SEKRETARIAT PP PDSKJI

Apartemen Menteng Square Tower A
Lt.3 Unit Office (A0-01)
Jl. Matraman 30 E, Kenari, Senen,
Jakarta Pusat 10320

Email : pp_pdskji@yahoo.com
pp.pdskji@gmail.com
Website : www.pdskji.org

MASA BAKTI 2025 – 2028

Ketua Umum:
Dr. Agung Frijanto, Sp.KJ(K), MH

Ketua Majelis Kehormatan & Etika Profesi:
Dr. Danardi Sosrosumihardjo, Sp.KJ(K)

Ketua Majelis Pendidikan Psikiatri Indonesia:
DR. Dr. Fransiska Kaligis, Sp.KJ(K)

Ketua Majelis Pengembangan Pelayanan Keprofesian Psikiatri:
DR. Dr. Khamelia Malik, Sp.KJ(K)

Wakil Ketua Umum I:
Dr. Desmiarti, Sp.KJ(K), MARS

Wakil Ketua Umum II:
Prof. DR. Dr. Mustafa M. Amin, M.Ked.KJ., Sp.KJ(K), M.Sc.

Sekretaris Umum:
Dr. Srimpi Indah Zulaecha, Sp.KJ(K)

Wakil Sekretaris Umum:
Dr. I Putu Diatmika, M.Biomed, Sp.KJ(K), MH

Bendahara Umum:
Dr. Prasila Darwin, Sp.KJ

Wakil Bendahara Umum:
Dr. Arundhati Nugrahaning Aji, Sp.KJ(K)

BIDANG - BIDANG

1. **Ketua Bidang Pelayanan**
   Dr. I Dewa Gede Basudewa, Sp.KJ(K)
2. **Ketua Bidang Pengabdian Masyarakat**
   Dr. Natalingrum Sukmarini, Sp.KJ(K), M.Kes
3. **Ketua Bidang Pendidikan, Riset dan Pelatihan**
   DR. Dr. Suzy Yusna Dewi, Sp.KJ(K), MARS
4. **Ketua Bidang Hukum**
   Dr. Iman Firmansyah, Sp.KJ, SH, MH
5. **Ketua Bidang Organisasi & Profesi**
   Dr. Dradjat Witjaksono, Sp.KJ
6. **Ketua Bidang Hubungan Luar Negeri**
   Dr. Era Catur Prasetya, Sp.KJ(K)
7. **Ketua Bidang Jurnal dan Publikasi Ilmiah**
   Dr. Hilma Paramita, SpKJ(K)
8. **Ketua Bidang Hubungan Masyarakat**
   Dr. Ida Rochmawati, Sp.KJ(K)., M.Sc
9. **Ketua Bidang Usaha Dana dan Kesejahteraan Anggota**
   Dr. Rosmalia Suparso, Sp.KJ
10. **Ketua Bidang Psikiatri Digital dan Kesehatan Jiwa Digital**
    Dr. Candra Ramadhanny, Sp.KJ, M.H., M.Kom.

SURAT KEPUTUSAN
PENGURUS PUSAT
PERHIMPUNAN DOKTER SPESIALIS KEDOKTERAN JIWA INDONESIA

No.041/SK/PDSKJI/VII/2026

Tentang

PETUNJUK TEKNIS PEMBERIAN ESKETAMINE SEMPROT HIDUNG (NASAL SPRAY) UNTUK PSIKIATER

MENIMBANG :

a. **bahwa** Gangguan Depresi Mayor *(Major Depressive Disorder/MDD)* merupakan salah satu penyebab utama disabilitas yang memberikan beban signifikan terhadap kualitas hidup pasien dan produktivitas;

b. **bahwa** sebagian pasien MDD tidak memberikan respons optimal terhadap terapi antidepresan konvensional *(Treatment-Resistant Depression/TRD)* serta memiliki risiko ide atau perilaku bunuh diri akut yang menjadi tantangan besar dalam praktik psikiatri;

c. **bahwa** inovasi terapi Esketamine semprot hidung *(nasal spray)* sebagai antagonis reseptor NMDA telah terbukti secara klinis memberikan perbaikan gejala depresi secara cepat dan efektif;

d. **bahwa** karakteristik farmakologi Esketamine yang kompleks memiliki risiko efek samping transien seperti disosiasi, sedasi, dan peningkatan tekanan darah, sehingga penggunaannya memerlukan pemahaman menyeluruh, seleksi pasien yang tepat, serta pengawasan medis yang ketat di fasilitas pelayanan kesehatan;

e. **bahwa** demi menjamin mutu pelayanan, keselamatan pasien *(patient safety)*, standardisasi praktik klinis, dan penyediaan acuan operasional bagi seluruh dokter spesialis kedokteran jiwa di Indonesia, diperlukan sebuah panduan resmi;

f. **bahwa** berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a, b, c, d, dan e, perlu menetapkan Keputusan Ketua Umum Pengurus Pusat Perhimpunan Dokter Spesialis Kedokteran Jiwa Indonesia tentang Petunjuk Teknis Pemberian Esketamine Semprot Hidung *(Nasal Spray)* Untuk Psikiater.

MENGINGAT :

1. Undang-Undang Nomor 17 Tahun 2023 tentang Kesehatan;
2. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 1438/Menkes/Per/IX/2010 tentang Standar Pelayanan Kedokteran;
3. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.02.02/Menkes/73/2015 tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Jiwa;
4. Anggaran Dasar PDSKJI Bab III Pasal 7 tentang Visi dan Misi PP PDSKJI.

MEMPERHATIKAN :

1. Surat Persetujuan Izin Edar Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) Republik Indonesia Nomor T-RG.01.03.32.322.12.25.40910/NE tanggal 6 Desember 2025 terkait izin edar obat Esketamine;
2. Naskah Petunjuk Teknis Pemberian Esketamine Semprot Hidung *(Nasal Spray)* Untuk Psikiater yang disusun oleh Tim Penyusun Pengurus Pusat PDSKJI Periode 2025.

SEKRETARIAT PP PDSKJI

Apartemen Menteng Square Tower A
Lt.3 Unit Office (A0-01)
Jl. Matraman 30 E, Kenari, Senen,
Jakarta Pusat 10320

Email : pp_pdskji@yahoo.com
pp.pdskji@gmail.com
Website : www.pdskji.org

MASA BAKTI 2025 – 2028

Ketua Umum:
Dr. Agung Frijanto, Sp.KJ(K), MH

Ketua Majelis Kehormatan & Etika Profesi:
Dr. Danardi Sosrosumihardjo, Sp.KJ(K)

Ketua Majelis Pendidikan Psikiatri Indonesia:
DR. Dr. Fransiska Kaligis, Sp.KJ(K)

Ketua Majelis Pengembangan Pelayanan Keprofesian Psikiatri:
DR. Dr. Khamelia Malik, Sp.KJ(K)

Wakil Ketua Umum I:
Dr. Desmiarti, Sp.KJ(K), MARS

Wakil Ketua Umum II:
Prof. DR. Dr. Mustafa M. Amin, M.Ked.KJ., Sp.KJ(K), M.Sc.

Sekretaris Umum:
Dr. Srimpi Indah Zulaecha, Sp.KJ(K)

Wakil Sekretaris Umum:
Dr. I Putu Diatmika, M.Biomed, Sp.KJ(K), MH

Bendahara Umum:
Dr. Prasila Darwin, Sp.KJ

Wakil Bendahara Umum:
Dr. Arundhati Nugrahaning Aji, Sp.KJ(K)

BIDANG - BIDANG

1. **Ketua Bidang Pelayanan**
   Dr. I Dewa Gede Basudewa, Sp.KJ(K)
2. **Ketua Bidang Pengabdian Masyarakat**
   Dr. Natalingrum Sukmarini, Sp.KJ(K), M.Kes
3. **Ketua Bidang Pendidikan, Riset dan Pelatihan**
   DR. Dr. Suzy Yusna Dewi, Sp.KJ(K), MARS
4. **Ketua Bidang Hukum**
   Dr. Iman Firmansyah, Sp.KJ, SH, MH
5. **Ketua Bidang Organisasi & Profesi**
   Dr. Dradjat Witjaksono, Sp.KJ
6. **Ketua Bidang Hubungan Luar Negeri**
   Dr. Era Catur Prasetya, Sp.KJ(K)
7. **Ketua Bidang Jurnal dan Publikasi Ilmiah**
   Dr. Hilma Paramita, SpKJ(K)
8. **Ketua Bidang Hubungan Masyarakat**
   Dr. Ida Rochmawati, Sp.KJ(K)., M.Sc
9. **Ketua Bidang Usaha Dana dan Kesejahteraan Anggota**
   Dr. Rosmalia Suparso, Sp.KJ
10. **Ketua Bidang Psikiatri Digital dan Kesehatan Jiwa Digital**
    Dr. Candra Ramadhanny, Sp.KJ, M.H., M.Kom.

M E M U T U S K A N

MENETAPKAN : KEPUTUSAN KETUA UMUM PENGURUS PUSAT PERHIMPUNAN DOKTER SPESIALIS KEDOKTERAN JIWA INDONESIA TENTANG PETUNJUK TEKNIS PEMBERIAN ESKETAMINE SEMPROT HIDUNG (*NASAL SPRAY*) UNTUK PSIKIATER.

KESATU : Mengesahkan dan memberlakukan Petunjuk Teknis Pemberian Esketamine Semprot Hidung *(Nasal Spray)* Untuk Psikiater sebagaimana tercantum dalam Lampiran yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Keputusan ini.

KEDUA : Petunjuk Teknis sebagaimana dimaksud dalam Diktum KESATU wajib digunakan sebagai acuan klinis, operasional, dan manajemen risiko oleh seluruh Dokter Spesialis Kedokteran Jiwa (Psikiater) anggota PDSKJI dalam memberikan terapi Esketamine di fasilitas pelayanan kesehatan yang memenuhi syarat.

KETIGA : Ketentuan mengenai indikasi (TRD dan MDSI), kriteria inklusi/eksklusi, tata cara administrasi mandiri oleh pasien di bawah supervisi, pemantauan ketat pra dan pasca-tindakan (termasuk pemantauan tekanan darah, sedasi, disosiasi), serta kewajiban pengisian Lembar Persetujuan Tindakan *(Informed Consent)* dan Daftar Periksa Kesiapan Pulang diatur secara rinci di dalam Lampiran Keputusan ini.

KEEMPAT : Penyediaan dan penggunaan obat Esketamine semprot hidung ini dibatasi hanya pada Rumah Sakit dan Klinik yang memiliki pelayanan medik spesialistik kesehatan jiwa, di bawah pengawasan langsung Psikiater dan tenaga kesehatan yang memiliki kompetensi tersertifikasi oleh PDSKJI.

KELIMA : Surat Keputusan ini mulai berlaku sejak tanggal ditetapkan dengan ketentuan apabila di kemudian hari terdapat kekeliruan, maka akan dilakukan perubahan dan perbaikan sebagaimana mestinya.

Ditetapkan di : Jakarta
Tanggal : 17 Juli 2026

PENGURUS PUSAT
PERHIMPUNAN DOKTER SPESIALIS KEDOKTERAN JIWA INDONESIA
MASA BAKTI 2025 – 2028

Dr. Agung Frijanto, Sp.KJ(K), MH
Ketua Umum

PETUNJUK TEKNIS PEMBERIAN ESKETAMINE SEMPROT HIDUNG *(NASAL SPRAY)* UNTUK PSIKIATER

Pengurus Pusat
Perhimpunan Dokter Spesialis Kedokteran Jiwa Indonesia
(PDSKJI)
2025

Tim Penyusun

Ketua:
Dr. dr. Khamelia Malik, Sp.K.J., Subsp.B.P.(K)

Anggota:
Prof. Dr. dr. Margarita Maria Maramis, Sp.K.J., Subsp.B.P.(K)
Prof. Dr. dr. Mustafa Mahmud Amin, Sp.K.J., Subsp.B.P.(K)
Dr. dr. Suzy Yusna Dewi, Sp.K.J., Subsp.A.R.(K)
Dr. Danardi Sosrosumihardjo, Sp.K.J., Subsp.Ad.(K)
Dr. dr. Nurmiati Amir, Sp.K.J., Subsp.B.P.(K)
dr. Desmiarti Pamusu, Sp.K.J., Subsp.B.P.(K), M.A.R.S.
dr. Agustina Konginan, Sp.K.J., Subsp.K.L.(K)

Kata Pengantar
Ketua Umum Pengurus Pusat PDSKJI

Assalamu'alaikum warohmatullohi wabarokatuh.
Salam sejahtera untuk kita bersama.

Teman Sejawat yang saya hormati,
Puji syukur kita panjatkan kehadirat Allah SWT Tuhan yang maha kuasa, karena berkat rahmat dan ridho-Nya, Tim Penyusun PETUNJUK TEKNIS PEMBERIAN ESKETAMINE SEMPROT HIDUNG (NASAL SPRAY) UNTUK PSIKIATER dapat menyelesaikan buku ini.

Kita ketahui bersama bahwa salah satu Visi dan Misi serta tugas PDSKJI adalah memberikan panduan bagi anggota serta tenaga kesehatan terkait dalam layanan kinerja profesionalnya. Petunjuk teknis dalam manajemen tatalaksana ini sangat penting dalam memberikan layanan yang bermutu sesuai dengan standar profesi dan berbasis ilmiah.

Gangguan Depresi Mayor (*Major Depressive Disorder* MDD) yang merupakan salah satu penyebab utama disabilitas di dunia karena memberikan beban signifikan terhadap kualitas hidup pasien, produktivitas, serta sistem pelayanan kesehatan. Manajemen tatalaksana MDD sangat penting, namun pada sebagian pasien tidak memberikan respons optimal terhadap terapi antidepresan konvensional (*treatment-resistant depression* TRD*)***.** Depresi resisten terhadap pengobatan merupakan tantangan besar dalam praktik psikiatri modern. Munculnya Esketamine semprot hidung (nasal spray) menandai era baru dalam tatalaksana depresi berat. Dengan mekanisme kerja yang berbeda dari antidepresan tradisional, esketamine yang merupakan antagonis reseptor NMDA bekerja melalui modulasi glutamat. Terapi ini telah terbukti secara klinis memberikan perbaikan gejala yang cepat dan efektif pada pasien dengan TRD, digunakan bersama antidepresan oral. Esketamine menawarkan harapan baru bagi pasien yang tidak merespon terapi sebelumnya. Namun, karena sifat farmakologinya yang kompleks dan potensi efek samping yang memerlukan pengawasan ketat, penggunaan obat ini harus disertai pemahaman menyeluruh, panduan klinis yang jelas serta tatalaksana yang bertanggung jawab.

Semoga petunjuk teknis ini dapat menjadi rujukan yang bermanfaat dalam meningkatkan mutu pelayanan kesehatan jiwa, memperluas wawasan klinis, serta memperkuat komitmen bersama dalam memberikan terapi yang aman, efektif dan berpusat pada pasien. Petunjuk teknis ini diharapkan memberikan kontribusi dalam layanan kinerja profesional teman sejawat, sebagai salah satu modalitas terapi yang sesuai kebutuhan serta kondisi pasien serta berbasis pada standar profesi dan rekomendasi lembaga regulator internasional.

Jakarta, Desember 2025
Ketua Umum PP PDSKJI

Agung Frijanto

DAFTAR ISI

	Halaman
Tim Penyusun	1
Kata Pengantar	2
Latar Belakang	5
Poin Kunci	5-7
Kriteria Inklusi dan Eksklusi	7-10
Persyaratan Fasilitas Layanan Kesehatan untuk Terapi Esketamine Semprot Hidung (Nasal Spray)	10
Dosis dan Cara Pemberian	10-12
Penyimpanan dan Tanggung Jawab Atas Obat	12
Pembuangan Perangkat yang Tidak / Parsial Digunakan	12
Profil Manfaat / Risiko	12
Obat - Obat Konkomitan	12
Peringatan dan Perhatian Khusus	12-13
Kontraindikasi	13
Populasi Lainnya yang Beresiko	13
Penurunan Pernafasan (*Respiratory Depression*)	13
Tatalaksana Efek Samping yang Paling Sering Terjadi	13-16
Pelaporan Efek Samping	17
Daftar Pustaka	18

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Alur Tatalaksana Pemberian Esketamine Semprot Hidung (Nasal Spray)	19-20
Lampiran 2. Panduan bagi Seleksi Pasien yang diberikan Esketamine untuk Indikasi *Treatment-Resistant Depression*	21-25
Lampiran 3. Formulir Persetujuan Pasien *(Patient Consent Form)*	26
Lampiran 4. Daftar Periksa Pemberian Esketamine	27-29
Lampiran 5. Daftar Periksa Kesiapan Untuk Pulang	30

Panduan Pemberian Esketamine Semprot Hidung (Nasal Spray)

1. Latar Belakang

1.1. Gangguan depresi mayor (*Major Depressive Disorder* MDD) merupakan salah satu penyebab utama disabilitas di dunia dan memberikan beban signifikan terhadap kualitas hidup pasien, produktivitas, serta sistem pelayanan kesehatan.[1]

1.2. Sebagian pasien tidak memberikan respons optimal terhadap terapi antidepresan konvensional, meskipun telah menjalani pengobatan dengan beberapa macam antidepresan pada durasi dan dosis yang adekuat. Kondisi ini dikenal sebagai depresi resisten terhadap obat (*treatment-resistant depression TRD)*.[2]

1.3. Esketamine semprot hidung (nasal spray) merupakan antagonis reseptor NMDA yang bekerja melalui modulasi glutamat, memberikan mekanisme kerja yang berbeda dibandingkan antidepresan konvensional. Terapi ini telah terbukti secara klinis memberikan perbaikan gejala yang cepat dan efektif pada pasien dengan TRD, khususnya ketika digunakan bersama antidepresan oral.[3]

1.4. Namun, penggunaan esketamine juga membutuhkan pengawasan ketat, mengingat potensi efek samping seperti peningkatan tekanan darah, disosiasi, serta sedasi.[4]

1.5. Berdasarkan karakteristik obat, mekanisme kerja, serta profil keamanannya, diperlukan suatu petunjuk teknis untuk terapi esketamine semprot hidung (nasal spray) yang komprehensif dan terstandarisasi. Panduan ini bertujuan untuk:

- Memastikan pemilihan pasien yang tepat melalui kriteria inklusi dan eksklusi yang jelas.
- Menjamin keamanan penggunaan melalui monitoring sebelum, saat, dan setelah pemberian obat.
- Mengatur tatalaksana dosis, frekuensi, dan durasi terapi sesuai rekomendasi klinis terkini.
- Menyediakan pedoman manajemen efek samping dan penanganan kondisi khusus.
- Memberikan standar operasional yang seragam bagi dokter, perawat, dan tenaga kesehatan lain yang terlibat dalam pemberian terapi esketamine semprot hidung (nasal spray)

2. Poin Kunci

2.1. Esketamine semprot hidung (nasal spray) adalah antidepresan untuk dua indikasi yaitu:[4]

2.1.1. Dalam kombinasi dengan obat SSRI atau SNRI, diindikasikan untuk dewasa dengan Gangguan Depresi Mayor resisten-terhadap-terapi (*Treatment-Resistant Depression*) yang tidak berespon terhadap minimal dua terapi antidepresan berbeda pada episode depresi sedang-hingga-berat yang dialami saat ini.

2.1.2. Dalam kombinasi dengan antidepresan oral, untuk penurunan cepat gejala depresi pada dewasa dengan Gangguan Depresi Mayor yang memiliki ide/pemikiran atau perilaku bunuh diri.

2.2. Di Indonesia, indikasi sesuai izin edar BPOM No. DKI2106500856A1 adalah: Esketamine, dalam kombinasi dengan Inhibitor Reuptake Serotonin Selektif (SSRI) atau Inhibitor

Reuptake Serotonin-Norepinefrin (SNRI), diindikasikan untuk orang dewasa dengan Gangguan Depresi Mayor yang resisten terhadap pengobatan, yang belum merespons setidaknya dua pengobatan berbeda dengan antidepresan dalam episode depresi sedang hingga berat saat ini.

Esketamine diindikasikan, bersamaan dengan terapi antidepresan oral, untuk pengurangan gejala depresi secara cepat pada pasien dewasa dengan Gangguan Depresi Mayor yang memiliki ide atau perilaku bunuh diri akut.

Keefektifan Esketamine dalam mencegah bunuh diri atau dalam mengurangi ide atau perilaku bunuh diri belum terbukti. Penggunaan Esketamine tidak menghalangi kebutuhan rawat inap jika secara klinis diperlukan, bahkan jika pasien mengalami perbaikan setelah dosis awal Esketamine.

2.3. Esketamine semprot hidung *(nasal spray)* telah menunjukkan dapat cepat mengurangi gejala depresi, yang dipertahankan selama jangka waktu 1 tahun.[5]

2.4. Penggunaan esketamine semprot hidung (nasal spray) tidak menyingkirkan kebutuhan akan rawat inap jika pasien membutuhkannya sesuai penilaian klinis, bahkan jika pasien mengalami perbaikan setelah dosis awal esketamine semprot hidung (nasal spray)

2.5. Esketamine adalah *S-enantiomer* dari *racemic* ketamine. Ini berupa antagonis non-selektif dan non-kompetitif dari reseptor *N-methyl-D-aspartate (NMDA)*, suatu reseptor glutamate ionotropik. Esketamine memiliki sekitar empat-kali lebih tinggi afinitas (keterikatan) pada reseptor NMDA dibandingkan dengan arketamine (R-ketamine, *R-enantiomer* dari ketamine)

2.6. Melalui antagonisme reseptor NMDA, esketamine menghasilkan peningkatan sementara pada pelepasan glutamate yang menyebabkan peningkatan stimulasi reseptor α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPAR) dan berikutnya meningkatkan signalling neurotropik, yang dapat berkontribusi pada pengembalian fungsi sinaps di regio-regio otak yang terlibat dalam regulasi mood dan perilaku emosional.

2.7. Perbaikan neurotransmisi dopaminergik di regio-regio otak yang terlibat dalam motivasi dan reward, serta penurunan stimulasi regio-regio otak yang terlibat dalam anhedonia, dapat berkontribusi pada respons yang cepat.

2.8. Esketamine semprot hidung (nasal spray) berisi 28 mg esketamine hidroklorida per perangkat. Perangkat ini bersifat sekali pakai dan menghasilkan 2 semprotan (satu semprotan untuk setiap lubang hidung).

2.9. Untuk mencegah berkurang/hilangnya kandungan obat, jangan melakukan priming pada perangkat sebelum digunakan. Perangkat dimaksudkan untuk disemprotkan oleh pasien secara mandiri di bawah supervisi tenaga medis, menggunakan 1 hingga 3 perangkat dengan interval 5-menit di antara penggunaan setiap perangkat.

2.10. Esketamine semprot hidung (nasal spray) diberikan dalam bentuk perangkat semprotan hidung dengan pemakaian tunggal (single-use) dalam *sealed blister.*

Esketamine semprot hidung (nasal spray) dapat diberikan di rumah sakit dan klinik utama dengan pengawasan Dokter Penanggung Jawab dalam hal ini adalah Psikiater yang sudah mendapatkan pelatihan dari organisasi profesi yaitu Perhimpunan Dokter Spesialis Kedokteran Jiwa Indonesia (PDSKJI). Distribusi obat dibatasi hanya di rumah sakit dan klinik utama yang memiliki pelayanan medik spesialistik kesehatan jiwa serta penggunaan obat hanya dilakukan di rumah sakit dan klinik utama yang memiliki pelayanan medik spesialis kesehatan jiwa, di bawah pengawasan langsung tenaga medis atau tenaga kesehatan (tenaga keperawatan dan tenaga kefarmasian) yang keduanya telah memiliki kompetensi

dalam penggunaan obat yang dibuktikan dengan sertifikat kompetensi dari perhimpunan dokter spesialis kedokteran jiwa di Indonesia (surat persetujuan izin edar BPOM nomor T-RG.01.03.32.322.12.25.40910/NE tanggal 6 Desember 2025)

2.11. Administrasi esketamine semprot hidung (nasal spray) sendiri oleh pasien secara mandiri, dengan observasi dan dibawah pengawasan oleh Psikiater yang merawat.

2.12. Pemantauan pra-administrasi / pemberian esketamine semprot hidung (nasal spray)

- Diskusikan kemungkinan efek samping dengan pasien, informasikan mereka bahwa biasanya gejala-gejala tersebut membaik secara relatif cepat.
- Ukur tekanan darah pasien dan pastikan dalam rentang nilai aman untuk esketamine semprot hidung (nasal spray)
  - <140/90 mmHg pada pasien usia <65 tahun
  - <150/90 mmHg pada pasien usia ≥65 tahun.
  - Jika tekanan darah pasien tinggi, berikan waktu istirahat dan ukur kembali.
- Konfirmasikan kembali ke pasien bahwa:
  - Tidak makan 2 jam sebelum tindakan
  - Tidak menggunakan kortikosteroid atau dekongestan hidung dalam 1 jam sebelumnya
  - Tidak minum apapun dalam waktu 30 menit sebelumnya
  - Telah mempertimbangkan manfaat dan risiko individual sebelum memutuskan memulai terapi esketamine

2.13. Pemantauan pasca-administrasi / pemberian esketamine semprot hidung (nasal spray)

- Ukur tekanan darah pasien di sekitar 40 menit setelah pemberian esketamine semprot hidung (nasal spray) dosis penuh (setelah pemberian semprotan nasal terakhir) dan setelahnya sesuai dengan kebutuhan klinis
- Jika tekanan darah meningkat, teruskan untuk mengukurnya secara regular hingga turun kembali ke nilai yang dapat diterima selama masa observasi. Jika dibutuhkan, diskusikan dengan praktisi medis yang berpengalaman dalam manajemen hipertensi untuk mempertimbangkan kebutuhan obat antihipertensi kerja cepat dengan pengawasan berkelanjutan.
- Monitor pasien secara ketat untuk tanda disosiasi, sedasi, dan depresi pernapasan, dan efek samping lainnya. Kebanyakan efek samping pada uji klinis bersifat transien dan teratasi dalam 1,5 jam pasca pemberian.
- Pasien dengan kondisi kardiovaskuler ataupun pulmonal yang signifikan secara klinis atau tidak stabil harus dimonitor secara ketat dan pastikan ada peralatan resusitasi jantung paru yang memadai.
- Efek samping yang paling sering diobservasi pada pasien dengan *treatment-resistant depression* yang diterapi esketamine semprot hidung (nasal spray) adalah pusing (31%), disosiasi (27%), mual (27%), sakit kepala (23%), somnolens (18%), vertigo (18%), dysgeusia/gangguan indera pengecapan (18%), hipoestesia (11%), dan muntah (10%), dan peningkatan tekanan darah (10%).
- Pasien lansia (>65 tahun) sebaiknya dimonitor dengan hati-hati, karena mereka memiliki risiko lebih tinggi untuk jatuh saat mulai bergerak setelah terapi.

2.14. Kesiapan pasien untuk pulang / meninggalkan tempat terapi

- Pada suatu uji klinis fase 3, 93,2% pasien siap untuk pulang dalam 1,5 jam setelah terapi esketamine semprot hidung (nasal spray), sementara semua pasien siap pulang dalam 3

jam setelah terapi esketamine semprot hidung (nasal spray).[8]

- Karena adanya kemungkinan sedasi, disosiasi, dan peningkatan tekanan darah, pasien harus dimonitor oleh dokter penanggungjwab pasien (DPJP) hingga dinyatakan stabil secara klinis.
- Keputusan mengenai kesiapan pasien untuk pulang harus ditentukan oleh dokter yang menangani, dengan bantuan borang 'Daftar Periksa Kesiapan untuk Pulang'.

2.15. Mengendarai kendaraan atau mengoperasikan mesin membutuhkan kesadaran mental dan koordinasi motorik penuh. Instruksikan pasien untuk tidak mengemudikan kendaraan atau mengoperasikan mesin setelah terapi esketamine hari tersebut hingga keesokan harinya, setelah mendapatkan tidur nyenyak di malam harinya.

2.16. Direkomendasikan untuk mendapatkan persetujuan setelah pemberian informasi (i*nformed consent)* tertulis dari pasien atau wali resmi (yang diakui secara legal menurut Undang-undang (UU) Nomor 17 Tahun 2023 tentang Kesehatan) sebelum memulai terapi. Formulir Persetujuan Pasien *(Patient Consent Form)* yang terlampir di panduan ini dapat disesuaikan dengan format dan kebutuhan fasilitas kesehatan tempat dokter bertugas.

3. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

3.1. Kriteria Inklusi

- Pasien dewasa berusia minimal 18 tahun.
- Diagnosis Depresi Resisten Pengobatan (*Treatment Resistant Depression* / TRD) & Depresi Mayor dengan Ide Bunuh Diri yang mengemuka (*Major Depressive Disorder with Suicidal Ideation or Behavior / MDSI)* telah dipastikan oleh psikiater.
- Definisi operasional untuk TRD, menurut CANMAT 2023 yaitu:
  - Pasien memenuhi kriteria diagnostik menurut DSM atau ICD terkait *major depressive episode* yang rekuren yang disebut sebagai major depressive disorder (MDD); tanpa fitur psikotik. Pasien mengalami depresi moderat atau berat sesuai dengan penilaian klinis.
  - Pasien tidak berespon (sama sekali atau reasons inadekuat) terhadap 2 atau lebih antidepresan (dari kelas yang sama ataupun beda)- baik sebagai monoterapi, mendapatkan augmentasi atau kombinasi - selama episode depresi ini, dengan dosis dan durasi adekuat.
- Pasien stabil secara medis berdasarkan pemeriksaan fisik, tanda vital (termasuk tekanan darah dalam batas normal ≤140/90 mmHg bagi pasien <65 tahun dan ≤150/90 mmHg bagi pasien ≥65 tahun) serta elektrokardiogram (EKG) jika pemeriksaan ini dinilai perlu.
- Sebelum dosis pertama, pasien sebaiknya stabil secara medis berdasarkan uji laboratorium klinis (pemeriksaan darah lengkap, kimia darah, enzim hepar, dan *thyroid stimulating hormone* TSH).
- Pasien harus bersedia untuk mengadministrasikan obat intranasal secara mandiri dan mampu mengikuti instruksi penyemprotan instranasal yang diberikan.
- Pasien wanita yang tidak berpotensi hamil. Kriterianya adalah :
  - Pasca – menopause
  - Sudah menjalani sterilisasi secara permanen
  - Kondisi lain dimana tidak bisa hamil
- Pasien wanita berpotensi hamil. Pastikan menjalankan salah satu di bawah ini:
  - Melaksanakan program KB yang sangat efektif
  - Pasangan pria yang sudah menjalani sterilisasi (dan merupakan pasangan tunggal

bagi pasien); atau
  - *True abstinence* (jika menjadi pilihan gaya hidup pasien)
- Jika potensi hamil ini berubah setelah dimulainya terapi, pasien wanita tersebut harus memulai kontrasepsi efektif.
- Jika menjalankan metode kontrasepsi, pasien menyetujui untuk meneruskan metode kontrasepsi selama regimen terapi dan setidaknya 6 minggu setelah dosis terakhir.
- Pasien wanita yang berpotensi hamil sebaiknya menunjukkan hasil tes kehamilan yang negatif sebelum mulai dosis pertama. Catatan: dapat dipertimbangkan agar test urin dilakukan kembali secara periodik.
- Seorang pasien pria yang aktif secara seksual dengan wanita yang berpotensi hamil dan belum menjalani vasektomi harus setuju untuk menggunakan metode kontrasepsi barrier, misalnya kondom dengan spermisida atau wanita yang setuju untuk menjalani kontrasepsi efektif sebagaimana dituliskan di atas. Catatan: Jika potensi kehamilan dari wanita yang menjadi pasangan pria tersebut berubah setelah studi, wanita tersebut harus memulai kontrasepsi yang efektif sebagaimana dijelaskan di atas.
- Pasien harus menyetujui dan menandatangani dokumen-dokumen yang menjadi persyaratan dari rumah sakit.

3.2. Kriteria Eksklusi

- Riwayat non-respons terhadap esketamine maupun ketamine sebelumnya.
- Pasien saat ini atau sebelumnya terdiagnosis gangguan psikosis atau MDD dengan psikosis, bipolar atau sejenisnya, atau disabilitas intelektual (berdasarkan DSM-5).
- Pasien memiliki riwayat penyalahgunaan zat atau alkohol yang sedang hingga berat berdasarkan DSM-5, kecuali nikotin atau kafein, dalam 6 bulan sebelum dimulainya dosis pertama.
  - Pasien menunjukkan hasil test positif sebelum menerima dosis pertama (dalam 6 bulan) terkait penyalahgunaan obat (termasuk barbiturate, metadon, opiate, kokain, phencyclidine, dan amphetamine/methamphetamine) atau hasil positif pada kunjungan kebeberapapun setelah itu. Penggunaan cannabinoids sebelum dosis pertama bukan merupakan kriteria ekslusi jika pasien tidak memenuhi kriteria penyalahgunaan obat.
  - Penggunaan amphetamine yang diresepkan bukan merupakan kriteria eksklusi.
- Pasien selama hidupnya memiliki riwayat penyalahgunaan ketamine, phencyclidine (PCP), lysergic acid diethylamide (LSD), atau halusinogen 3, 4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA).
- Pasien dengan kejang aktif. Pasien dengan dalah kejang diperbolehkan selama kejang nya terkendali, dan tidak mengalami kejang dalam 6 bulan sebelum mulai terapi.
- Pasien dengan kondisi kardiovaskuler-pulmoner yang signifikan / tidak stabil, misalnya:
  a. Insufisiensi pulmonal signifikan, termasuk PPOK;
  b. Apnea tidur (*sleep apnea)* dengan obesitas morbid (IMT ≥35);
  c. Riwayat (dalam 6 minggu) kejadian kardiovaskuler, termasuk infark miokard. Pasien dengan dalah infark miokard harus dalam keadaan klinis stabil dan tidak mengalami nyeri dada sebelum dosis pertama.
  d. Riwayat (dalam 6 bulan) stroke iskemik atau serangan iskemik transien *(transient ischemic attack)*.
  e. Pasien dengan bradi- atau taki-aritmia yang tidak terkendali

f. Penyakit katup jantung yang signifikan secara hemodinamik, misalnya regurgitasi mitral, stenosis aorta.
g. Gagal jantung kelas III-IV (berdasarkan *New York Heart Association* NYHA) karena etiologi apapun.

- Pasien yang jika mengalami peningkatan tekanan darah atau tekanan intrakranial akan mendapatkan risiko serius.
  a. Pasien dengan penyakit aneurisma vaskuler (termasuk pembuluh intrakranial, torakal, aorta abdominal, arteri perifer).
  b. Pasien dengan riwayat perdarahan intraserebral.
- Pasien memiliki riwayat hipertensi tidak terkendali meskipun sudah diet, olahraga, atau menjalani terapi antihipertensi; atau riwayat krisis hipertensi. Hipertensi didefinisikan sebagai tekanan darah >140/90 mmHg (>150/90mmHg pada pasien ≥ 65 tahun) sebelum dosis pertama; yang terus berada di atas rentang ini meskipun setelah pengukuran berulang.
  Catatan: Pertimbangkan tunda pemberian obat jika hipertensi, serta evaluasi kembali tatalaksana hipertensi.
- Jika EKG diperiksa dan jika ditemukan abnormalitas EKG signifikan sebelum dimulainya dosis pertama, dengan definisi yakni:
  a. Fitur dari iskemia baru;
  b. Pasien dengan bradi- atau takiaritmia tidak terkendali yang dapat menyebabkan instabilitas hemodinamik
- Pasien memiliki riwayat, atau mengalami gejala & tanda yang dicurigai ke arah sirosis hepar (misalnya varises esofageal, ascites, dan peningkatan waktu prothrombin) ATAU nilai ALT (SGPT) atau AST (SGOT) >3 kali nilai batas atas atau kadar bilirubin total >1.5 kali dari nilai batas atas sebelum menerima dosis pertama.
- Pasien memiliki kondisi anatomis atau medis yang dapat menghambat absorpsi obat intranasal (misalnya abnormalitas struktural atau fungsional pada hidung dan saluran penapasan atas; septum nasal abnormal/deviasi signifikan, obstruksi atau lesi mukosa pada lubang atau saluran hidung).
- Riwayat alergi, hipersensitivitas, intoleransi, atau kontraindikasi terhadap esketamine/ketamine dan/atau eksipiennya.
- Pasien adalah wanita yang sedang hamil, menyusui, dan atau berencana hamil dalam waktu dekat selama periode menerima obat ini.
- Pasien memiliki kondisi atau situasi apapun dimana, menurut penilaian psikiater, penerimaan obat ini tidak akan memberikan manfaat terbaik bagi pasien atau yang dapat mencegah / membatasi kemampuan untuk memastikan keamanan pasien selama menerima obat.

4. Persyaratan Fasilitas Layanan Kesehatan untuk Terapi Esketamine Semprot hidung (nasal spray)

Distribusi obat dibatasi hanya di rumah sakit dan klinik utama yang memiliki pelayanan medik spesialistik kesehatan jiwa serta penggunaan obat hanya dilakukan di rumah sakit dan klinik utama yang memiliki pelayanan medik spesialis kesehatan jiwa, di bawah pengawasan langsung tenaga medis atau tenaga kesehatan (tenaga keperawatan dan tenaga kefarmasian) yang keduanya telah memiliki kompetensi dalam penggunaan obat yang dibuktikan dengan sertifikat kompetensi dari perhimpunan dokter spesialis kedokteran jiwa di Indonesia (surat persetujuan izin edar BPOM nomor T-RG.01.03.32.322.12.25.40910/NE tanggal 6 Desember 2025)

Alat/bahan yang dibutuhkan:

- Sfigmomanometer
- Kursi/tempat tidur yang dapat diatur kemiringannya hingga 45 derajat
- Tisu
- Ruangan yang tenang dan nyaman

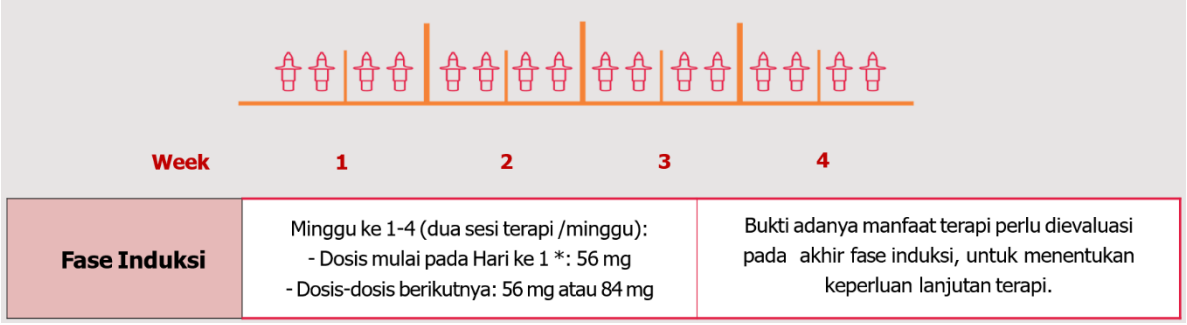
5. Dosis dan Cara Pemberian[4]

- Jika pasien bersin segera setelah penyemprotan esketamine semprot hidung (nasal spray), jangan diberikan dosis ulang.
- Pasien yang membutuhkan kortikosteroid nasal atau dekongestan nasal pada hari penerimaan esketamine semprot hidung (nasal spray) sebaiknya disarankan untuk tidak menerima obat-obat nasal ini dalam 1 jam sebelum pemberian esketamine semprot hidung (nasal spray)
- Penyesuaian dosis seharusnya dibuat berdasarkan efikasi dan keamanan pada dosis sebelumnya.
- Pasien sebaiknya tidak diberikan esketamine pada dua hari berturut-turut (*consecutive days).*
- Dosis diturunkan bila ada masalah tolerabilitas.
- Perubahan kenaikan dosis sebaiknya dengan interval 28 mg.
- Selama dan setelah pemberian Esketamine pada setiap sesi, tenaga medis harus observasi pasien hingga pasien dinilai siap untuk pulang berdasarkan penilaian klinis.
- Sebelum diberikan Esketamine, instruksikan pasien untuk tidak melakukan aktivitas yang potensial berbahaya, misalnya menyetir kendaraan atau mengoperasikan mesin hingga hari berikutnya setelah mendapatkan tidur nyenyak.
- Dokter perlu memastikan bahwa pasien memiliki transportasi pulang setelah terapi.
- Tekanan darah harus dinilai sebelum pemberian Esketamine. Setelah pemberiannya, tekanan darah harus dinilai kembali sekitar 40 menit dan pada waktu-waktu setelah itu sesuai dengan penilaian klinis.
- Jika pasien melewatkan sesi terapi selama 4 minggu pertama, lanjutkan dengan jadwal dosis yang sudah ditentukan saat ini.

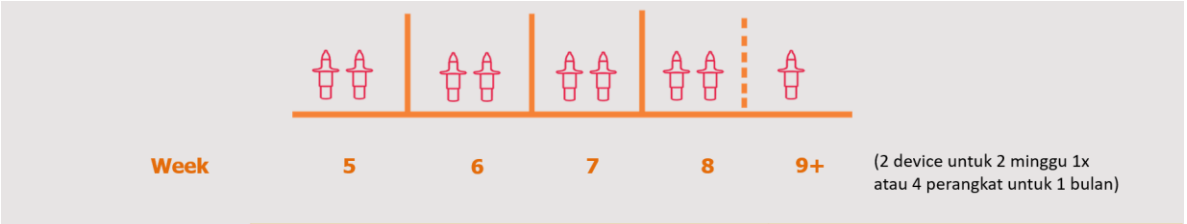
5.1. Indikasi TRD

- Bagi pasien usia ≥65 tahun dan merupakan garis keturunan atau leluhur dari Jepang, dosis awal Hari ke 1 adalah 28 mg.
- Untuk TRD: Setelah gejala-gejala depresi membaik, direkomendasikan terapi diteruskan selama minimal 6 bulan.

- Pada pasien yang melewatkan satu atau lebih sesi selama fase rumatan dan mengalami perburukan gejala depresi, lakukan penilaian klinis, dan dapat mempertimbangkan untuk memulai kembali terapi atau menyesuaikan dosis.

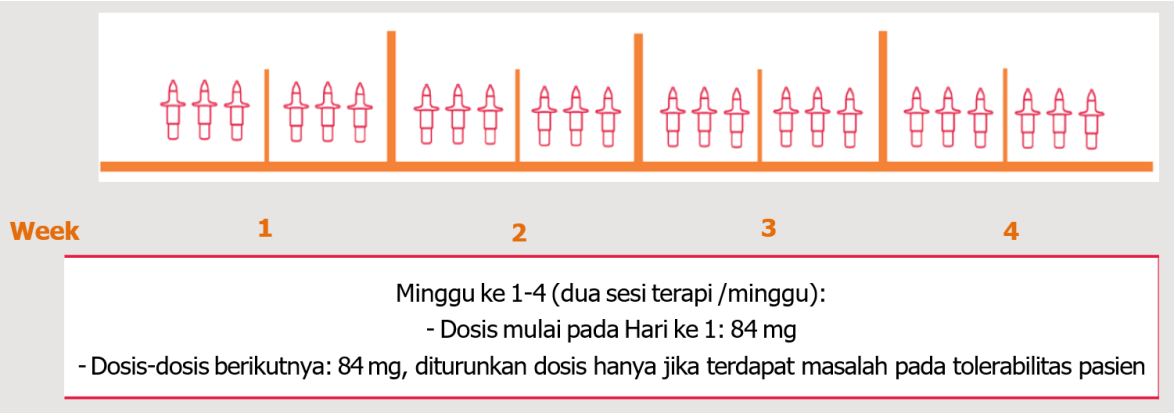


Week	1	2	3	4
Fase Induksi	Minggu ke 1-4 (dua sesi terapi /minggu): - Dosis mulai pada Hari ke 1 *: 56 mg - Dosis-dosis berikutnya: 56 mg atau 84 mg			Bukti adanya manfaat terapi perlu dievaluasi pada akhir fase induksi, untuk menentukan keperluan lanjutan terapi.



Week	5	6	7	8	9+ (2 device untuk 2 minggu 1x atau 4 perangkat untuk 1 bulan)
Fase Rumatan (Maintenance)	Minggu ke 5-8: - 56 mg atau 84 mg sekali seminggu Mulai dari Minggu ke 9: - 56 mg atau 84 mg setiap 2 minggu atau sekali seminggu **				Secara periodik nilai kembali kebutuhan lanjutan terapi.

5.2. Indikasi MDSI[4]



- Untuk MDSI: belum ada rekomendasi untuk terapi setelah 1 bulan

6. Penyimpanan dan Tanggung Jawab Atas Obat

- Dokter dan/atau staff harus memastikan bahwa rumah sakit/klinik memiliki fasilitas yang sesuai untuk menerima dan menyimpan Esketamine. Esketamine dapat diberikan dalam setting rawat jalan maupun inap. Pasien akan menggunakan Esketamine secara mandiri di bawah supervisi tenaga medis professional.
- *Reverse Distribution*/penghancuran obat di tempat (onsite). Ketika apotek atau pihak ketiga resmi memiliki otorisasi untuk menghancurkan Esketamine, pelaksanaan penghancuran obat harus terdokumentasi, dan bukti/sertifikat penghancuran harus diberikan kepada PT Johnson And Johnson Indonesia Two.

7. **Pembuangan Perangkat yang Tidak/Parsial Digunakan**

- Perangkat Esketamine yang sudah habis digunakan harus dibuang mengikuti proses lokal untuk limbah medis.
- Perangkat Esketamine yang tidak digunakan atau digunakan secara parsial harus dihancurkan mengikuti persyaratan lokal dan prosedur yang sudah disetujui.

8. **Profil Manfaat / Risiko**

Esketamine *Semprot hidung (nasal spray)* telah melewati perkembangan uji klinik dan non-klinik yang ekstensif. Data dari binatang maupun manusia secara kuat mendukung peran kritis dari antagonisme reseptor glutamate dan bantuannya pada plastisitas serta konektivitas sinaps. Secara singkat, hasil efikasi dari keamanan dari uji klinis Fase 1, Fase 2, dan Fase 3 mendukung profil manfaat-risiko yang baik dari Esketamine bagi pasien dewasa yang menderita *treatment-resistant depression.*

Efek samping yang paling sering diobservasi pada pasien yang diterapi dengan Esketamine (insidensi >10% dan lebih dari antidepresan oral + plasebo) adalah disosiasi, pusing, mual, sedasi, sakit kepala, vertigo, *dysgeusia*, hipoestesia, peningkatan tekanan darah, ansietas, dan muntah.

9. Obat – Obat Konkomitan

- Esketamine Semprot hidung (nasal spray) perlu diberikan secara kombinasi dengan SSRI atau SNRI.
- Penggunaan esketamine bersamaan dengan depresan sistem saraf pusat (misalnya benzodiazepine, opioid, alkohol) dapat meningkatkan sedasi, sehingga perlu dimonitor dengan seksama.

- Tekanan darah perlu dimonitor dengan ketat jika esketamine diberikan bersamaan dengan psikostimulan (misalnya amphetamine, methylphenidate, modafinil, armodafinil) atau obat-obat lainnya yang dapat meningkatkan tekanan darah (misalnya derivate xanthine, ergometrine, hormone tiroid, vasopressin, atau MAOIs seperti tranylcypromine, selegiline, dan phenelzine).

10. Peringatan dan Perhatian Khusus

Larangan dan Restriksi

Calon pasien harus bersedia dan menerima untuk mematuhi beberapa hal berikut ini:

- Lihat Kriteria Inklusi dan Eksklusi untuk informasi terkait persyaratan kontrasepsi.
- Hasil uji obat yang positif terkait penggunaan barbiturate, methadone, opiate, kokain, phencyclidine, amphetamine/ methamphetamine phencyclidine (PCP), atau 3, 4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA), selama kunjungan keberapapun pertimbangkan untuk diskualifikasi pasien.
- Pasien harus tidak konsumsi alkohol dalam 24 jam sebelum dan setelah setiap sesi terapi. Jika pasien terlihat intoksikasi/mabuk, terapi tidak boleh diberikan.
- Pada setiap sesi pemberian obat, semua pasien harus tetap berada di fasilitan layanan kesehatan hingga pemantauan efek samping dilakukan dan pasien dinyatakan siap untuk pulang. Dokter yang memberikan terapi mungkin ingin menggunakan daftar periksa ini untuk menilai dan mendokumentasikan kesiapan pasien untuk pulang.
- Sebelum pemberian esketamine, pasien perlu diinstruksikan untuk tidak melakukan aktivitas yang berpotensi berbahaya dan membutuhkan kesiagaan mental serta koordinasi motorik penuh, misalnya menyetir kendaraan atau mengoperasikan mesin, hingga hari berikutnya setelah pasien mendapatkan tidur nyenyak.
- Karena beberapa pasien mengalami mual dan muntah setelah pemberian Esketamine Semprot hidung (nasal spray), pasien perlu disarankan untuk tidak makan setidaknya 2 jam sebelum terapi maupun minum setidaknya 30 menit sebelum terapi.

11. Kontra Indikasi

Calon pasien harus bersedia dan menerima untuk mematuhi beberapa hal berikut ini:

- Pasien yang jika mengalami peningkatan tekanan darah atau tekanan intrakranial akan mendapatkan risiko serius.
  - Pasien dengan penyakit aneurisma vaskuler (termasuk pembuluh-pembuluh intrakranial, torakal, aorta abdominal, atau arteri perifer).
  - Pasien dengan riwayat perdarahan intraserebral
- Hipersensitivitas terhadap esketamine, ketamine, atau eksipien apapun.

12. Populasi Lainnya yang Berisiko

Esketamine harus digunakan secara hati-hati pada pasien dengan kondisi berikut ini. Pasien-pasien ini harus dinilai secara hati-hati dan terapi dimulai hanya jika manfaat melebihi risiko:

- Hipertiroidisme yang belum diterapi dengan adekuat;
- Riwayat trauma kepala, ensefalopati hipertensif, terapi intratekal dengan *ventricular shunts*, atau kondisi lainnya yang berhubungan dengan peningkatan tekanan intrakranial.

13. Depresi Pernafasan *(Respiratory Depression)*

Depresi pernafasan (*respiratory depression*) dapat terjadi pada dosis tinggi saat mendapatkan injeksi intravena esketamine ataupun ketamine saat digunakan untuk anestesi. Tidak ada kasus depresi

pernafasan yang diobservasi pada uji klinis dengan esketamine; telah dilaporkan kasus-kasus sedasi berat yang jarang terjadi. Penggunaan esketamine bersamaan dengan depresan sistem saraf pusat dapat meningkatkan risiko sedasi. Pemantauan ketat dibutuhkan saat ditemukan sedasi & depresi pernafasan.

14. Tatalaksana Efek Samping yang Paling Sering Terjadi

Risiko yang telah teridentifikasi dapat terjadi setelah pemberian esketamine semprot hidung (nasal spray):

a. Gangguan kondisi disosiatif dan persepsi transien (disosiasi)

- Apa itu gangguan disosiatif?
  Disosiasi adalah kondisi non-psikotik, dimana terdapat rentang pengalaman yang positif ataupun negatif. Gejala-gejala nya meliput distorsi waktu dan ruang secara transien; perubahan persepsi akan apa yang pasien rasakan, lihat, atau dengar; atau perasaan subjektif akan terpisahnya diri pasien dari lingkungannya atau badan nya sendiri.
- Pada uji fase 3, 27% pasien mengalami disosiasi, ~~and~~ dam pada studi jangka panjang sekitar <1% pasien mengalami disosiasi sangat berat yang mengakibatkan penghentian terapi esketamine semprot hidung (nasal spray)
- Pasien yang berisiko :
  - Gangguan Stres Pasca Trauma (*Post-traumatic stress disorder* PTSD)
  - Peristiwa traumatis atau kekerasan saat masa kecil
  - Gangguan makan (*eating disorders)*
  - Penyalahgunaan zat (termasuk alkohol)
  - Alexithymia, ansietas dan berbagai gangguan *mood*
  - Riwayat keinginan / upaya tindakan bunuh diri.
- Mengatasi Risiko Disosiasi:

  Pra-pemberian :
  - Pastikan pasien mengetahui bahwa mereka mungkin akan mengalami disosiasi namun informasikan bahwa biasanya reda relatif cepat dan dapat menjadi pengalaman positif maupun negatif.
  - Ciptakan lingkungan yang aman, nyaman, dan tenang; hindari pencahayaan terlalu terang atau terlalu banyak stimulus yang bersamaan.
  - Sarankan pasien agar fokus pada pikiran-pikiran yang menyenangkan atau mendengarkan musik selama sesi.

  Pasca-Pemberian
  - Tawarkan bantuan dan asistensi pada pasien jika mereka menyatakan kekhawatiran selama mengalami disosiasi.
  - Meskipun kebanyakan kasus disosiasi pada uji klinis esketamine semprot hidung (nasal spray) tidak membutuhkan intevensi farmakologi, meresepkan benzodiazepin, berdasarkan penilaian klinis, dapat membantu pasien yang mengalami ansietas tinggi.
  - Pada kejadian disosiasi visual, sarankan pasien tidak menutup mata mereka.
  - Informasikan bahwa gejala-gejala tersebut seharusnya reda dalam waktu relatif cepat.

b. Gangguan Pada Kesadaran (Sedasi)

- Apa bukti gangguan kesadaran pada esketamine?
  Frase ‘gangguan kesadaran’ meliputi berbagai gejala yang dilaporkan dari sedasi, perubahan status kesadaran, fluktuasi kesadaran, penurunan kesadaran dan hilangnya kesadaran,

hingga letargi, somnolens, sopor, dan stupor.

- Sedasi dinilai secara detail selama uji klinis esketamine semprot hidung (nasal spray) menggunakan skala *Modified Observer's Assessment of Alertness and Sedation* (MOAA/S).
- Pada uji klinis, 27% pasien mengalami 'gangguan kesadaran'. Mayoritas ringan atau moderat, hanya <4% yang berat.
- <1% pasien berhenti dari uji klinis Fase 3 akibat kejadian 'gangguan kesadaran' yang dinilai terlalu berat.'
- Sedasi biasanya mulai dalam waktu dekat setelah pemberian dan memuncak pada 30-45 menit setelah pemberian esketamine semprot hidung (nasal spray)
- Sedasi biasanya berakhir dalam 1,5 jam pasca pemberian.
- Semua kasus sedasi mereda secara spontan; tidak diobservasi depresi napas, dan parameter hemodinamik tetap dalam rentang normal.
- Mengatasi Risiko Sedasi:

  Pra-pemberian
  - Pertimbangkan obat-obatan lainnya yang sedang diterima pasien (*comedications*) dan nilai manfaat serta risiko pada pasien sebelum memulai terapi esketamine semprot hidung (nasal spray)
  - Pastikan monitor secara ketat jika ada *comedication* yang dapat meningkatkan risiko sedasi.
  - Sampaikan pada pasien bahwa mereka dapat mengalami sedasi namun informasikan bahwa gejalanya biasanya reda secara relatif cepat.
  - Ciptakan lingkungan yang aman dan nyaman

  Pasca-pemberian
  - Kemungkinan sedasi perlu dievaluasi secara regular dengan menilai respons pasien terhadap stimulus.
  - Jika terjadi kehilangan kesadaran, monitor secara ketat keberadaan depresi pernapasan dan perubahan parameter hemodinamik.
  - Jika pasien tidak berespons terhadap panggilan, goncangan (*shaking),* maupun stimulus nyeri: nilai pernapasan, dan lakukan ACLS /CPR berdasarkan kondisi.

c. Peningkatan Tekanan Darah

Kontraindikasi

Esketamine semprot hidung (nasal spray) di kontraindikasikan pada pasien dimana jika terjadi peningkatan tekanan darah ataupun tekanan intracranial akan menimbulkan risiko serius, termasuk:

- Pasien dengan penyakit aneurisma vaskular (termasuk intrakranial, aorta torakal atau abdominal, ataupun arteri perifer)
- Pasien dengan riwayat perdarahan intraserebral
- Pasien yang baru mengalami (dalam 6 minggu terakhir) kejadian kardiovaskular, termasuk infark miokard**.**

Apa bukti peningkatan tekanan darah pada esketamine semprot hidung (nasal spray)?

- Insidensi peningkatan tekanan darah sistolik ≥180 mmHg adalah 3% dan peningkatan diastolik ≥110 mmHg adalah 4% pada pasien yang menerima esketamine semprot hidung ((nasal spray)) dengan antidepresan oral
- Frekuensi peningkatan tekanan darah yang abnormal (peningkatan sistolik >40 mmHg;

diastolik >25 mmHg) lebih tinggi pada pasien lansia (usia >65 tahun) dibandingkan dengan pasien lebih muda.
- Kurang dari 1% pasien pada studi jangka panjang berhenti dari terapi esketamine semprot hidung (nasal spray) akibat peningkatan tekanan darah

Pasien yang berisiko:
- Berbagai kondisi kardio-pulmonal; misalnya insufisiensi pulmonal signifikan, bradi-/taki-aritimia, dsb.
- Penggunaan bersamaan dengan *psychostimulants* (misalnya amfetamin, methylphenidate, modafinil, armodafinil) atau obat-obat lain yang dapat meningkatkan tekanan darah (misalnya derivat xanthine, ergometrine, hormon tiroid, vasopressin atau *monoamine oxidase inhibitor* seperti tranylcypromine, selegiline, phenelzine).

Mengatasi Risiko Peningkatan Tekanan Darah
Pra-pemberian
- Tekanan darah harus diukur di awal.
- Jika tekanan darah pasien lebih tinggi dari normal, mohon re-konfirmasi tekanan darah tersebut.
- Jika tekanan darah masih lebih tinggi dari normal, pertimbangkan intervensi gaya hidup atau farmakologis untuk menurunkan tekanan darah sebelum memulai terapi esketamine.
- Pertimbangkan komedikasi pasien serta lakukan penilaian manfaat dan risiko individual pasien sebelum memutuskan untuk menunda terapi esketamine.

Pasca-pemberian
- Tekanan darah perlu diukur pada waktu sekitar 40 menit pasca-pemberian.
- Jika terjadi peningkatan:
  - Tekanan darah harus diukur kembali (setidaknya sebelum pulang) untuk memastikan bahwa kembali ke nilai stabil dan dapat diterima.
  - Jika dibutuhkan, diskusikan dengan spesialis untuk mempertimbangkan kebutuhan obat antihipertensi kerja-cepat dengan pengawasan berkelanjutan.
  - Jika tekanan darah pasien tetap tinggi, cari bantuan dari praktisi medis yang berpengalaman dalam manajemen hipertensi.

d. Penyalahgunaan Obat

Apakah ada bukti penyalahgunaan obat pada esketamine semprot hidung (nasal spray) ?
- Tidak ada laporan mengenai perilaku *drug-seeking behaviour* (misalnya permohonan untuk perubahan dosis dan/atau pengalihan pemakaian) selama uji klinis Fase 3.
- Tidak ada laporan mengenai pasien yang menginginkan peningkatan dosis atau frekuensi terapi (indikator awal perilaku mencari obat) pada uji klinis.
- Berdasarkan hasil dari *Physician Withdrawal Checklist 20-item* (PWC-20), tidak ada bukti dari uji klinis yang menunjukkan sindrom *withdrawal* setelah penghentian terapi dengan esketamine semprot hidung (nasal spray)

Pasien yang berisiko:

Individu dengan riwayat penyalahgunaan atau ketergantungan obat bisa memiliki risiko lebih tinggi untuk menyalahgunakan esketamine semprot hidung (nasal spray)

Cara Meminimalkan Risiko Penyalahgunaan Obat dari Esketamine semprot hidung (nasal spray)

- Potensi untuk penyalahgunaan dan pengalihan pemakaian esketamine semprot hidung (nasal spray) diminimalkan karena pemberian dilakukan di bawah supervisi dokter ahli
- Penggunaan tunggal dari perangkat semprotan nasal mengandung residu/sisa obat yang minimal setelah digunakan dan harus dibuang secara hati-hati mengikuti regulasi setempat.
- Esketamine semprot hidung (nasal spray) diberikan dengan dosis rendah dan tidak sering (28-84 mg paling sering dua kali seminggu, yang perlahan diturunkan menjadi sekali setiap 2 minggu). Berbeda dengan ini, penggunaan ketamine di luar peresepan dapat berupa 10-250 mg di antara pengguna rekreasional, hingga 4000 mg di antara para penyalahguna berat.
- Pada uji klinis jangka panjang, 38% dari pasien yang menerima esketamine semprot hidung (nasal spray) menurunkan dosis nya dari mingguan hingga sekali tiap 2 minggu; berdasarkan skor depresi, beberapa pasien (24%) tetap pada dosis mingguan, sementara pasien lainnya (38%) membutuhkan frekuensi yang bervariasi

15 Pelaporan Efek Samping

- Semua data terkait keamanan (termasuk efek samping dan kehamilan dan situasi khusus lainnya) yang diketahui harus dilaporkan kepada perwakilan PT Johnson And Johnson Indonesia Two.
- Email untuk melaporkan kejadian tidak diinginkan dan situasi khusus dalah: drugsafety@jacid.jnj.com
- Pusat Farmakovigilans
  Direktorat Pengawasan Keamanan, Mutu dan Ekspor Impor Obat Narkotika, Psikotropika, Prekursor, dan Zat Adiktif Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia
  - Alamat: Jl. Percetakan Negara No. 23, Jakarta Pusat, 10560
  - Email: pv-center@pom.go.id
  - Nomor Telepon: 021- 4244691 Ext. 1079
  - Website: https://e-meso.pom.go.id/
  - Atau melalui e-MESO Mobile

DAFTAR PUSTAKA

1. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2021 (GBD 2021) results. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2022.
2. Rush AJ, et al. Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D): rationale and design. Controlled Clinical Trials 2004;25(1):119-142.
3. Daly EJ, et al. Efficacy and safety of intranasal esketamine adjunctive to oral antidepressant therapy in treatment-resistant depression: a randomized controlled trial. JAMA Psychiatry 2018;75(2):139-148.
4. Spravato Product Information 2025.
5. Daly EJ, et al. Efficacy of esketamine nasal spray plus oral antidepressant treatment for relapse prevention in patients with treatment-resistant depression: a randomized clinical trial. JAMA Psychiatry 2019;76(9):893-903.
6. Duman RS. Ketamine and rapid-acting antidepressants: a new era in the battle against depression and suicide. F1000Res 2018;7:F1000 Faculty Rev-659.
7. Molero P, et al. Antidepressant efficacy and tolerability of ketamine and esketamine: a critical review. CNS Drugs 2018;32(5):411-420.
8. Popova V, et al. Efficacy and safety of flexibly dosed esketamine semprot hidung ((nasal spray)) combined with a newly initiated oral antidepressant in treatment-resistant depression: a randomized double-blind active-controlled study. Am J Psychiatry 2019;176(6):428-438.

LAMPIRAN

Lampiran 1. Alur Tatalaksana Pemberian Esketamine Semprot hidung (Nasal Spray)

Pasien dewasa terdiagnosis *Treatment-Resistant Depression (TRD) atau Major Depression Disorder with Suicidal Ideation/Behavior (MDSI)*

Untuk TRD:

- Memenuhi kriteria diagnostik gangguan depresi mayor (berdasarkan DSM/ICD/PPDHJ) tanpa fitur psikotik
- Gagal berespons/respons inadekuat terhadap minimal 2 antidepresan (dari kelas yang sama/beda)* pada episode depresi saat ini. Farmakoterapi sebelumnya sudah dengan dosis dan durasi yang adekuat

Kriteria Inklusi

a. Stabil secara medis
   1. Pemeriksaan fisik dan tanda vital
   2. EKG (bila diperlukan)
   3. Darah perifer lengkap (DPL)
   4. Kimia darah
   5. Fungsi hati
   6. Fungsi tiroid
b. Mampu mengikuti instruksi dan melakukan penyemprotan intranasal secara mandiri
c. Tidak berpotensi hamil, atau melaksanakan program KB yang sangat efektif
d. Tes kehamilan negatif bagi wanita yang berpotensi hamil

Kriteria Eksklusi

1. Riwayat non-respons terhadap esketamine maupun ketamine sebelumnya
2. Saat ini/sebelumnya terdiagnosis gangguan psikosis atau MDD dengan psikosis, bipolar atau sejenisnya, atau disabilitas intelektual (berdasarkan DSM-5)
3. Riwayat penyalahgunaan zat/alkohol sedang hingga berat berdasarkan DSM-5, kecuali nikotin/kafein, dalam 6 bulan sebelumnya
4. Riwayat penyalahgunaan ketamine, phencyclidine (PCP), lysergic acid diethylamide (LSD), atau halusinogen 3, 4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA).
5. Kejang aktif
6. Kondisi kardiovaskuler-pulmoner yang signifikan/tidak stabil
7. Riwayat hipertensi tidak terkendali/krisis hipertensi
8. Jika EKG diperiksa dan ditemukan abnormalitas EKG signifikan
9. Riwayat, gejala/tanda suspek sirosis hati
10. Kondisi anatomis/medis yang dapat menghambat absorpsi obat intranasal
11. Berdasarkan peniliaian psikiater, kondisi/situasi dimana penerimaan obat esketamine tidak akan memberikan manfaat terbaik bagi pasien atau yang dapat mencegah/membatasi kemampuan untuk memastikan keamanan pasien selama menerima obat

Kontraindikasi Absolut

1. Penyakit aneurisma vaskuler
2. Riwayat perdarahan intraserebral
3. Hipersensitivitas terhadap esketamine, ketamine, atau eksipien apapun

Kontraindikasi Relatif

1. Hipertiroidisme yang belum diterapi dengan adekuat
2. Riwayat trauma kepala, ensefalopati hipertensif, terapi intratekal dengan ventricular shunts, atau kondisi lain yang berhubungan dengan peningkatan tekanan intrakranial.

Dosis dan Cara Pemberian

TRD

Dewasa <65 tahun

1. Fase Induksi minggu 1-4: dosis hari pertama 56mg, selanjutnya 56 atau 84 mg dua kali seminggu
2. Fase Rumatan: 56 atau 84 mg seminggu sekali pada minggu 5-8, dan 2 minggu sekali atau seminggu sekali pada minggu 9 dan seterusnya.

Dewasa >65 tahun

1. Fase Induksi minggu 1-4: dosis hari pertama 28mg, selanjutnya 28/56/84 mg dua kali seminggu. Perubahan kenaikan dosis sebaiknya dengan interval 28 mg.
2. Fase Rumatan: 28/56/84 mg seminggu sekali pada minggu 5-8, dan 2 minggu sekali atau seminggu sekali pada minggu 9 dan seterusnya. Perubahan kenaikan dosis sebaiknya dengan interval 28 mg.

MDSI

84 mg dua kali seminggu selama 4 minggu. Penurunan dosis ke 56 mg jika ada masalah tolerabilitas.

Penilaian Respons Terapi
(minggu ke-1 sampai 4)

Diskusikan mengenai rencana terapi dan dapatkan *informed consent* dari pasien.
Pemberian informasi mengenai efek samping yang mungkin terjadi, namun biasanya gejala tersebut bersifat transien.
Ukur tekanan darah pasien dan pastikan dalam rentang nilai aman.
Konfirmasi bahwa pasien telah menghindari:

3. Makanan selama minimal 2 jam
4. Obat intranasal, misalnya kortikosteroid atau dekongestan, selama minimal 1 jam
5. Minum selama 30 menit
6. Konsumsi alkohol selama 24 jam

Post Medikasi

Monitor pasien secara regular untuk identifikasi efek samping
Ukur tekanan darah pasien sekitar 40 menit pasca pemberian dan pada waktu berikutnya sesuai penilaian klinis.
Gunakan Daftar Periksa Kesiapan Untuk Pulang, untuk menentukan apakah pasien siap untuk pulang.

1. Konfirmasi bahwa tekanan darah berada pada nilai yang dapat diterima
2. Pastikan bahwa pasien stabil secara klinis sebelum pulang
3. Cek bagaimana perasaan pasien sebelum pulang
4. Pastikan pasien telah merencanakan bagaimana pulang dengan transportasi publik atau telah mengatur agar orang lain mengantarnya pulang.

Respons pengobatan baik

1. Respons klinis berupa penurunan skor total MADRS ≥50% dari baseline pada minggu ke-4
2. Remisi berupa skor total MADRS ≤12

Lanjutkan pengobatan

Setelah dosis rumatan mingguan, bila pasien mencapai remisi maka dilanjutkan pemberian dosis tiap 2 minggu, namun jika skor total MADRS naik ke >12 maka frekuensi dinaikkan ke dosis mingguan selama 4 minggu selanjutnya.

Respons pengobatan kurang baik

Evaluasi faktor yang memengaruhi respons pengobatan atau lakukan modifikasi. Lanjutkan pengobatan dan tinjau secara berkala.

Lampiran 2. Panduan bagi Seleksi Pasien yang diberikan Esketamine untuk Indikasi *Treatment-Resistant Depression*

Panduan bagi Seleksi Pasien yang diberikan Esketamine untuk *Indikasi Treatment-Resistant Depression*

Nama atau Identitas Pasien: _____ Tanggal:_____

KRITERIA INKLUSI	Apakah kriteria terpenuhi? Ya / Tidak
1) Pasien yang terdiagnosis *treatment-resistant depression,* dengan kondisi spesifik sebagai berikut:	
a. Patient memenuhi kriteria diagnostik untuk gangguan depresi mayor / *major depressive episode* (MDD) – baik berdasarkan DSM, ICD, ataupun PPDGJ – tanpa fitur psikotik. Saat ini pasien menunjukkan episode depresi moderat hingga berat berdasarkan penilaian klinis.	
b. Patient gagal berespons atau menunjukkan respons inadekuat terhadap minimal 2 obat antidepresan (dari kelas yang sama ataupun beda)* pada episode depresi saat ini. Farmakoterapi sebelumnya sudah dengan dosis dan durasi yang adekuat. *untuk setiap regimen nya baik monoterapi, dengan augmentasi**, atau kombinasi **augmentasi dengan antipsikotik, lithium, *mood stabilizers*, ataupun hormon tiroid	
c. Esketamine perlu diberikan dalam kombinasi dengan SSRI atau SNRI	
2) Pasien berusia setidaknya 18 tahun.	
3) Pasien harus stabil secara medis berdasarkan pemeriksaan fisik, riwayat medis, serta tanda vital; termasuk ● Tekanan darah dalam batas normal ≤140/90 mmHg bagi pasien usia <65 tahun atau ≤150/90 mmgHg bagi usia ≥65 tahun, dan ● Telah menjalani pemeriksaan EKG 12 sadapan jika ada indikasi klinis terkait.	
4) Pasien harus stabil secara medis berdasarkan uji laboratorium (darah lengkap, kimia darah, enzim hepar, dan *thyroid stimulating hormone* (jika berlaku)).	
5) Pasien bersedia dan nyaman untuk menyemprotkan obat intranasal secara mandiri (*self-administration*), dan mampu mengikuti intruksi tata cara pemberian intranasal yang telah disediakan.	
6) Jika pasien adalah wanita, sebelum dosis pertama dipastikan bahwa:	
a. Tidak berkemungkinan hamil: Pasca *menopause* (>45 tahun dengan amenorrhea setidaknya 6 bulan dan kadar *follicle stimulating hormone* (FSH) >>40 IU/L); telah disterilisasi permanen (misalnya *hysterectomy, bilateral salpingectomy*); atau kondisi lainnya yang menjadikan pasien tidak bisa hamil.	
b. Jika berkemungkinan hamil: pasien menjalankan metode KB dengan efektivitas tinggi; pasangan pria nya telah menjalani sterilisasi; atau	

abstinence (pantangan hubungan seksual secara total) jika ini sesuai dengan preferensi dan/atau gaya hidup pasien.	
c. Bagi pasien yang menjalankan metode KB, pasien perlu menyetujui untuk meneruskan KB tersebut selama masa terapi hingga setidaknya 6 minggu setelah dosis intranasal terakhir.	
d. Bagi pasien yang berkemungkinan hamil: Menjalani tes kehamilan setidaknya pada dosis hari pertama. Direkomendasikan untuk diulangi setiap dua minggu selama 1 bulan, lalu setiap 4 minggu, jika dinilai kontrasepsi selama terapi tidak adekuat.	
7) Jika pasien adalah pria yang aktif secara seksual dengan wanita serta belum pernah menjalani vasektomi: menyetujui untuk menggunakan metode KB efektivitas tinggi. Atau, pasangan wanita pria tersebut (yang jika berkemungkinan hamil) menyetujui untuk menjalankan metode KB. Dokter sebaiknya mereview kriteria ini dengan pasien.	
8) Pasien harus menandatangani formular persetujuan (*informed consent form),* jika diwajibkan oleh peraturan rumah sakit.	

KRITERIA EKSKLUSI	Apakah kriteria terpenuhi? Ya / Tidak
1) Gejala depresi pasien sebelumnya tidak responsif terhadap ketamine pada episode depresi mayor saat ini.	
2) Pasien memiliki diagnosis kelainan psikotik atau MDD dengan psikosis, kelainan bipolar atau sejenisnya, atau disabilitas intelektual (hanya kode diagnostik 319 dalam DSM-5).	
3) Pasien memiliki riwayat penyalahgunaan alkohol atau NAPZA moderat hingga berat, kecuali nikotin dan kopi, dalam 6 bulan sebelum dimulainya dosis pertama.	
a. Sebelum menerima dosis pertama (dalam 6 bulan), pasien menunjukkan hasil test positif untuk obat-obat yang disalahgunakan (termasuk barbiturate, methadone, opiates, cocaine, phencyclidine / PCP, dan amphetamine/methamphetamine) atau hasil test positif pada kunjungan kapanpun setelahnya. Riwayat penggunaan cannabinoid intermiten sebelumnya bukan merupakan suatu eksklusi, jika pasien tidak memenuhi kriteria kelainan penyalahgunaan NAPZA.	
b. Penggunaan amphetamine yang diresepkan (saat ini atau sebelumnya) bukan suatu kriteria eksklusi.	
4) Pasien memiliki riwayat (sepanjang hidupnya) akan kelainan penggunaan ketamine, phencyclidine (PCP), lysergic acid diethylamide (LSD), atau halusinogen 3, 4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA).	
5) Patients masih mengalami kejang aktif. Pasien dengan riwayat kejang diperbolehkan selama kejang terkendali secara baik, dan tidak mengalami kejang dalam 6 bulan sebelum dosis pertama.	

6) Pasien dengan penyakit kardiovaskuler atau pulmonal yang tidak stabil signifikan secara klinis, termasuk (namun tidak terbatas pada):	
a. Insufisiensi pulmonal signifikan, termasuk penyakit paru obstruktif kronis (PPOK);	
b. *Sleep apnoea* dengan obesitas morbid (IMT ≥35);	
c. Riwayat (dalam 6 minggu sebelumnya) kejadian kardiovaskular, termasuk infark miokard. Pasien dengan riwayat infark miokard harus stabil secara klinis dan tidak mengalami nyeri dada sebelum pemberian dosis pertama.	
d. Riwayat (dalam 6 bulan) stroke iskemik atau serangan iskemik transien.	
e. Pasien dengan bradiaritmia atau takiaritmia yang tidak terkendali dan dapat menimbulkan instabilitas hemodinamik	
f. Penyakit katup jantung yang signifikan secara hemodinamis, seperti regurgitasi mitral, stenosis aorta, atau regurgitasi aorta.	
g. Gagal jantung kategori *New York Heart Association* (NYHA) *Class III-IV* karena etiologi apapun.	
7) Pasien yang jika mengalami peningkatan tekanan darah atau tekanan intrakranial akan mendapatkan risiko serius.	
a. Pasien dengan penyakit aneurisma vaskuler (termasuk pembuluh-pembuluh intrakranial, torakal, aorta abdominal, atau arteri perifer).	
b. Pasien dengan riwayat perdarahan intraserebral.	
8) Pasien memiliki riwayat hipertensi tidak terkendali meskipun sudah diet, olahraga, atau menjalani terapi antihipertensi pada awal terapi; atau riwayat krisis hipertensi; atau hipertensi tidak terkontrol saat ini yang didefinisikan sebagai tekanan darah sistolik >140 mmHg atau diastolik >90 mmHg (>150/90mmHg pada pasien ≥ 65 tahun) pada pengukuran berulang. Catatan: Pada hari pertama tunda pemberian obat jika tekanan darah sistolik >140 mmHg atau diastolik >90 mmHg (>150/90mmHg pada pasien ≥ 65 tahun). Calon pasien mungkin membutuhkan regimen pengobatan antihipertensi nya disesuaikan sebelum dosis pertama, dan dievaluasi ulang untuk menilai pengendalian tekanan darahnya.	
9) Jika EKG diperiksa dan jika ditemukan abnormalitas EKG signifikan sebelum dimulainya dosis pertama, dengan definisi yakni:	
a. Fitur dari iskemia baru	
b. Pasien dengan bradi- atau takiaritmia tidak terkendali yang dapat menyebabkan instabilitas hemodinamik	
10) Pasien memiliki riwayat, atau mengalami gejala & tanda yang dicurigai ke arah sirosis hepar (misalnya varises esofageal, ascites, dan peningkatan waktu prothrombin) ATAU nilai ALT (SGPT) atau AST (SGOT) ≥3 kali nilai batas atas atau kadar bilirubin total >1.5 kali dari nilai batas atas sebelum menerima dosis pertama.	

a. Untuk peningkatan bilirubin, jika mendapatkan konfirmasi bahwa ini konsisten dengan *Gilbert's disease*, pasien dapat menerima esketamine.	
11) Pasien memiliki kondisi anatomis atau medis yang dapat menghambat absorpsi obat intranasal (misalnya abnormalitas structural atau fungsional pada hidung dan saluran penapasan atas; obstruksi atau lesi mukosa pada lubang atau saluran hidung; menjalani operasi sinus dalam 2 tahun terakhir).	
12) Pasien memilki septum nasal yang abnormal atau deviasi yang belum terkoreksi, yang dapat menghambat absorpsi efektif dari obat.	
13) Pasien diketahui memiliki alergi, hipersensitivitas, intoleransi, atau kontraindikasi terhadap esketamine/ketamine dan/atau eksipiennya.	
14) Pasien adalah wanita yang sedang hamil, menyusui, dan atau berencana hamil dalam waktu dekat selama periode menerima obat ini.	

Larangan dan Restriksi	Apakah kriteria terpenuhi? Ya / Tidak
Pasien yang akan / berpotensi menerima esketamine perlu menyatakan kesediaan untuk mengikuti larangan dan restriksi ini selama periode penerimaan esketamine:	
1. Lihat bagian Kriteria Inklusi & Eksklusi di atas untuk informasi terkait persyaratan kontrasepsi.	
2. Ditemukannya hasil positif dari test urin untuk barbiturates, methadone, opiates, cocaine, phencyclidine, amphetamine/methamphetamine phencyclidine (PCP), 3, 4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA), atau cocaine selama kunjungan kapanpun dapat mendiskualifikasi pasien untuk meneruskan pengobatan.	
3. Pasien harus stop konsumsi alkohol dalam 24 jam sebelum dan sesudah setiap sesi terapi intranasal. Jika pasien terlihat intoksikasi, obat sebaiknya tidak diberikan.	
4. Pada semua sesi pengobatan intranasal, semua pasien harus tetap berada di fasilitas pelayanan kesehatan hingga semua prosedur pemeriksaan keamanan telah diselesaikan dan pasien siap untuk dipulangkan. Terdapat Daftar Periksa Kesiapan Untuk Pulang (*Readiness to Leave Checklist*) dalam dokumen lainnya. Psikiater yang menangani mungkin ingin menggunakan *Readiness to Leave Checklist* ini untuk menilai dan mendokumentasikan kesiapan pasien sebelum pulang.	
5. Sebelum pemberian esketamine, pasien harus diinstruksikan untuk tidak melakukan kegiatan-kegiatan berbahaya yang membutuhkan kesadaran dan koordinasi motorik penuh, seperti berkendara atau mengoperasikan mesin, hingga hari berikutnya setelah tidur nyenyak.	
6. Karena beberapa pasien dapat mengalami mual & muntah setelah pemberian esketamine, pasien perlu diminta untuk tidak makan setidaknya 2 jam sebelum pengobatan serta tidak minum setidaknya 30 menit sebelum pengobatan.	

Lampiran 3. Formulir Persetujuan Pasien *(Patient Consent Form)*

Formulir Persetujuan Pasien (*Patient Consent Form*)

Nama dan No. Identitas Pasien *	*identitas sesuai KTP atau dokumen lainnya yang dapat diterima oleh fasilitas layanan kesehatan tersebut

Nama prosedur/ terapi yang akan dilaksanakan	Penyemprotan esketamine secara intranasal
Indikasi	*Treatment-resistant depression* *Major Depressive with suicidal ideation and/or behaviour* Depresi sudah dipastikan bersifat unipolar (bukan bipolar) dan tidak ada riwayat hipomania / mania pada pasien.
Tanggal dilakukannya prosedur / terapi	Tanggal terapi Pertama: _____ Keterangan - Esketamine intranasal akan diberikan sebanyak: ● Dua kali seminggu untuk 4 minggu pertama (Minggu ke 1-4) ● Satu kali seminggu untuk 4 minggu berikutnya (Minggu ke 5-8) ● Satu kali seminggu atau dua kali seminggu untuk kelanjutannya (Minggu ke 9 seterusnya). Durasi terapi yang direkomendasikan adalah minimal 6 bulan.
Nama dan SIP / nomor identitas lainnya dari dokter (yang melaksanakan prosedur / terapi)	
Manfaat & kemungkinan efek samping dari prosedur / terapi	Telah dijelaskan, sesuai dengan informasi pada dokumen *Treatment Guidelines Esketamine*

Saya selaku pasien telah memahami manfaat dan kemungkinan efek samping dari terapi esketamine.

Saya memberikan *consent* untuk menerima esketamine sesuai dengan dosis dan frekuensi yang dianjurkan oleh dokter saya.

Tandatangan Dokter	Tandatangan Pasien	Tandatangan Saksi

Lampiran 4. Daftar Periksa Pemberian Esketamine

Daftar Periksa Pemberian Esketamine
(Esketamine Administration Checklist)

Persiapan (Sebelum hari dimana pasien diterapi)

<table>
<tr><td></td><td>Checklist</td></tr>
<tr><td>1. Baca keseluruhan dokumen Panduan Terapi Esketamine sebelum menggunakan formulir ini.</td><td></td></tr>
<tr><td>2. Dapatkan persetujuan (informed consent) dari pasien dan pastikan pasien menandatangani formulir persetujuan tersebut.</td><td></td></tr>
<tr><td>3. Pastikan pasien boleh menerima obat ini (eligible) berdasarkan kriteria inklusi & eksklusi.</td><td></td></tr>
<tr><td>4. Diskusikan Peringatan dan Perhatian dan Efek Samping dengan pasien sebagaimana tertulis pada Panduan Terapi Esketamine.</td><td></td></tr>
<tr><td>5. Jelaskan dosis esketamine pada pasien.
<table>
<tr><td colspan="2">Tabel 1: Dosis yang Direkomentasikan untuk Esketamine Semprot hidung ((nasal spray))</td></tr>
<tr><td>Fase Induksi</td><td>Fase Rumatan (Maintenance)</td></tr>
<tr><td>● Minggu ke 1-4 (dua sesi terapi /minggu):
▪ Dosis mulai pada Hari ke 1 *: 56 mg
▪ Dosis-dosis berikutnya: 56 mg atau 84 mg</td><td>● Minggu ke 5-8:
● 56 mg atau 84 mg sekali seminggu
● Mulai dari Minggu ke 9
● 56 mg atau 84 mg setiap 2 minggu atau sekali seminggu **</td></tr>
<tr><td>Bukti adanya manfaat terapi perlu dievaluasi pada akhir fase induksi, untuk menentukan keperluan lanjutan terapi.</td><td>Secara periodik nilai kembali kebutuhan lanjutan terapi.</td></tr>
</table>
* Bagi pasien usia ≥65 tahun dan merupakan keturunan dari Jepang, dosis awal Hari ke 1 adalah 28 mg. Perubahan kenaikan dosis sebaiknya dengan interval 28 mg.
** Frekuensi pengobatan sebaiknya disesuaikan dengan individu pada frekuensi paling jarang/rendah untuk mempertahankan remisi/respons.

Setelah gejala-gejala depresi membaik, direkomendasikan terapi diteruskan selama minimal 6 bulan.</td><td></td></tr>
<tr><td>6. Menjelaskan instruksi pemakaian Esketamine secara semprot hidung ((nasal spray)) kepada pasien.</td><td></td></tr>
<tr><td>7. Pasien perlu disarankan untuk menghindari hal-hal berikut ini sebelum pemberian:
● Makanan selama minimal 2 jam,
● Obat misalnya kortikosteroid atau dekongestan selama minimal 1 jam,
● Minum selama minimal 30 menit
● Konsumsi alkohol 24 jam sebelum pemberian Esketamine</td><td></td></tr>
</table>

Sebelum pemberian

8. Menyediakan lingkungan yang aman dan tenang untuk pemberian esketamine.	
9. Konfirmasi bahwa pasien telah menghindari: ● Makanan selama minimal 2 jam, ● Obat misalnya kortikosteroid atau dekongestan selama minimal 1 jam, and ● Minum selama 30 menit ● Konsumsi alkohol selama 24 jam sebelumnya.	
10. Periksa tekanan darah pasien sebelum pemberian ● Pada pasien dimana tekanan darah sebelum pemberian dinilai akan naik (panduan umum: >140/90 mmHg untuk pasien usia <65 tahun dan >150/90 mmHg untuk pasien usia ≥65 tahun), perlu mempertimbangkan modifikasi gaya hidup dan terapi farmakologis untuk menurunkan tekanan darah sebelum memulai terapi esketamine. ● Keputusan untuk menunda terapi Esketamine sebaiknya mempertimbangkan keseimbangan antara manfaat dan risiko pada individu pasien.	
11. Berikan instruksi pemberian Esketamine (*Instructions for Use*) pada pasien untuk dibaca.	

Selama pemberian

12. Merujuk ke dokumen *Instructions for Use.* 1) **Menghembuskan Udara Keluar Lewat Hidung (*Blow Nose*)** Bersihkan saluran hidung, bahkan jika tidak merasa tersumbat. 2) **Sandarkan kepala** Sandarkan kepala ke belakang, pada sekitar 45 derajat. 3) **Persiapkan perangkat** Verifikasi kembali berapa jumlah berangkat yang dibutuhkan. Buka karton dan *remove blister* yang mengandung perangkat. *Peel blister* dan angkat perangkat keluar. 4) **Pegang perangkat** Pegang perangkat dengan jari telunjuk dan tengah pada bagian finger rest, dengan jari jempol secara lembut menyokong bagian *plunger* 5) **Masukkan perangkat dengan derajat tertentu** Masukkan ujung perangkat hingga *depth guide* menyentuh kulit di antara lubang hidung, sebagaimana ditunjukkan. 6) **Masukkan semprotan pertama** Tutup lubang hidung di sebelahnya. Tarik napas dalam sembari mendorong *plunger* dengan jari jempol hingga berhenti. **7) Hirup udara (*sniff*) dengan lembut** Segera setelah penyemprotan, hirup udara (*sniff*) dengan lembut untuk memastikan obat tetap berada di dalam hidung. 8) **Berikan semprotan kedua pada lubang hidung sebelahnya**	

Pindah ke tangan lainnya. Dengan perangkat yang sama, ulangi Langkah 4-7 untuk lubang hidung sebelahnya. 9) **Istirahat setelah penggunaan perangkat** Tetap berada dalam posisi nyaman hingga saatnya menggunakan perangkat berikutnya, jika membutuhkannya. Setelah memakai perangkat terakhir, istirahat dengan jeda waktu 5 menit.	

Setelah pemberian

13. Monitor pasien secara regular untuk identifikasi efek samping	
14. Ukur tekanan darah pasien **sekitar 40 menit** pasca pemberian dan pada waktu berikutnya sesuai penilaian klinis.	
15. Gunakan dokumen Daftar Periksa Kesiapan Untuk Pulang (*Readiness-to-leave checklist*) yang menyertai dokumen ini, untuk menentukan apakah pasien siap untuk pulang. ● Konfirmasi bahwa tekanan darah berada pada nilai yang dapat diterima ● Pastikan bahwa pasien stabil secara klinis sebelum pulang ● Cek bagaimana perasaan pasien sebelum pulang ● Pastikan pasien telah merencanakan bagaimana pulang dengan transportasi publik atau telah mengatur agar orang lain mengantarnya pulang.	

Lampiran 5. Daftar Periksa Kesiapan Untuk Pulang

Daftar Periksa Kesiapan Untuk Pulang (*Readiness to Leave Checklist*)

Selama dan setelah pemberian Esketamine *Semprot hidung ((nasal spray))* pada setiap sesi terapi,

seorang tenaga medis perlu observasi pasien hingga siap untuk pulang berdasarkan penilaian klinis.

PERHATIAN: Dokter perlu menginstruksikan pasien agar tidak melakukan aktivitas yang berpotensi membahayakan, misalnya menyetir kendaraan atau mengoperasikan mesin setelah terapi dengan Esketamine hingga hari setelahnya sesudah mendapatkn tidur nyenyak. Dokter perlu memastikan bahwa pasien memiliki transportasi pulang yang sesuai setelah terapi.

Penilaian klinis meliputi:

Tekanan darah: Apakah tekanan darah pasien berada di nilai normal, atau – jika meningkat saat periode observasi – tekanan darah pasien telah kembali ke nilai yang dapat diterima sebelum pasien dipulangkan?	
Keadaan disosiasi dan gangguan persepsi transien: Jika pasien mengalami perasaan disosiasi atau perubahan persepsi setelah terapi, apakah kondisi ini sudah diatasi sebelum pasien dipulangkan?	
Gangguan pada kesadaran (sedasi): Jika setelah terapi pasien mengalami sedasi atau kantuk ekstrim, gangguan kesadaran, apakah ini sudah diatasi sebelum pasien dipulangkan?	
Efek samping lainnya: Apakah efek-efek samping lainnya sudah teratasi?	

Pasien:

Apakah Anda telah menyarankan pasien agar mereka tidak menyetir kendaraan atau mengoperasikan mesin hingga hari berikutnya nya sesudah mendapatkan tidur nyenyak?	
Apakah pasien berencana untuk pulang dengan transportasi publik atau telah mengatur agar orang lain mengantarnya pulang?	

Persiapan untuk pulang:

Apakah Anda, Dokter yang memberikan terapi, percaya penuh bahwa pasien sudah siap meninggalkan fasilitas pelayanan kesehatan berdasarkan penilaian klinis Anda?	