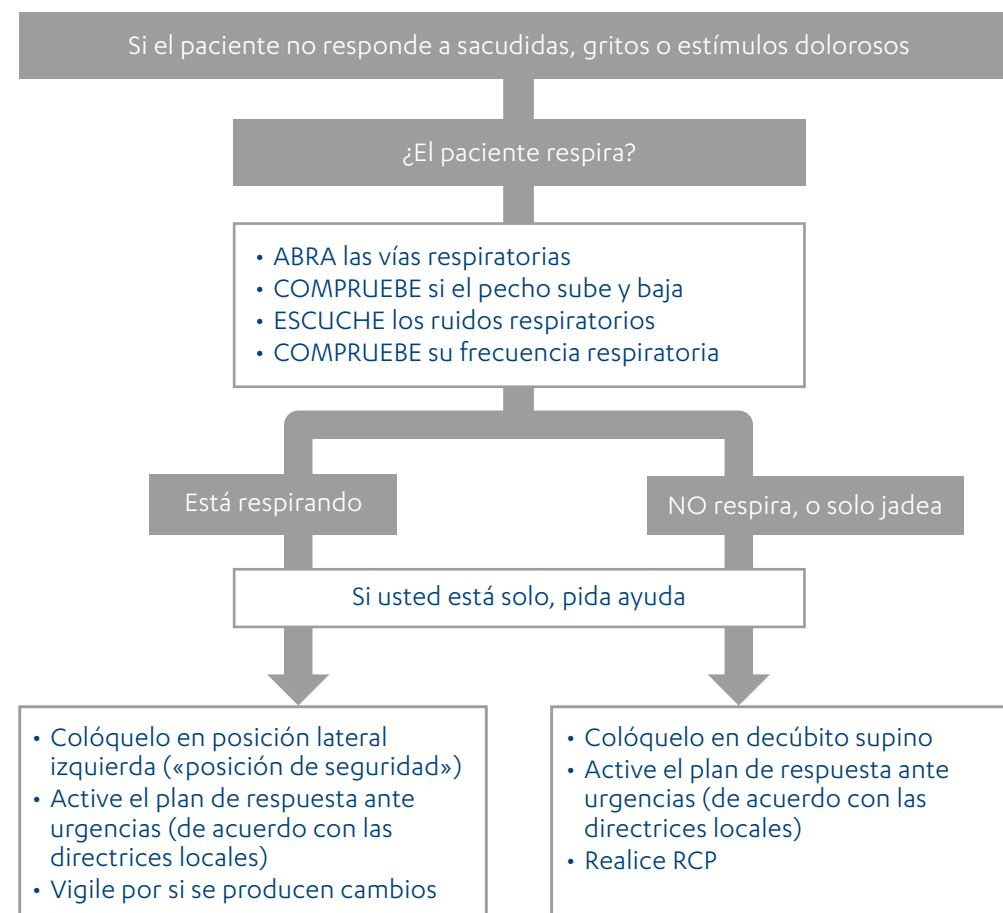


Considere el beneficio y el riesgo individual del paciente antes de iniciar el tratamiento con Spravato®

¿Cómo evaluar y tratar la somnolencia?

- Antes de la administración
 - Tenga en cuenta la medicación concomitante que tenga el paciente y evalúe los beneficios y riesgos antes de iniciar el tratamiento con Spravato®.
 - Vigile atentamente si alguno de sus medicamentos concomitantes pueden aumentar el riesgo de sedación.
 - Informe al paciente que puede experimentar este evento, pero recuérdale que los síntomas deberían aliviarse con relativa rapidez.
 - Proporcione un entorno en el que el paciente se sienta seguro y protegido para la administración de este fármaco.
- Después de la administración
 - El paciente deberá quedarse un tiempo en el centro sanitario para estar vigilado por un profesional sanitario.
 - Se evaluará la posible sedación con regularidad valorando la respuesta del paciente a estímulos.
 - En caso de que el paciente pierda el conocimiento, se le deberá vigilar más estrechamente ante una posible depresión respiratoria y cambios en los parámetros hemodinámicos (véase la figura 4 para más información).
 - Observe al paciente hasta que esté preparado para abandonar el centro según su criterio médico

Figura 4. ¿Qué hacer en caso de urgencia¹⁶?



Aumento transitorio de la presión arterial

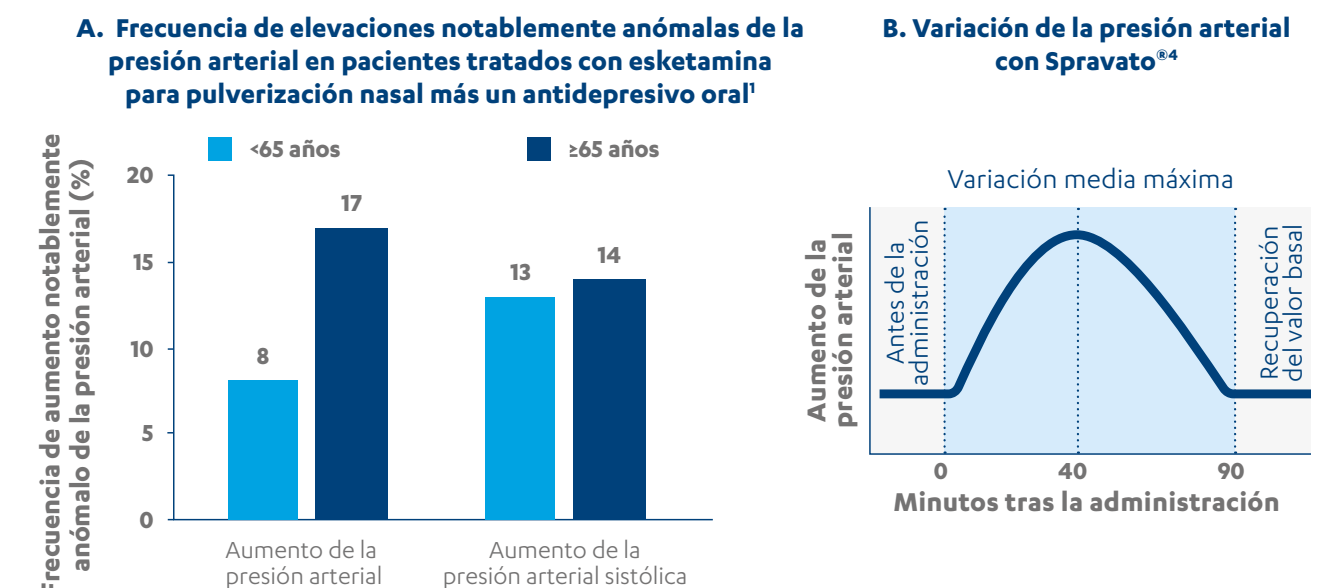
► Aumento transitorio de la presión arterial

¿Cuál es la evidencia de aumento de la presión arterial con Spravato®?

- La administración de este fármaco puede elevar la presión arterial de forma pasajera, con una duración aproximada de 1 a 2 horas¹. **Al igual que la disociación, el aumento de la presión arterial alcanzaba su valor máximo aproximadamente 40 minutos después de la administración (figura 5B)⁴.**

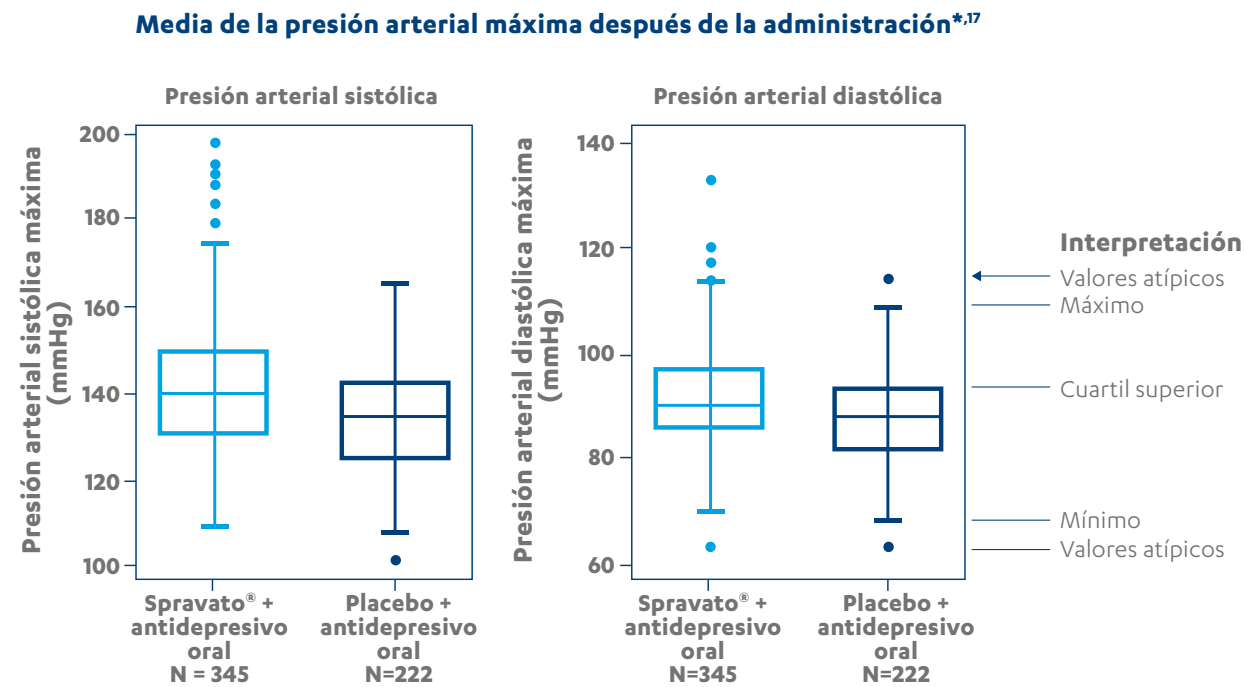
- En los ensayos clínicos, la frecuencia de elevaciones notablemente anómalas de la presión arterial (aumento sistólico ≥ 40 mmHg; aumento diastólico ≥ 25 mmHg) fue mayor en los pacientes adultos de edad avanzada (≥ 65 años) que en los más jóvenes (figura 5A)¹.
- La incidencia de aumento de la presión arterial sistólica (≥ 180 mmHg) fue del 3% y de la presión arterial diastólica (≥ 110 mmHg) fue del 4% en los pacientes tratados con Spravato® más un antidepresivo oral¹.
- En un estudio a largo plazo, menos del 1% de los pacientes interrumpieron este tratamiento debido a un aumento de la presión arterial⁶.
- El aumento de la presión arterial fue transitorio y, en su mayoría, de intensidad leve a moderada¹⁷.

Figura 5

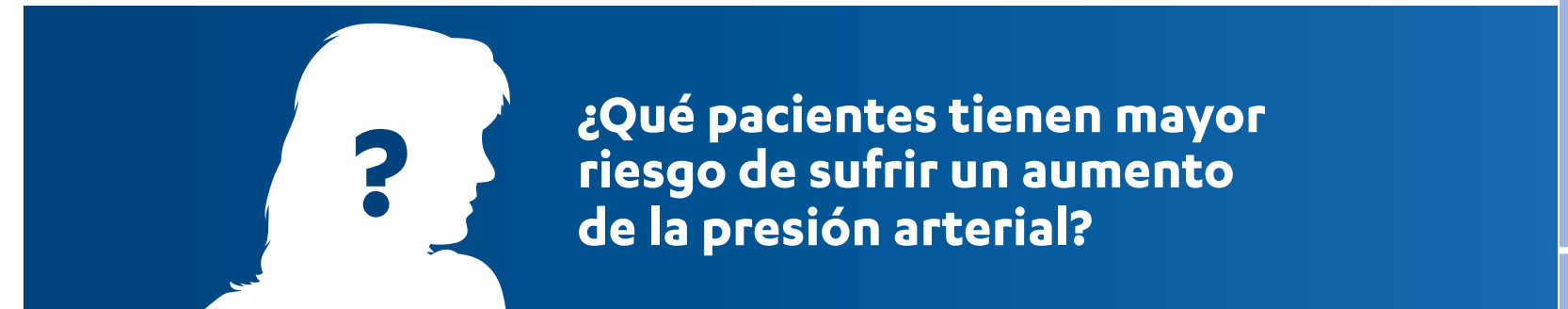


- En ensayos clínicos, en los pacientes tratados con Spravato® más un antidepresivo oral, se observaron los siguientes aumentos de la presión arterial:
 - Aproximadamente de 7 a 9 mmHg en la presión arterial sistólica y de 4 a 6 mmHg en la presión arterial diastólica, 40 minutos después de la dosis.
 - Aproximadamente de 2 a 5 mmHg en la presión arterial sistólica y de 1 a 3 mmHg en la presión arterial diastólica, 1,5 horas después de la dosis.
- En la figura 6 se muestra el intervalo de lecturas máximas de presión arterial en los pacientes de 18 a 64 años tratados con Spravato®¹⁷.

Figura 6



*Resultados agrupados de la fase de inducción de estudios doble ciego de 4 semanas de duración en pacientes de 18 a 64 años



Todos los pacientes en tratamiento con Spravato®, pueden presentar un aumento de la presión arterial. Sin embargo, existen pacientes con otras enfermedades de base, que pueden correr un mayor riesgo de sufrir un aumento de la presión arterial y necesitan una consideración cuidadosa antes de iniciar el tratamiento con Spravato¹. Consulte el apartado “Condiciones clínicas que requieren una consideración específica”, en la página 6 para obtener más información.

Adicionalmente, se debe vigilar de cerca la presión arterial cuando se utilice esketamina junto con otros psicoestimulantes (p. ej., anfetaminas, metilfenidato, modafinilo) u otros medicamentos que puedan aumentar la presión arterial (p. ej., derivados de xantinas, ergometrina, hormonas tiroideas, vasopresina o inhibidores de la monoaminoxidasa, como selegilina)¹.

Adicionalmente, este tratamiento está contraindicado en:

Pacientes en los que un aumento de la presión arterial o de la presión intracraneal suponga un riesgo grave¹, incluyendo:

- Pacientes con vasculopatía aneurismática (incluida la de vasos intracraneales o torácicos, de la aorta abdominal o de arterias periféricas).
- Pacientes con antecedentes de hemorragia intracerebral.
- Pacientes que hayan experimentado un episodio cardiovascular reciente (en las 6 últimas semanas), incluido un infarto de miocardio.

Es importante obtener una anamnesis completa de todos los pacientes que puedan recibir este tratamiento, para evaluar los beneficios y riesgos y el nivel de riesgo individual, del aumento de la presión arterial.

¿Cómo evaluar y vigilar el aumento de la presión arterial?

- Antes de la administración de Spravato®:
 - Se debe medir la presión arterial del paciente.
 - Si la presión arterial de un paciente está elevada (véanse figura 7), vuelva a confirmar el valor de presión arterial obtenido.
 - Si la presión arterial del paciente sigue elevada durante un tiempo, considere intervención farmacológica para reducirla antes de la administración de este fármaco.
 - En caso de que se mantenga elevada la presión arterial, antes de decidir si retrasar la administración del tratamiento con Spravato®, considere los medicamentos concomitantes del paciente y evalúe el caso detalladamente.
- Después de la administración de Spravato®:
 - Se medirá la presión arterial aproximadamente 40 minutos después de la administración.
 - En caso de un aumento de la presión arterial:
 - Esperar un rato y volver a medirla, para asegurarse de que vuelve a un nivel estable y aceptable.
 - En caso necesario (por ejemplo, si la presión arterial permanece elevada durante más de 90 minutos), evalúe el caso junto con un especialista para considerar la necesidad de un antihipertensivo de acción corta, siempre con vigilancia continua hasta que la presión arterial vuelva a niveles estables y aceptables. Puede encontrar más información sobre el tratamiento de la hipertensión en las directrices de la *European Society of Cardiology* (ESC) (www.escardio.org).
 - Si la presión arterial de un paciente permanece elevada, busque la asistencia de profesionales con experiencia en el tratamiento de la presión arterial.

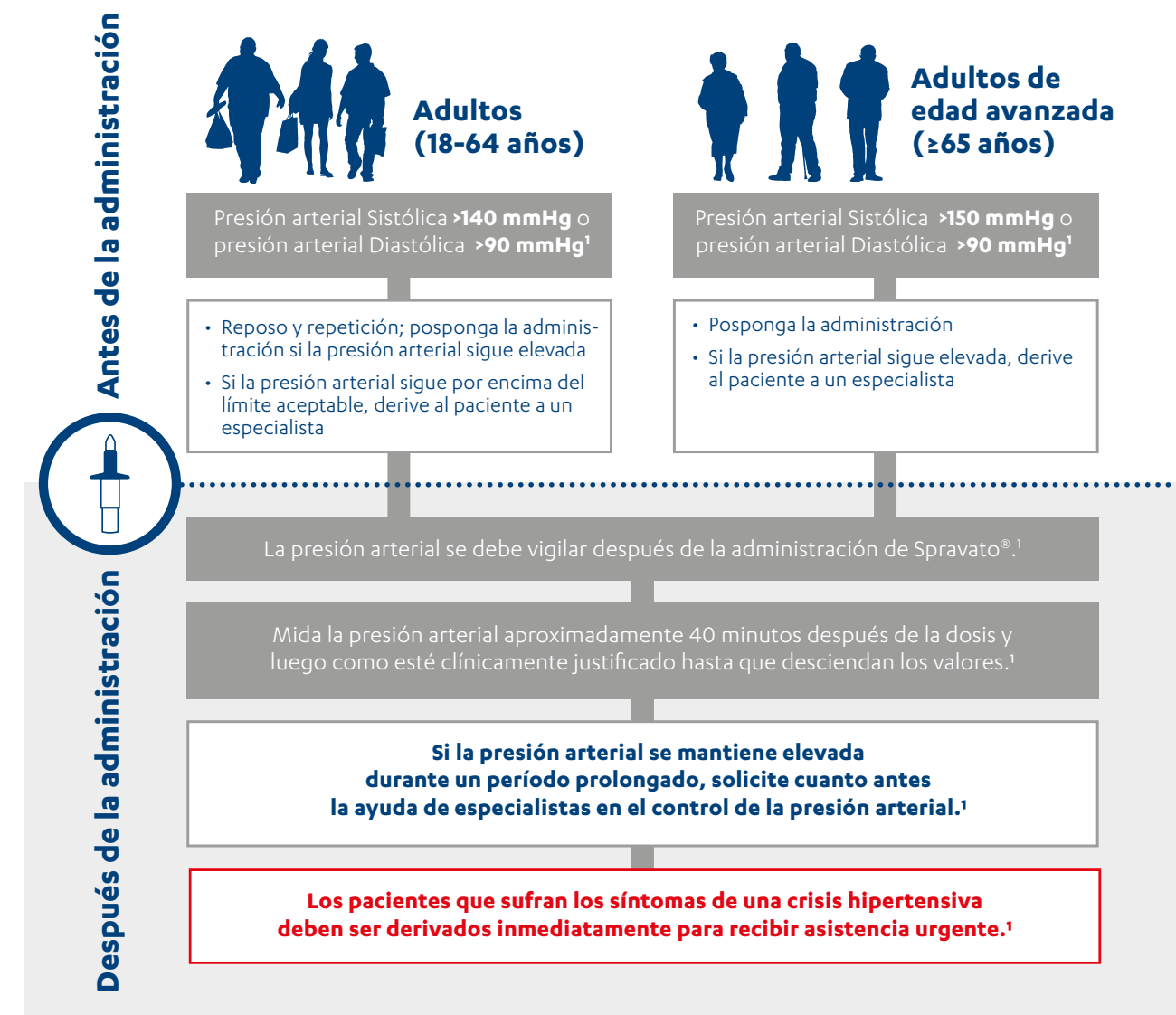
¿Cómo reconocer un episodio hipertensivo?

Vigile la aparición de signos de un episodio hipertensivo, que pueden incluir¹⁸:

- Cefalea
- Dolor torácico
- Dificultad para respirar
- Vértigo
- Náuseas

Derive a los pacientes con síntomas de crisis hipertensiva para una asistencia urgente inmediata

Figura 7. Vigilancia y tratamiento del aumento de la presión arterial



¿Se han observado otros episodios cardiovasculares asociados al tratamiento con Spravato®?

- El resto de acontecimientos adversos cardiovasculares no se consideraron riesgos identificados clínicamente importantes¹⁷.
- En los estudios de fase III, la proporción de sujetos con acontecimientos adversos relacionados con anomalías en la frecuencia cardíaca tras la administración de Spravato® fue baja (0,2%)¹⁷.
- Durante el desarrollo clínico de este fármaco no se observaron efectos clínicamente significativos sobre los parámetros electrocardiográficos¹⁷.

Abuso de este medicamento

► Abuso de este medicamento

¿Cuál es la evidencia de abuso del medicamento con Spravato®?

- La ketamina, la mezcla racémica de arketamina y esketamina¹, tiene un potencial conocido de consumo como droga recreativa¹⁹. Spravato® contiene esketamina y puede ser objeto de consumo abusivo y uso inadecuado del medicamento¹.
- Sin embargo, no se produjo ninguna notificación de comportamientos de búsqueda de drogas (p. ej., solicitudes de modificaciones de la dosis y/o desvío de dispositivos) durante los ensayos clínicos de fase III²⁰.
- En la práctica clínica real, el riesgo de abuso de Spravato®, se minimiza gracias a su administración controlada y supervisada¹.

- En un estudio del potencial de abuso realizado en policonsumidores de drogas recreativas (n = 41), se administraron dosis únicas de Spravato® (84 mg y 112 mg) y del medicamento de control positivo ketamina intravenosa (0,5 mg/kg infundidos durante 40 minutos), que produjeron puntuaciones significativamente mayores que el placebo en las valoraciones subjetivas de «gusto por el medicamento» y en otros parámetros que medían los efectos subjetivos del medicamento¹.
- En base a los resultados de la PWC-20*, no había datos procedentes de ensayos clínicos que indicaran un síndrome de abstinencia evidente tras la suspensión de este tratamiento.
- Se examinaron los datos de todos los ensayos clínicos con Spravato® para analizar los acontecimientos adversos que afectasen al SNC y que fueran indicativos de abuso de este medicamento. De esta manera, los eventos sugestivos de este fueron mareo, somnolencia y disociación²⁰.
 - Los síntomas que se notificaron predominantemente poco después de la administración de esketamina para pulverización nasal, fueron transitorios, autolimitados y de intensidad leve o moderada²⁰.

*Lista de comprobación de la abstinencia por el médico de 20 elementos.

¿Cómo minimizar el riesgo de abuso del medicamento?

- El potencial de abuso, uso indebido y uso inadecuado de Spravato® se minimiza gracias a que su administración se realiza solamente bajo la supervisión directa de un profesional sanitario. No se puede proporcionar este fármaco para la administración de los pacientes solos en sus casas.
 - En la mayoría de los países europeos, Spravato® es un medicamento controlado con estrictos requisitos de suministro y adquisición.
 - El pulverizador nasal de un solo uso contiene el producto residual mínimo. Una vez utilizado y se debe desechar cuidadosamente de acuerdo con la normativa local.
- Spravato® se administra a dosis bajas y con poca frecuencia (28-84 mg dos veces a la semana en su fase de administración más frecuente, que se disminuye gradualmente a una vez cada 2 semanas)¹. Por el contrario, el uso recreativo de ketamina puede oscilar entre 10 y 250 mg entre los usuarios del medicamento con fines recreativos y 4.000 mg entre aquellos que abusan del consumo de esta sustancia con frecuencia²¹.
- En un ensayo clínico a largo plazo de este fármaco, en el 38% de los pacientes tratados se redujo la dosis de una vez a la semana a una vez cada 2 semanas; según las puntuaciones de depresión, algunos pacientes (24%) siguieron con la administración semanal, mientras que en otros (38%) la frecuencia de administración fue variable⁶.
- En los ensayos clínicos no hubo casos de pacientes que solicitaran un aumento de la dosis o de la frecuencia de administración (un posible indicador precoz del comportamiento de búsqueda de medicamentos)²⁰.



¿Qué pacientes están en mayor riesgo de presentar abuso de este medicamento?

Evalúe cuidadosamente el riesgo de abuso o uso indebido de cada paciente antes de recetar este fármaco. Las personas con antecedentes de abuso o dependencia de drogas pueden correr un mayor riesgo de abuso y uso indebido de este fármaco¹.

¿Cómo evaluar y vigilar la aparición de signos de abuso del medicamento?

- Vigile continuamente a los pacientes en este tratamiento, para detectar la aparición de comportamientos extraños que puedan sugerir el abuso o uso indebido de este fármaco.
- Los signos de abuso pueden incluir: intento de obtener más pulverizadores nasales, conducta de búsqueda del medicamento (solicitud de dosis más frecuentes o más altas sin necesidad terapéutica) y otros síntomas de necesidad imperiosa o abstinencia del medicamento. Si los pacientes presentan cistitis intersticial, esto puede ser un signo de consumo abusivo de ketamina en la calle (no se observaron casos de cistitis intersticial relacionada con Spravato® en ninguno de los ensayos clínicos¹).
- Si se sospecha de abuso del medicamento, vigile si su paciente presenta comportamientos que puedan sugerir que esté abusando de este medicamento.

► ¿Cómo notificar sospechas de reacciones adversas a Spravato®?

Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente o del formulario electrónico disponible en <https://www.notificaRAM.es>

Anexos

Resumen de las medidas generales para la minimización de los riesgos asociados a este tratamiento

Preparación para la administración	Antes de la administración	Después de la administración	Preparación para abandonar el centro
<ul style="list-style-type: none"> • Evalúe cuidadosamente a los pacientes aptos para la administración de Spravato®, teniendo en cuenta sus enfermedades, medicamentos concomitantes y el riesgo individual • Comente al paciente los cuatro riesgos identificados y explíquelo los síntomas que puede experimentar • Aconseje al paciente que evite: <ul style="list-style-type: none"> - Comer durante las 2 horas previas. - Utilizar corticoesteroides o descongestivos administrados por vía nasal durante 1 hora antes. - Beber líquidos durante los 30 minutos previos. • Indique al paciente que debe planificar el traslado a su domicilio en transporte público o disponer de otra persona que le lleve a casa después de la administración de este fármaco. 	<ul style="list-style-type: none"> • Proporcione un entorno seguro y tranquilo para la administración de Spravato®. • Mida la presión arterial y asegúrese de que está dentro de los límites aceptables • Instruya al paciente en autoadministrarse Spravato®. • Confirme que, antes de la administración de esketamina para pulverización nasal, el paciente ha evitado: <ul style="list-style-type: none"> - Comer durante las 2 horas previas. - Utilizar corticoesteroides o descongestivos administrados por vía nasal durante 1 hora antes. - Beber líquidos durante los 30 minutos previos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Vigile periódicamente al paciente para detectar acontecimientos adversos. • Mida la presión arterial del paciente aproximadamente 40 minutos después de la administración de la dosis y posteriormente cuando esté clínicamente justificado. 	<ul style="list-style-type: none"> • Utilice la Lista de comprobación de la “disposición del paciente para abandonar el centro sanitario” adjunta para determinar si el paciente está listo para marcharse a casa. • Confirme que la presión arterial está dentro de los niveles aceptables. • Asegúrese de que el paciente está clínicamente estable antes de abandonar el centro sanitario y que no presenta ningún evento adverso asociado a este tratamiento. • Asegúrese de que el paciente tiene previsto volver a casa en transporte público o ha dispuesto que otra persona le lleve a casa, ya que conducir un vehículo o maquinaria está desaconsejado hasta que el paciente no haya descansado correctamente tras la administración de Spravato®.



Conducir un vehículo a motor o manejar maquinaria necesita una completa alerta mental y coordinación motora. Indique a los pacientes que no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que no hayan descansado correctamente tras la administración de Spravato®.

Referencias

1. Ficha Técnica de Spravato® (esketamina)
2. Duman RS. F1000Research 2018; 7:F1000 Faculty Rev-659.
3. Molero P, et al. CNS Drugs 2018; 32:411-420.
4. Popova V, et al. Am J Psychiatry 2019; 176:428-438.
5. Popova V, et al. Am J Psychiatry 2019; 176:428-438 (Supplementary info)
6. Wajs E, et al. Poster T67. American Society of Clinical Psychopharmacology (ASCP) 2018 Annual Meeting. Miami Beach, USA. 31 May 2018.
7. Janssen Cilag International NV. Data on file. RF-82796.
8. Bremner JD, et al. J Trauma Stress 1998; 11:125-136.
9. Fedgchin M, et al. Int J Neuropsychopharmacol 2019; 22:616-630
10. Williamson D, et al. Poster 236. Psych Congress 2018. Orlando, USA. 25-28 October 2018.
11. Williamson D, et al. Poster. The International Society for CNS Clinical Trials and Methodology (ISCTM) 2019 Annual Scientific Meeting. Washington, D.C., USA. 20 February 2019.
12. Maaranen P, et al. Aust N Z J Psychiatry 2005; 39:387-394.
13. Janssen Cilag International NV. Data on file. RF-82799.
14. Janssen. Esketamine FDA advisory committee presentation 2018. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/PsychopharmacologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM631430.pdf>. último acceso: Febrero 2020
15. American society of Anesthesiologists. Continuum of depth of sedation: definition of general anesthesia and levels of sedation/analgesia 2014. Available from: <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/continuum-of-depth-of-sedation-definition-of-general-anesthesia-and-levels-of-sedationanalges>. último acceso: Febrero 2020
16. Perkins GD, et al. Resuscitation 2015; 95:81-99.
17. Doherty T, et al. Poster P8-031. Annual Meeting of the American Psychiatric Association (APA) 2019. San Francisco, USA. 21 May 2019.
18. Salkic S, et al. Mater Sociomed 2014; 26:12-16.
19. Liu Y, et al. Brain Res Bull 2016; 126:68-73.
20. Janssen Cilag International NV. Data on file. RF-76613.
21. Morgan CJ, et al. Addiction 2009; 104:77-87.

Puede descargar una versión electrónica de este material en el siguiente enlace:

<https://www.janssenmedicalcloud.es/aemps/material-informativo-de-seguridad-pgr>

