

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

SPRAVATO®

Vaporisateur nasal d'eskétamine

Solution à 28 mg d'eskétamine (sous forme de chlorhydrate d'eskétamine), voie nasale

Antidépresseur

Code ATC : N06AX27

Janssen Inc.
19 Green Belt Drive
Toronto (Ontario) M3C 1L9
www.janssen.com/canada

Numéro de contrôle : 267246

Date de l'autorisation initiale :
19 mai 2020

Date de révision :
4 janvier 2023

© 2023 Janssen Inc.

Marques de commerce utilisées sous licence.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

1 INDICATIONS	09/2021
1 INDICATIONS, 1.2 Personnes âgées	09/2021
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques	06/2022
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	06/2022
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.5 Dose omise	09/2021
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités	06/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil respiratoire	12/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.4 Personnes âgées	09/2021

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	5
1.2 Personnes âgées	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	7
4.1 Considérations posologiques	7
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	9
4.4 Administration	11
4.5 Dose omise	19
5 SURDOSAGE	20
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	21
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	21
7.1 Populations particulières	29
7.1.1 Femmes enceintes	29
7.1.2 Femmes qui allaitent	29
7.1.3 Enfants	30
7.1.4 Personnes âgées	30

8	EFFETS INDÉSIRABLES	30
8.1	Aperçu des effets indésirables	30
8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	31
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	37
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation	38
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	38
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	38
9.4	Interactions médicament-médicament	38
9.5	Interactions médicament-aliment	41
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	41
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire.....	41
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	41
10.1	Mode d'action	41
10.2	Pharmacodynamie.....	42
10.3	Pharmacocinétique.....	43
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	46
12	PARTICULARITÉS RELATIVES À LA MANIPULATION DU PRODUIT	46
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		47
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	47
14	ÉTUDES CLINIQUES	47
14.1	Études cliniques par indication.....	47
	Trouble dépressif majeur chez les adultes qui n'ont pas répondu adéquatement à au moins deux traitements distincts par différents antidépresseurs	47
	Traitement à court terme du trouble dépressif majeur nécessitant des soins psychiatriques urgents.....	55
15	MICROBIOLOGIE.....	57
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	58
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....		61

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

SPRAVATO® (eskétamine) est indiqué :

- en association avec un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), pour le traitement du trouble dépressif majeur chez les adultes qui n'ont pas répondu adéquatement à au moins deux traitements distincts par des antidépresseurs différents (chacun ayant été administré à une dose et pendant une durée adéquates) durant l'épisode dépressif modéré à sévère en cours.
- en association avec un traitement antidépresseur oral, comme un traitement à court terme, pour la réduction rapide des symptômes dépressifs chez les adultes atteints d'un épisode modéré à sévère d'un trouble dépressif majeur qui selon le jugement clinique nécessite des soins psychiatriques urgents (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#) pour la description de la population étudiée).

L'utilisation de SPRAVATO n'exclut pas le besoin d'hospitalisation si cela est justifié sur le plan clinique, même si les patients présentent une amélioration après une dose initiale de SPRAVATO.

Renseignements thérapeutiques

SPRAVATO ne peut être prescrit que par un médecin qui est expérimenté et compétent dans la prise en charge du trouble dépressif majeur et qui est inscrit au programme JANSSEN JOURNEY™.

Avant de recevoir un traitement par SPRAVATO, les patients doivent être inscrits au programme JANSSEN JOURNEY™. Le prescripteur doit s'assurer que les patients ont été informés des conditions d'utilisation et des risques associés à un traitement par SPRAVATO et qu'ils les comprennent. En s'inscrivant à ce programme, les patients reconnaissent qu'ils comprennent et qu'ils acceptent les éléments discutés avec le prescripteur.

Renseignements sur la distribution

SPRAVATO n'est offert que dans le cadre d'un programme de distribution contrôlée appelé programme JANSSEN JOURNEY™. Seuls les pharmaciens inscrits à ce programme peuvent délivrer SPRAVATO.

Les exigences du programme JANSSEN JOURNEY™ comprennent les obligations suivantes :

- Les médecins qui prescrivent SPRAVATO et les pharmaciens qui délivrent SPRAVATO reçoivent une formation sur les risques de ce médicament et ont accepté de respecter les exigences du programme JANSSEN JOURNEY™.
- SPRAVATO n'est délivré qu'aux centres de soins offrant aux patients la possibilité de s'autoadministrer le médicament sous la supervision directe d'un professionnel de la santé et d'être surveillés par un professionnel de la santé après l'administration.

Pour de plus amples renseignements, veuillez contacter le programme JANSSEN JOURNEY™ en composant le 1-833-257-7191 ou en ligne à l'adresse www.JanssenJourneyHCP.ca.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Nous ne disposons d'aucune donnée chez les patients de moins de 18 ans. L'utilisation de SPRAVATO chez les enfants n'est pas autorisée (voir [7.1.3 Enfants](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : L'instauration d'un traitement par SPRAVATO n'est pas recommandée chez les patients âgés de 65 ans et plus. Dans un essai clinique mené auprès de cette population, aucune preuve d'efficacité n'a été établie. Une plus grande susceptibilité aux effets indésirables du médicament chez certaines personnes âgées ne peut être exclue (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [7.1.4 Personnes âgées](#)).

L'utilisation de SPRAVATO comme traitement à court terme du trouble dépressif majeur nécessitant des soins psychiatriques urgents n'a pas été étudiée chez les personnes âgées.

2 CONTRE-INDICATIONS

SPRAVATO est contre-indiqué chez les patients :

- ayant une hypersensibilité à l'eskétamine, à la kétamine ou à tout ingrédient de la préparation, y compris tout ingrédient non médicinal ou composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- pour qui une augmentation de la tension artérielle ou de la pression intracrânienne représente un risque important, y compris, mais sans s'y limiter, en cas :
 - de maladie vasculaire anévrismale (y compris des vaisseaux intracrâniens, thoraciques ou de l'aorte abdominale, ou des artères périphériques);
 - de malformation artérioveineuse;
 - d'antécédents d'hémorragie intracérébrale;
 - d'événement cardiovasculaire majeur récent (au cours des 6 dernières semaines), comme un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

(Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#).)

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

Administration et observation après administration

- SPRAVATO doit être administré sous la supervision directe d'un professionnel de la santé.
- La tension artérielle doit être mesurée avant et après l'administration de SPRAVATO. Les augmentations de la tension artérielle causées par SPRAVATO atteignent un pic environ 40 minutes après l'administration de la dose. Il faut mesurer la tension artérielle à ce moment précis et continuer à la surveiller jusqu'à ce qu'elle revienne à des valeurs acceptables, selon la situation clinique.
- Au cours de la période suivant l'administration de SPRAVATO, il existe un risque élevé de dissociation et de sédation. Il faut surveiller les patients pendant au moins 2 heures jusqu'à ce qu'ils soient cliniquement stables, et ce, à chaque séance de traitement; il faut également s'assurer qu'une assistance médicale est disponible pour prendre en charge les réactions des patients de manière appropriée, y compris une dépression respiratoire éventuelle.
- Une évaluation de l'état du patient doit être effectuée pour déterminer s'il est apte à quitter l'établissement de santé (voir [Liste de vérification pour l'administration et la surveillance du traitement par SPRAVATO](#)). Il faut expliquer au patient qu'il doit s'assurer d'avoir un moyen de transport sécuritaire après le traitement par SPRAVATO.

(Voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Surveillance et examens de laboratoire](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Affections cardiovasculaires et respiratoires

SPRAVATO est contre-indiqué chez les patients pour lesquels une augmentation de la tension artérielle ou de la pression intracrânienne représente un risque important (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Évaluer attentivement les patients présentant d'autres affections cardiovasculaires, cérébrovasculaires ou respiratoires cliniquement significatives ou instables avant de prescrire SPRAVATO et instaurer le traitement seulement si les bienfaits thérapeutiques surpassent les risques. Chez ces patients, l'administration de SPRAVATO doit avoir lieu dans un établissement doté d'un équipement de réanimation approprié et de professionnels de la santé formés en réanimation cardiopulmonaire (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Appareil respiratoire](#)).

Abus et mésusage

- SPRAVATO peut faire l'objet d'abus ou de mésusage. Il faut prendre en compte les risques et bienfaits thérapeutiques d'une prescription de SPRAVATO avant de l'utiliser chez des patients à risque élevé d'abus. Il faut surveiller les patients pour déceler les signes et les symptômes d'abus et de mésusage (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et tolérance](#)).
- SPRAVATO n'est offert que dans le cadre d'un programme de distribution contrôlée appelé Programme JANSSEN JOURNEY™ (voir [1 INDICATIONS](#)).
- Prendre des mesures appropriées pour protéger SPRAVATO d'un usage détourné.

Pensées et comportements suicidaires

Surveiller rigoureusement la survenue d'idées suicidaires ou d'autres indicateurs de risque de comportement suicidaire aux stades précoces du traitement et à la suite de toute modification prévue ou non prévue du traitement, y compris les ajustements posologiques, l'interruption et l'abandon du traitement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions mentale et psychique](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Une séance de traitement consiste en une administration intranasale de SPRAVATO par le patient et une période d'observation après administration **sous la supervision directe d'un professionnel de la santé**.
- Avant l'administration de SPRAVATO, il faut expliquer aux patients qu'ils ne doivent pas entreprendre d'activités potentiellement dangereuses comme la conduite d'un véhicule à moteur ou l'utilisation de machinerie, avant le lendemain et après un sommeil réparateur (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Conduite de véhicule et utilisation de machines](#) et [Système nerveux](#)).
- L'efficacité de SPRAVATO n'a pas été démontrée chez les patients originaires d'Asie de l'Est (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Évaluation de la tension artérielle avant et après le traitement et précautions relatives au risque cardiovasculaire

- NE PAS administrer SPRAVATO chez les patients pour lesquels une augmentation de la tension artérielle ou de la pression intracrânienne représente un risque important (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

- Évaluer attentivement les patients présentant des affections cardiovasculaires, cérébrovasculaires ou respiratoires cliniquement significatives ou instables avant de prescrire SPRAVATO et instaurer le traitement seulement si les bienfaits thérapeutiques de SPRAVATO surpassent les risques. Chez ces patients, l'administration de SPRAVATO doit avoir lieu dans un établissement doté d'un équipement de réanimation approprié et de professionnels de la santé formés en réanimation cardiopulmonaire.
- Évaluer la tension artérielle chez tous les patients avant l'administration de SPRAVATO. Si la tension artérielle initiale est élevée (p. ex. tension systolique supérieure à 140 mm Hg et tension diastolique supérieure à 90 mm Hg), la décision de différer ou d'éviter le traitement par SPRAVATO doit être prise en tenant compte du rapport bienfaits/risques pour chaque patient.
- Évaluer de nouveau la tension artérielle après l'administration de SPRAVATO. Les augmentations de la tension artérielle causées par SPRAVATO atteignent un pic environ 40 minutes après l'administration de la dose. Il faut mesurer la tension artérielle à ce moment précis et continuer à la surveiller par la suite jusqu'à ce qu'elle revienne à des valeurs acceptables, selon la situation clinique.
- S'assurer que le patient est cliniquement stable 2 heures après l'administration de la dose ou poursuivre la surveillance si ce n'est pas le cas. Si la tension artérielle reste élevée, il est nécessaire de solliciter rapidement l'assistance de praticiens expérimentés dans la prise en charge des variations de tension artérielle. Les patients présentant des symptômes de crise hypertensive (p. ex. douleur dans la poitrine, essoufflement) ou d'encéphalopathie hypertensive (p. ex. céphalée intense et soudaine, troubles visuels, convulsions, diminution de l'état de conscience ou déficits neurologiques focaux) doivent être immédiatement orientés vers un service assurant des soins d'urgence.

(Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire.](#))

Recommandations relatives à l'apport alimentaire et liquidien avant l'administration

- Étant donné que certains patients peuvent présenter des nausées et des vomissements après l'administration de SPRAVATO, les patients doivent être avisés de ne pas manger pendant au moins les 2 heures qui précèdent l'administration et de ne pas boire de liquides pendant au moins les 30 minutes qui précèdent l'administration (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif](#)).
- Il faut expliquer aux patients qu'ils ne doivent pas boire d'alcool dans les 24 heures qui précèdent chaque séance de traitement et pendant les 24 heures qui suivent. Ne pas administrer SPRAVATO si le patient semble être en état d'ébriété (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Corticostéroïde nasal ou décongestionnant nasal

- Il faut aviser les patients qui ont besoin d'un corticostéroïde nasal ou d'un décongestionnant nasal le jour de l'administration de ne pas utiliser ces médicaments dans l'heure précédant l'administration de SPRAVATO (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Observation post-administration

- Pendant et après l'administration de SPRAVATO, à chaque séance de traitement, un professionnel de la santé doit surveiller le patient pendant au moins 2 heures jusqu'à ce qu'il soit cliniquement stable. Surveiller les patients présentant des réactions tardives ou prolongées de manière appropriée.
- Il faut s'assurer qu'une assistance médicale est disponible pour prendre en charge les réactions des patients de manière appropriée telles que : dissociation, anxiété, sédation ainsi qu'une dépression respiratoire éventuelle.
- Après l'administration de SPRAVATO, les patients doivent être avisés de limiter leurs déplacements et de se donner le temps de se reposer dans un endroit où les stimuli environnementaux sont réduits.
- Une évaluation doit être effectuée pour déterminer quand le patient est apte à quitter l'établissement de soins. Une [Liste de vérification pour l'administration et la surveillance du traitement par SPRAVATO](#) a été élaborée pour aider les professionnels de la santé à préparer les patients à l'administration et à les surveiller pendant la période d'observation post-administration.
- Il faut expliquer aux patients qu'ils doivent s'assurer d'avoir un moyen de transport sécuritaire après le traitement par SPRAVATO (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Conduite de véhicule et utilisation de machines](#)).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Dose recommandée : Trouble dépressif majeur chez les adultes qui n'ont pas répondu adéquatement à au moins deux traitements distincts par différents antidépresseurs

Administrer SPRAVATO en association avec un ISRS ou un IRSN.

Les recommandations posologiques pour SPRAVATO sont présentées au [Tableau 1](#). Les ajustements de dose doivent être effectués en fonction de l'efficacité et de la tolérabilité de la dose précédente, avec pour objectif de garder le patient à **la dose la plus faible et à la fréquence d'administration la plus basse pour maintenir une réponse adéquate**. Dans une étude à dose fixe unique, l'efficacité du traitement par SPRAVATO à la dose de 84 mg n'a pas été établie par rapport au traitement par SPRAVATO à la dose de 56 mg (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Tableau 1 : Posologie recommandée pour SPRAVATO dans le trouble dépressif majeur chez les adultes qui n'ont pas répondu adéquatement à au moins deux traitements distincts par des antidépresseurs différents

Phase d'induction	Phase d'entretien
Semaines 1 à 4 (deux séances de traitement/semaine) : Dose initiale au Jour 1 : 28 mg ¹ ou 56 mg Doses subséquentes : 28 mg ¹ , 56 mg ou 84 mg	Semaines 5 à 8 : 28 mg ¹ , 56 mg ou 84 mg une fois par semaine À partir de la Semaine 9 : 28 mg ¹ , 56 mg ou 84 mg toutes les 2 semaines ou une fois par semaine ²
Évaluer l'effet thérapeutique à la fin de la phase d'induction. Si le patient n'a pas obtenu de réponse adéquate à SPRAVATO après 4 semaines de traitement, une décision doit être prise quant à la poursuite de la phase d'entretien ou l'abandon du traitement par SPRAVATO.	Réévaluer périodiquement la nécessité de poursuivre le traitement.

1. Pour les patients âgés de 65 ans ou plus. Tous les changements de dose doivent être effectués par paliers de 28 mg. L'efficacité chez les patients âgés de 65 ans ou plus n'a pas été établie; par conséquent, l'instauration d'un traitement par SPRAVATO chez cette population n'est pas recommandée.
2. Individualiser la posologie à la dose la plus faible et à la fréquence d'administration la plus basse pour maintenir la rémission/réponse.

Il ne faut pas poursuivre deux séances de traitement par semaine au-delà de la phase d'induction étant donné que l'innocuité et l'efficacité de cette approche n'a pas fait l'objet d'essais cliniques.

Après l'amélioration des symptômes dépressifs, les lignes directrices cliniques du Réseau canadien pour les traitements de l'humeur et de l'anxiété (*Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* [CANMAT]) recommandent de poursuivre le traitement pendant au moins 6 mois.

Dose recommandée : Traitement à court terme du trouble dépressif majeur nécessitant des soins psychiatriques urgents

Administrer SPRAVATO en association avec un traitement antidépresseur oral.

La posologie recommandée de SPRAVATO pour le traitement à court terme du trouble dépressif majeur chez les adultes nécessitant des soins psychiatriques urgents est de 84 mg deux fois par semaine pendant 4 semaines. La posologie peut être réduite à 56 mg deux fois par semaine en fonction de la tolérabilité. Après 4 semaines de traitement par SPRAVATO, les signes de bienfaits thérapeutiques doivent être évalués afin de déterminer la nécessité de poursuivre le traitement. L'utilisation de SPRAVATO au-delà de 4 semaines n'a pas été évaluée dans le traitement des symptômes dépressifs chez les patients atteints d'un trouble dépressif majeur nécessitant des soins psychiatriques urgents.

Ajustement posologique

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de SPRAVATO n'ont pas été établies chez les patients âgés de 17 ans et moins. L'utilisation de SPRAVATO n'est pas autorisée chez les enfants (voir [1.1 Enfants](#) et [7.1.3 Enfants](#)).

Personnes âgées (≥ 65 ans) : L'instauration de SPRAVATO n'est pas recommandée chez les patients âgés de 65 ans ou plus car on n'a pas établi de données probantes relatives à l'efficacité dans cette population. Une plus grande susceptibilité aux effets indésirables du médicament chez certaines personnes âgées ne peut être exclue (voir [1.2 Personnes âgées](#) et [7.1.4 Personnes âgées](#)).

Dans le cadre d'un essai clinique, des sujets âgés de 65 ans ou plus ont commencé le traitement avec une dose de 28 mg et ont poursuivi avec une dose de 28 mg, 56 mg ou 84 mg (voir [Tableau 1](#)) avec des augmentations par paliers de la dose en fonction de la réponse et de la tolérabilité (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Origine ethnique : SPRAVATO ne doit pas être utilisé chez les adultes originaires d'Asie de l'Est atteints d'un trouble dépressif majeur et qui n'ont pas répondu adéquatement à au moins deux traitements distincts avec des antidépresseurs différents. Une étude clinique de phase II menée au Japon et une étude de phase III menée en Chine n'ont pas démontré l'efficacité de SPRAVATO. Certains effets indésirables ont été observés à des fréquences plus élevées au cours de l'étude menée en Chine par comparaison aux autres études similaires de phase III portant sur l'eskétagamine (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

On ne dispose pas de données suffisantes sur l'efficacité et l'innocuité de SPRAVATO dans le cadre d'un traitement à court terme de patients d'origine japonaise ou chinoise atteints d'un trouble dépressif majeur nécessitant des soins psychiatriques urgents.

Insuffisance hépatique : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh). Toutefois, en raison d'une exposition prolongée et plus importante, les patients présentant une insuffisance hépatique modérée peuvent devoir faire l'objet d'une surveillance plus étroite après l'administration de SPRAVATO et sur une période plus longue.

SPRAVATO n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). L'utilisation dans cette population n'est pas recommandée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

4.4 Administration

SPRAVATO est réservé exclusivement à une administration intranasale. Le dispositif de vaporisation nasale est un dispositif à usage unique qui délivre un total de 28 mg d'eskétagamine (sous forme de chlorhydrate d'eskétagamine) en deux vaporisations (une vaporisation par narine). NE PAS amorcer le dispositif avant de l'utiliser. Il est destiné à être utilisé par le patient **sous la supervision directe d'un professionnel de la santé**. Le patient utilisera 1 dispositif (pour une dose de 28 mg), 2 dispositifs (pour une dose de 56 mg) ou 3 dispositifs (pour une dose de 84 mg), avec une pause de 5 minutes entre l'utilisation de chaque dispositif.

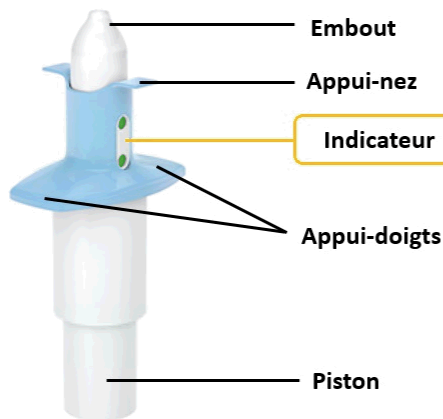
Lire attentivement le [Mode d'emploi](#) ci-dessous en entier avant de former et de superviser le patient.

Mode d'emploi

IMPORTANT

- Ce dispositif est destiné à être utilisé par le patient, **sous la supervision directe d'un professionnel de la santé**. Lire ce **Mode d'emploi** en entier avant de former et de superviser le patient.
- Avant l'administration, expliquer aux patients qu'ils ne doivent pas entreprendre d'activités potentiellement dangereuses comme la conduite d'un véhicule à moteur ou l'utilisation de machinerie avant le lendemain et après un sommeil réparateur.

Vaporisateur nasal



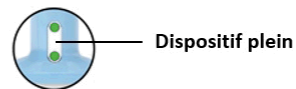
28 mg par dispositif

Chaque vaporisateur nasal délivre 28 mg d'eskétamine en deux vaporisations.

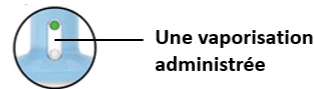
Indicateur

Un dispositif fournit 2 vaporisations (1 vaporisation par narine)

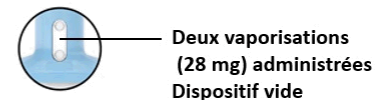
2 points verts (0 mg administré)



1 point vert



Aucun point vert



Étape 1 Préparation

Avant l'utilisation du premier dispositif seulement :



Demander au patient de se moucher **avant l'utilisation du premier dispositif seulement**.



Confirmer le nombre de dispositifs nécessaires.

28 mg = 1 dispositif

56 mg = 2 dispositifs

84 mg = 3 dispositifs

Étape 2 Préparation du dispositif



Professionnel de la santé :

Vérifier la date de péremption (« EXP »). Si le dispositif est périmé, en obtenir un autre. Enlever la pellicule de l'emballage thermoformé et sortir le dispositif.



Professionnel de la santé :



Ne pas amorcer le dispositif. Cela entraînerait une perte de médicament.

Vérifier que l'indicateur affiche **2 points verts**. Sinon, jeter le dispositif et en obtenir un nouveau.

Remettre le dispositif au patient.

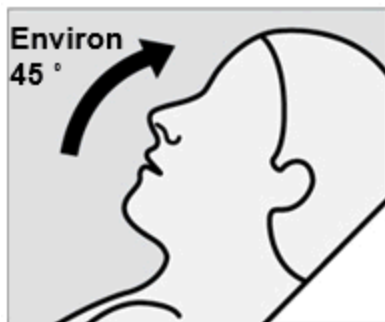
Étape 3 Préparation du patient



Le patient doit :

Tenir le dispositif comme illustré, le pouce soutenant doucement le piston.

Ne pas enfoncer le piston.



Le patient doit :

Incliner la tête vers l'arrière à environ **45 degrés** pendant l'administration pour retenir le médicament à l'intérieur du nez.

Étape 4 Administration d'une vaporisation dans chaque narine par le patient



Le patient doit :

Introduire l'embout bien droit dans la **première narine**.

L'appui-nez doit toucher **la peau entre les narines**.



Le patient doit :

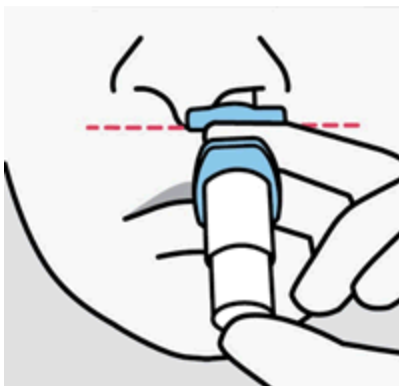
Boucher la narine opposée.

Inspirer par le nez tout en enfonçant le piston jusqu'à ce qu'il bloque.



Le patient doit :

Renifler doucement après la vaporisation pour retenir le médicament à l'intérieur du nez.

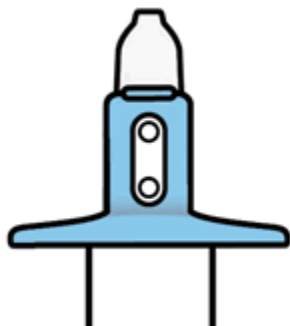


Le patient doit :

Changer de main pour introduire l'embout dans la **seconde narine**.

Répéter l'étape 4 pour administrer la deuxième vaporisation.

Étape 5 Confirmation de l'administration et repos



Professionnel de la santé :

Prendre le dispositif des mains du patient.

Vérifier que l'indicateur n'affiche aucun point vert. Si un point vert est visible, demander au patient de refaire la vaporisation dans la seconde narine.

Vérifier de nouveau l'indicateur pour confirmer que le dispositif est vide.



Le patient doit :

Rester au repos dans une position confortable (semi-inclinée, de préférence) pendant **5 minutes après l'utilisation de chaque dispositif**.

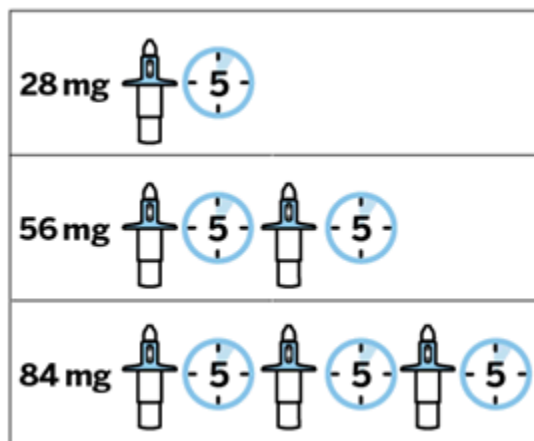


Ne pas se moucher. Si du liquide s'écoule, tamponner le nez avec un mouchoir.

Autres dispositifs (si nécessaire)



IMPORTANT : S'assurer que le patient **attend 5 minutes après l'utilisation de chacun des dispositifs**, le temps que le médicament soit absorbé.



Professionnel de la santé :

Répéter les étapes 2 à 5 pour chaque dispositif supplémentaire nécessaire.

Étape 6 Observation après l'administration

**SURVEILLER PENDANT
AU MOINS 2 HEURES**



Professionnel de la santé :

Garder le patient en observation pendant au moins 2 heures, c'est-à-dire jusqu'à ce qu'il soit stable et prêt à partir.

Rappeler au patient de ne pas entreprendre d'activités potentiellement dangereuses, telles que la conduite d'un véhicule à moteur ou l'utilisation de machinerie, avant le lendemain et après un sommeil réparateur.

Une liste de vérification pour faciliter l'administration de SPRAVATO et la surveillance du patient après l'administration du médicament est disponible ci-dessous et par l'intermédiaire du

programme JANSSEN JOURNEY™ au 1-833-257-7191 ou en ligne à l'adresse www.JanssenJourneyHCP.ca.

Mise au rebut : Jeter le ou les dispositifs utilisés conformément aux procédures locales relatives aux substances contrôlées.

Liste de vérification pour l'administration et la surveillance du traitement par SPRAVATO

Nom du patient :

Date du traitement :

Dose à administrer :

Préparation de l'administration

Vérifier que le patient n'a pas :

mangé pendant **au moins 2 heures** avant l'administration.

bu de liquide pendant **au moins 30 minutes** avant l'administration.

consommé d'alcool pendant **au moins 24 heures** avant l'administration.

utilisé un corticostéroïde par voie nasale ou un décongestionnant par voie nasale **au moins 1 heure** avant l'administration.

Confirmer en outre ce qui suit :

La patiente a été informé que SPRAVATO n'est pas recommandé si elle est enceinte ou si elle allaite.

La tension artérielle a été mesurée avant l'administration de la dose. Si la tension artérielle ne se situe pas à l'intérieur des valeurs jugées normales, la décision de retarder ou d'éviter le traitement par SPRAVATO doit être prise en s'appuyant sur le rapport bienfaits/risques pour chaque patient*.

L'utilisation de médicaments concomitants qui peuvent entraîner une sédation ou des variations de la tension artérielle a été vérifiée.

Les signes ou symptômes de problèmes urinaires ou vésicaux ont été vérifiés, y compris une douleur à la miction ou la présence de sang dans l'urine.

Les signes d'abus médicamenteux ou de pharmacodépendance sont surveillés.

Le patient ne semble pas être en état d'ébriété.

Le patient a été averti de la nécessité de surveiller toute aggravation clinique, tout comportement ou pensées suicidaires et tout changement inhabituel du comportement.

* En règle générale, une tension artérielle élevée est supérieure à 140/90 mm Hg.

Administration

Avant l'administration

Demander au patient de se moucher (avant d'utiliser le premier dispositif seulement).

S'assurer que la tête du patient est penchée vers l'arrière à environ 45 degrés, en utilisant un fauteuil inclinable ou un canapé et des oreillers, pour soutenir le dos et la tête du patient.

S'assurer que deux points verts sont visibles sur le dispositif avant l'administration.

Après l'administration

S'assurer que la dose complète a été reçue (aucun point vert ne doit être visible sur le dispositif).

Surveiller l'apparition de signes de tout effet indésirable lié au traitement, comme des effets dissociatifs, une sédation ou une augmentation de la tension artérielle.

Avant que le patient quitte le cabinet ou l'établissement de santé, assurez-vous de ce qui suit :

Le patient a fait l'objet d'une surveillance et son état est considéré comme étant cliniquement stable en ce qui concerne :

les symptômes dissociatifs et les troubles de la perception;

la sédation et la somnolence;

les variations de la tension artérielle*.

Il a été rappelé au patient de ne pas entreprendre d'activités potentiellement dangereuses nécessitant une totale vigilance et une parfaite coordination motrice, comme la conduite d'un véhicule à moteur ou l'utilisation de machinerie avant le lendemain et après un sommeil réparateur.

Le rendez-vous pour la prochaine séance de traitement a été fixé et le patient a reçu une note écrite à titre de rappel.

* En règle générale, une tension artérielle élevée est supérieure à 140/90 mm Hg.

Pour de plus amples renseignements, voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#), [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Système nerveux, Fonctions mentale et psychique](#); [7.1.1 Femmes enceintes](#), [7.1.2 Femmes qui allaitent](#).

4.5 Dose omise

Si le patient ne peut pas se présenter à une ou des séances de traitement et qu'il ne présente pas d'aggravation des symptômes dépressifs, le patient doit continuer le traitement selon le

calendrier d'administration actuel.

Si le patient ne peut pas se présenter à une ou des séances du traitement d'entretien et qu'il présente une aggravation des symptômes dépressifs, selon le jugement clinique, un ajustement de la dose de SPRAVATO ou de sa fréquence d'administration pourra s'avérer cliniquement approprié.

Si des étournelements surviennent immédiatement après l'administration, NE PAS utiliser un autre dispositif.

En cas d'administration dans la même narine, NE PAS utiliser un autre dispositif.

5 SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été signalé au cours des études cliniques portant sur SPRAVATO.

Symptômes et signes

La dose unique maximale d'eskétamine administrée par vaporisation nasale étudiée chez des volontaires sains était de 112 mg; cette dose était associée à des taux plus élevés d'effets indésirables tels que : étourdissements, hyperhidrose, somnolence, hypoesthésie, sensation d'état anormal, nausées et vomissements.

Des symptômes mettant en jeu le pronostic vital sont attendus compte tenu de l'expérience avec la kétamine administrée à une dose 25 fois supérieure à la dose utilisée habituellement en anesthésie. Les symptômes cliniques décrits sont les suivants : convulsions, arythmies cardiaques et arrêt respiratoire. Une dépression respiratoire, des épisodes apnéiques et des complications des voies respiratoires ont été décrits à des doses 5 à 10 fois supérieures à la dose utilisée habituellement en anesthésie, tandis qu'une dépression respiratoire transitoire légère ou modérée a été signalée aux doses d'anesthésie lors d'une administration intraveineuse rapide ou à des doses d'anesthésie élevées.

Traitement

Il n'existe pas d'antidote spécifique pour le surdosage par eskétamine. En cas de surdosage, il faut envisager la possibilité d'une implication de plusieurs médicaments. Il est recommandé de contacter un centre antipoison pour obtenir les plus récentes recommandations relatives à la prise en charge d'un surdosage. La prise en charge d'un surdosage par SPRAVATO doit consister en un traitement des symptômes cliniques et une surveillance appropriée. Une supervision et une surveillance étroites doivent être maintenues jusqu'à ce que le patient se rétablisse.

Pour traiter une surdose présumée, contacter le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 2 : Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Intranasale	Solution pour administration intranasale Chaque vaporisateur nasal à usage unique délivre un total de 28 mg d'eskétamine (sous forme de chlorhydrate) en deux vaporisations.	Acide citrique monohydraté Édétate disodique Hydroxyde de sodium Eau pour préparations injectables

SPRAVATO est offert sous forme d'une solution aqueuse de chlorhydrate d'eskétamine dans un vaporisateur nasal à usage unique. Le dispositif délivre deux vaporisations, une vaporisation dans chaque narine. Le volume total de produit médicamenteux à administrer par dispositif est de 0,2 mL, ce qui représente un total de 32,3 mg de chlorhydrate d'eskétamine (équivalent à 28 mg d'eskétamine).

Le vaporisateur nasal SPRAVATO à 28 mg est emballé dans un emballage thermoformé scellé présenté dans une boîte. SPRAVATO est un dispositif à usage unique seulement. Jeter tout produit médicamenteux inutilisé et tout déchet conformément aux exigences locales.

Chaque boîte de SPRAVATO contient un dépliant distinct intitulé « Mode d'emploi » et un feuillet intitulé « Renseignements destinés aux patients ».

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

SPRAVATO ne doit pas être utilisé chez les adultes originaires d'Asie de l'Est atteints d'un trouble dépressif majeur et qui n'ont pas répondu de manière adéquate à au moins deux traitements distincts par différents antidépresseurs (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Appareil cardiovasculaire

Effet sur la tension artérielle et le risque cardiovasculaire

SPRAVATO entraîne des augmentations de la tension artérielle systolique et diastolique à toutes les doses recommandées. Ces augmentations atteignent un pic environ 40 minutes après l'administration du médicament et durent jusqu'à 4 heures de temps. Une augmentation substantielle de la tension artérielle peut survenir même si des effets plus faibles sur la tension artérielle ont été observés avec les administrations précédentes (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

SPRAVATO est contre-indiqué chez les patients pour lesquels une augmentation de la tension artérielle ou de la pression intracrânienne représente un risque important (p. ex. patients avec une maladie vasculaire anévrismale, une malformation artérioveineuse, des antécédents d'hémorragie intracérébrale ou ayant présenté récemment un événement cardiovasculaire majeur) (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Évaluer attentivement les patients présentant d'autres affections cardiovasculaires et cérébrovasculaires cliniquement significatives ou instables avant de prescrire SPRAVATO et instaurer le traitement seulement si les bienfaits thérapeutiques surpassent les risques. Chez ces patients, l'administration de SPRAVATO doit avoir lieu dans un établissement doté d'un équipement de réanimation approprié et de professionnels de la santé formés en réanimation cardiopulmonaire (voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) et [4.1 Considérations posologiques](#)). Voici des exemples d'affections pour lesquelles l'instauration de SPRAVATO doit être envisagée avec prudence (exemples non exhaustifs) :

- Hypertension instable ou mal contrôlée
- Antécédents d'événements cardiovasculaires, y compris d'infarctus du myocarde (IM), à condition que ces patients soient cliniquement stables et ne présentent aucun symptôme cardiaque avant l'administration de la dose
- Patients atteints de bradycardie ou de tachyarythmie non contrôlée qui entraîne une instabilité hémodynamique
- Antécédents d'accident ischémique cérébral ou d'accident ischémique transitoire
- Cardiopathie valvulaire hémodynamiquement significative comme la régurgitation mitrale, la sténose aortique ou la régurgitation aortique
- Insuffisance cardiaque de classe III-IV de la *New York Heart Association* (NYHA), quelle qu'en soit la cause

Évaluer attentivement les patients ayant des antécédents de lésions cérébrales, d'encéphalopathie hypertensive, de traitement intrathécal par shunts ventriculaires ou de toute autre affection associée à une pression intracrânienne accrue, et instaurer le traitement uniquement si les bienfaits thérapeutiques surpassent les risques. Chez ces patients une surveillance post-administration plus étroite qui comprend une évaluation fréquente de la tension artérielle et des symptômes est nécessaire. Ces patients présentent un risque plus élevé de développer une encéphalopathie avec même de petites augmentations de la tension artérielle.

Environ 8 % à 17 % des patients traités par SPRAVATO et 1 % à 3 % des patients sous placebo ont présenté une augmentation de plus de 40 mm Hg de la tension artérielle systolique et/ou de plus de 25 mm Hg de la tension artérielle diastolique dans la première 1,5 heure suivant l'administration au moins une fois au cours des 4 premières semaines de traitement.

Évaluer la tension artérielle avant l'administration de SPRAVATO. Chez les patients dont la tension artérielle avant l'administration de la dose est jugée élevée (en règle générale supérieure à 140/90 mm Hg), la décision de retarder ou d'éviter le traitement par SPRAVATO doit tenir compte du rapport bienfaits/risques pour chaque patient. Il est recommandé d'utiliser des traitements pharmacologiques et/ou des modifications des habitudes de vie pour réduire la tension artérielle avant de commencer le traitement par SPRAVATO.

Évaluer de nouveau la tension artérielle après l'administration de SPRAVATO. Inclure une évaluation de la tension artérielle environ 40 minutes après l'administration de la dose et continuer à la surveiller par la suite jusqu'à ce qu'elle revienne à des valeurs acceptables, selon la situation clinique (voir [4.1 Considérations posologiques](#)). S'assurer que le patient est cliniquement stable 2 heures après l'administration de la dose ou poursuivre la surveillance si

ce n'est pas le cas. Si la tension artérielle reste élevée, il est nécessaire de solliciter rapidement l'assistance de praticiens expérimentés dans la prise en charge des variations de tension artérielle. Les patients présentant des symptômes de crise hypertensive (p. ex. douleur dans la poitrine, essoufflement) ou d'encéphalopathie hypertensive (p. ex. céphalée intense et soudaine, troubles visuels, convulsions, diminution de l'état de conscience ou déficits neurologiques focaux) doivent être immédiatement orientés vers un service assurant des soins d'urgence.

L'utilisation concomitante de SPRAVATO et d'autres médicaments qui augmentent la tension artérielle, y compris, mais sans s'y limiter, psychostimulants (p. ex. amphétamines, méthylphénidate), autres sympathomimétiques, triptans, inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) et inhibiteurs du récepteur du facteur de croissance endothélial vasculaire doit être évitée ou être associée à une surveillance étroite de la tension artérielle (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Il faut informer les patients qu'un traitement par SPRAVATO augmente la tension artérielle et la fréquence cardiaque et qu'ils doivent rester en observation sous la supervision d'un professionnel de la santé jusqu'à la disparition de ces effets.

Dépendance et tolérance

SPRAVATO contient de l'eskétamine, une substance contrôlée inscrite à l'annexe 1. SPRAVATO peut faire l'objet d'abus ou de mésusage, causer une dépendance physique et par conséquent présenter un risque d'usage détourné. Il faut prendre des mesures appropriées pour protéger SPRAVATO d'un usage détourné (voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#)).

SPRAVATO n'est offert que dans le cadre d'un programme de distribution contrôlée appelé Programme JANSSEN JOURNEY™ (voir [1 INDICATIONS](#)).

La kétamine, mélange racémique d'arkétamine et d'eskétamine est un médicament faisant l'objet d'abus. Des scores comparables d'évaluations subjectives d'« appréciation de substance » et des scores comparables d'autres mesures d'effets subjectifs du médicament ont été observés entre SPRAVATO (à 84 mg et à 112 mg) et la kétamine administrée par voie intraveineuse chez des utilisateurs de drogues multiples à des fins récréatives, ce qui suggère un risque similaire d'abus. Dans les essais cliniques, les effets très fréquents rapportés avec SPRAVATO comprenaient : dissociation, étourdissements et somnolence. Les effets fréquents comprenaient : sensation d'état anormal, sensation d'ébriété, humeur euphorique et hallucinations (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Dans des rapports publiés, des personnes qui dépendaient de la kétamine ont signalé les symptômes de sevrage suivants : envie de consommer, anxiété, tremblements, transpiration et palpitations.

Les personnes ayant des antécédents d'abus de drogues ou de dépendance peuvent présenter un risque accru d'abus et de mésusage de SPRAVATO. Il est recommandé de tenir compte des risques et des bienfaits thérapeutiques associés à la prescription de SPRAVATO avant de traiter les personnes ayant des antécédents de troubles liés à la consommation de substances, y compris à l'alcool. Évaluer le risque d'abus ou de mésusage pour chaque patient avant de prescrire SPRAVATO et surveiller chez tous les patients recevant SPRAVATO l'apparition de signes ou symptômes d'abus, de mésusage ou de dépendance, y compris un comportement de

recherche de drogues et la survenue de symptômes de sevrage. Si vous soupçonnez un abus ou une mauvaise utilisation de substances, évaluez avec soin les risques de la poursuite du traitement par rapport à son abandon et consultez les lignes directrices cliniques sur la dépression associée à un trouble comorbide de consommation de substances. Si nécessaire, orientez le patient vers un psychiatre expérimenté dans la prise en charge de cette maladie.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

SPRAVATO affecte grandement la capacité à conduire et à utiliser des machines.

Avant l'administration de SPRAVATO, il faut expliquer aux patients qu'ils ne peuvent pas entreprendre des activités potentiellement dangereuses nécessitant une totale vigilance et une parfaite coordination motrice, comme conduire un véhicule à moteur ou utiliser des machines, avant le lendemain et après un sommeil réparateur. Expliquer aux patients qu'ils doivent s'assurer d'avoir un moyen de transport sécuritaire après le traitement par SPRAVATO.

Deux études ont été menées pour évaluer les effets de SPRAVATO sur la capacité de conduire. Bien que les effets de SPRAVATO à 84 mg aient été comparables à ceux du placebo 8 et 18 heures après l'administration de la dose, deux sujets traités par SPRAVATO dans l'une des études ont cessé le test de conduite 8 heures après l'administration de la dose en raison d'effets indésirables liés à SPRAVATO (voir [10.2 Pharmacodynamie](#)).

Système endocrinien et métabolisme

En raison du risque accru d'hypertension et de tachycardie, utiliser SPRAVATO avec prudence chez les patients atteints d'hyperthyroïdie qui n'ont pas été suffisamment traités. Évaluer les patients avec le plus grand soin avant de prescrire SPRAVATO et instaurer le traitement seulement si les bienfaits thérapeutiques surpassent les risques.

Appareil digestif

Nausées et vomissements

Les nausées et les vomissements étaient parmi les effets indésirables les plus fréquents signalés dans les essais cliniques sur SPRAVATO; ces deux effets ont été rapportés respectivement par environ 27 et 10 % des patients. En général, ces événements se sont produits et se sont résolus le jour même de l'administration de la dose. Des événements sévères ont été signalés chez moins de 2 % des patients au cours des essais.

Discuter avec les patients du risque de nausées et de vomissements après l'administration de SPRAVATO. Les patients doivent être avisés de ne pas manger au moins 2 heures avant l'administration et de ne pas boire de liquide au moins 30 minutes avant l'administration (voir [4.1 Considérations posologiques](#)).

Appareil génito-urinaire

Cystite ulcéreuse ou interstitielle

Des cas de cystite ulcéreuse ou interstitielle ont été signalés chez des sujets qui utilisaient de la kétamine à des fins récréatives ou pour le traitement d'une douleur chronique à des doses élevées avec une utilisation à long terme. Dans les études à court terme, les patients traités par

SPRAVATO présentait une incidence plus élevée de symptômes de l'appareil urinaire inférieur, comme la pollakiurie, la dysurie, l'urgence mictionnelle, la nycturie et la cystite (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Surveiller la présence de symptômes urinaires et vésicaux pendant le traitement par SPRAVATO et orienter vers le professionnel de la santé approprié, selon la situation clinique.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

SPRAVATO n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). L'utilisation dans cette population n'est pas recommandée.

Les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) peuvent présenter des effets indésirables plus intenses ou prolongés. Par conséquent, ces patients pourraient nécessiter une surveillance plus étroite et plus longue après l'administration du médicament, comparativement aux patients n'ayant pas d'insuffisance hépatique.

(Voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#).)

Des profils hépatocellulaires et cholestatiques d'augmentations des enzymes hépatiques, de dilatation des voies biliaires et de fibrose hépatique ont été signalés après l'exposition à la kétamine, en particulier dans les cas de doses répétées, d'utilisation chronique ou de mésusage. Un risque d'hépatotoxicité avec le traitement par SPRAVATO ne pouvant être exclu, il faut envisager une surveillance régulière de la fonction hépatique voire l'abandon du traitement si des augmentations cliniquement significatives des enzymes hépatiques sont observées (voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).

Surveillance et examens de laboratoire

SPRAVATO doit être administré sous la supervision directe d'un professionnel de la santé. Surveiller :

- la tension artérielle avant et après l'administration de SPRAVATO. Inclure une évaluation de la tension artérielle environ 40 minutes après l'administration de la dose et continuer à la surveiller par la suite jusqu'à ce qu'elle revienne à des valeurs acceptables. La surveillance doit être plus étroite chez les patients atteints d'affections médicales ou prenant des médicaments concomitants pouvant exacerber les hausses de tension artérielle ou accroître le risque d'élévation de la tension artérielle.
- les patients pendant au moins 2 heures après chaque séance de traitement jusqu'à ce qu'ils soient cliniquement stables, et s'assurer qu'une assistance médicale est disponible pour prendre en charge les réactions des patients de manière appropriée. Une évaluation doit être effectuée pour déterminer quand le patient est apte à quitter l'établissement de santé (voir [Liste de vérification pour l'administration et la surveillance du traitement par SPRAVATO](#)).
- les signes et symptômes d'abus, de mésusage ou de dépendance.
- la survenue d'idées suicidaires ou d'autres indicateurs de risque de comportement suicidaire, en particulier aux stades précoces du traitement et à la suite de toute

modification prévue ou non prévue du traitement, y compris les ajustements posologiques, l'interruption et l'abandon du traitement.

- l'apparition de symptômes urinaires et vésicaux.
- la fonction hépatique régulièrement.

Système nerveux

Déficit cognitif

SPRAVATO entraîne des effets indésirables aigus (tels que : somnolence, sédation, symptômes dissociatifs, troubles de la perception, étourdissements, vertige et anxiété) qui altèrent l'attention, le jugement, la pensée, la vitesse de réaction et les aptitudes motrices (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Dans les études cliniques, SPRAVATO a entraîné un déclin des performances cognitives 40 minutes après l'administration de la dose. Les performances cognitives et l'effort mental étaient comparables entre SPRAVATO et le placebo 2 heures après l'administration de la dose. La somnolence était comparable 4 heures après l'administration de la dose.

Des troubles cognitifs et des troubles de la mémoire à long terme ont été signalés avec l'utilisation prolongée de la kétamine. Aucun effet indésirable de SPRAVATO en vaporisation nasale n'a été observé sur le fonctionnement cognitif de patients plus jeunes dans le cadre d'une étude ouverte d'un an sur l'innocuité; toutefois, un ralentissement du temps de réaction dans l'exécution de tâches cognitives a été observé chez les patients âgés. Les effets cognitifs à long terme de SPRAVATO n'ont pas été systématiquement évalués au-delà d'un an. Par conséquent, les risques de troubles cognitifs et de troubles de la mémoire demeurent inconnus.

Dans les études chez l'animal portant sur l'eskétamine et la kétamine, des résultats suggérant un déficit cognitif à long terme ont été rapportés (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Une perte neuronale à long terme a été signalée avec la kétamine.

Étourdissements et vertige

Les étourdissements et le vertige étaient parmi les effets indésirables les plus fréquents signalés avec SPRAVATO (rapportés chez 28 % à 51 % des patients, toutes études cliniques confondues) (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). La plupart de ces événements se sont résolus le jour de l'administration de la dose; toutefois, certains se sont prolongés ou sont apparus plus tard. Au cours de l'ensemble des essais, des événements sévères ont été signalés chez moins de 3 % des patients.

Sédation

Les effets indésirables liés à la sédation et à la somnolence étaient parmi les effets indésirables le plus fréquemment signalés avec SPRAVATO (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). La plupart d'entre eux se sont résolus le jour de l'administration de la dose; toutefois, certains se sont prolongés ou sont apparus plus tard. De rares cas de sédation profonde ont été signalés.

Prise en charge des réactions neurologiques post-administration

Discuter avec les patients du risque de détérioration cognitive aiguë, d'étourdissements et de sédation après un traitement par SPRAVATO. Il faut aviser les patients de signaler tout effet latent ou prolongé.

L'utilisation concomitante de dépresseurs du système nerveux central (p. ex. benzodiazépines, opioïdes, alcool) peut augmenter la sédation (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). Faire preuve de grande prudence et surveiller étroitement la sédation lors de l'utilisation concomitante de SPRAVATO et de dépresseurs du système nerveux central.

Après l'administration de SPRAVATO, à chaque séance de traitement, il faut surveiller les patients pendant au moins 2 heures jusqu'à ce qu'ils soient cliniquement stables. Suivre toutes les procédures décrites dans [4.1 Considérations posologiques](#).

(Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).)

Fonctions mentale et psychique

Dissociation

Les effets indésirables liés à la dissociation et à la déréalisation étaient parmi les effets indésirables le plus fréquemment signalés avec SPRAVATO (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Dans un essai à dose fixe, les mesures des symptômes dissociatifs étaient liées à la dose. Dans moins de 4 % des cas, les effets dissociatifs étaient sévères. Chez certains patients, les symptômes dissociatifs pouvaient être associés à de l'anxiété ou de la panique, en particulier à l'instauration du traitement. Les effets dissociatifs se sont généralement produits et résolus le jour de l'administration de la dose.

Utiliser SPRAVATO avec prudence chez les patients en psychose ou ayant des antécédents de psychose. Évaluer soigneusement le patient avant de prescrire SPRAVATO et instaurer le traitement que si les bienfaits thérapeutiques surpassent les risques.

Discuter avec les patients des propriétés dissociatives de SPRAVATO et des expériences subjectives qu'ils pourraient rencontrer, y compris déréalisation, sensation d'ébriété ou d'état anormal, troubles de la perception et hallucinations.

Après l'administration de SPRAVATO, à chaque séance de traitement, il faut surveiller les patients pendant au moins 2 heures jusqu'à ce qu'ils soient cliniquement stables. Suivre toutes les procédures décrites dans [4.1 Considérations posologiques](#).

(Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).)

Manie et trouble bipolaire

Des cas de manie ont été observés avec SPRAVATO au cours des essais cliniques.

Utiliser SPRAVATO avec prudence chez les patients présentant une manie ou un trouble bipolaire ou ayant des antécédents de ces troubles. Évaluer soigneusement le patient avant de prescrire SPRAVATO et instaurer le traitement que si les bienfaits thérapeutiques surpassent les risques.

Suicide

Des cas de suicide réussi ont été observés chez des patients exposés à SPRAVATO au cours des essais cliniques y compris chez des patients sans antécédents connus de comportement suicidaire ou qui étaient en rémission de leur dépression. Ces événements se sont produits au cours d'études cliniques ouvertes et de phases non contrôlées. Par conséquent, il n'est pas possible d'évaluer de manière fiable le lien de causalité entre ces événements et le traitement par SPRAVATO.

La dépression est associée à un risque accru de pensées suicidaires, d'automutilation et de suicide (événements liés au suicide). D'après l'expérience clinique générale, le risque de suicide peut augmenter aux stades précoces du rétablissement.

On sait que les patients ayant des antécédents d'événements liés au suicide ou ceux qui présentent un degré significatif d'idées suicidaires avant le début du traitement ont un risque accru de pensées suicidaires ou de tentatives de suicide. Il faut s'assurer que ces patients font l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement.

Surveiller rigoureusement la survenue d'idées suicidaires ou d'autres indicateurs de risque de comportement suicidaire aux stades précoces du traitement et à la suite de toute modification prévue ou non prévue du traitement, y compris les ajustements posologiques, l'interruption et l'abandon du traitement. Avertir les patients (et les aidants) de la nécessité de surveiller la survenue de toute aggravation clinique, de tout comportement ou pensée suicidaire et de tout changement inhabituel de comportement; consulter immédiatement un médecin si ces symptômes sont présents (voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#)).

L'efficacité de SPRAVATO n'a pas été démontrée dans la prévention du suicide ni dans la réduction des idées ou des comportements suicidaires dans les essais cliniques de phase III (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)). L'utilisation de SPRAVATO n'exclut pas la nécessité d'une hospitalisation si cela est cliniquement justifié, même si les patients présentent une amélioration après une dose initiale de SPRAVATO.

Appareil respiratoire

Une dépression respiratoire peut survenir à des doses élevées ou après une injection intraveineuse rapide de doses anesthésiques d'eskétamine ou de kétamine.

Après la mise en marché, de rares cas de dépression respiratoire ont été signalés avec l'utilisation de SPRAVATO. La plupart de ces cas sont survenus lors d'un traitement par SPRAVATO en association avec d'autres déprimeurs du système nerveux central (SNC) et chez des patients présentant des comorbidités telles que : obésité, anxiété, maladies cardiovasculaires et respiratoires. Ces événements étaient de nature passagère et se sont résolus après une stimulation verbale/tactile ou un apport supplémentaire en oxygène.

L'utilisation concomitante de SPRAVATO et de déprimeurs du SNC peut accroître le risque de dépression respiratoire (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). Il faut surveiller étroitement la survenue d'une dépression respiratoire en cas de traitement associant SPRAVATO à des déprimeurs du SNC et s'assurer qu'une assistance médicale est disponible pour prendre en charge de manière appropriée une dépression respiratoire éventuelle.

Évaluer avec soin les patients présentant des affections respiratoires cliniquement significatives ou instables avant de prescrire SPRAVATO et instaurer le traitement seulement si les bienfaits thérapeutiques surpassent les risques. Chez ces patients, l'administration de SPRAVATO doit avoir lieu dans un établissement doté d'un équipement de réanimation approprié et de professionnels de la santé formés en réanimation cardiopulmonaire. Voici des exemples d'affections pour lesquelles l'instauration de SPRAVATO doit être envisagée avec soin (exemples non exhaustifs) :

- insuffisance pulmonaire significative, y compris la MPOC.
- apnée du sommeil avec obésité morbide (IMC \geq 35).

(Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#).)

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'utilisation de SPRAVATO doit être évitée chez les femmes en mesure de procréer qui ont l'intention de devenir enceintes ainsi que pendant la grossesse, en prenant en très grande considération les risques encourus par l'enfant et les bienfaits thérapeutiques potentiels pour la mère. Afin d'éviter d'exposer le fœtus à l'eskétamine, il faut conseiller aux femmes en mesure de procréer d'utiliser une méthode de contraception hautement efficace pendant le traitement et jusqu'à 6 semaines suivant la fin du traitement par SPRAVATO. Si une femme devient enceinte pendant le traitement, SPRAVATO doit être arrêté et la patiente doit être informée dès que possible du risque pour le fœtus et des options cliniques et thérapeutiques.

Les risques associés à SPRAVATO pendant la grossesse n'ont pas été étudiés. Les données provenant de femmes enceintes au cours des essais cliniques avec SPRAVATO étaient très limitées. Des études chez l'animal ont montré que la kétamine, mélange racémique d'arkétamine et d'eskétamine, induisait une neurotoxicité développementale. Le risque d'effets neurotoxiques de l'eskétamine sur le fœtus ne peut être exclu (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction](#)).

Registre des grossesses

Il existe un registre d'exposition durant la grossesse qui surveille l'évolution des grossesses chez les femmes exposées aux antidépresseurs, y compris SPRAVATO. Il faut encourager les femmes enceintes exposées à SPRAVATO à s'inscrire au *National Pregnancy Registry for Antidepressants*. Pour des renseignements sur ce registre, composer le 1-866-961-2388 ou consulter le site Web suivant :

<https://womensmentalhealth.org/research/pregnancyregistry/antidepressants/> (en anglais seulement)

7.1.2 Femmes qui allaitent

L'utilisation de SPRAVATO doit être évitée chez les femmes qui allaitent. Les patientes doivent être avisées de ne pas prendre de traitement par SPRAVATO pendant l'allaitement ou d'interrompre l'allaitement si un traitement par SPRAVATO est instauré.

Les risques associés à SPRAVATO pendant l'allaitement n'ont pas été étudiés chez l'humain. Nous ne disposons d'aucune donnée pour évaluer les effets de l'eskétamine sur la production de lait maternel, sur sa présence même dans le lait maternel ou sur ses effets sur le nourrisson allaité. On s'attend à ce que l'eskétamine soit excrétée dans le lait maternel humain en s'appuyant sur la détection d'eskétamine mise en évidence dans le plasma de rats allaités (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction](#)) et en s'appuyant sur les données publiées confirmant la présence de kétamine dans le lait de vaches à qui l'on a administré de la kétamine par voie intraveineuse.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Aucune donnée n'est disponible chez les patients de moins de 18 ans. L'utilisation de SPRAVATO n'est pas autorisée chez les enfants (voir [1.1 Enfants](#)).

7.1.4 Personnes âgées

L'instauration de SPRAVATO n'est pas recommandée chez les patients âgés de 65 ans ou plus car on n'a pas établi de données probantes relatives à l'efficacité dans cette population (voir [1.2 Personnes âgées](#) et [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

L'analyse pharmacocinétique a montré que les valeurs moyennes de la C_{max} et de l'ASC de l'eskétamine étaient plus élevées chez les patients âgés que chez les patients adultes plus jeunes (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)). Par conséquent, dans les études cliniques, SPRAVATO a été instauré à 28 mg et pouvait être ajusté à 56 ou à 84 mg (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Aucune différence significative n'a été observée dans le profil d'innocuité chez les patients âgés de 65 ans et plus dans une étude comparativement aux études menées chez des adultes âgés de moins de 65 ans. Toutefois, une sensibilité accrue des patients âgés (p. ex. au risque de chute) ne peut pas être exclue (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

SPRAVATO n'a pas été étudié chez les patients âgés comme traitement à court terme du trouble dépressif majeur nécessitant des soins psychiatriques urgents.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Trouble dépressif majeur chez les adultes qui n'ont pas répondu adéquatement à au moins deux traitements distincts par différents antidépresseurs

L'innocuité de SPRAVATO a été évaluée chez 1 601 adultes atteints d'un trouble dépressif majeur (et n'ayant pas répondu à au moins deux traitements antidépresseurs administrés par voie orale à une dose et pendant une durée adéquates durant l'épisode dépressif majeur en cours) dans le cadre de 5 études de phase III (3 études à court terme et 2 études à long terme). Parmi tous les patients traités par SPRAVATO dans le cadre des études de phase III menées à terme, 479 patients (29,9 %) ont été exposés au traitement pendant au moins 6 mois et 178 (11,1 %) pendant au moins 12 mois.

Dans le programme de phase III, les effets indésirables le plus fréquemment observés chez les patients traités par SPRAVATO en association avec un antidépresseur oral étaient les suivants : dissociation, étourdissements, nausées, sédation, céphalée, vertige, dysgueusie, hypoesthésie, augmentation de la tension artérielle, anxiété et vomissements. La majorité de

ces événements étaient transitoires et se sont produits et résolus le jour de l'administration.

En incluant un essai à long terme en cours, les événements indésirables graves considérés par l'investigateur comme étant liés au traitement par SPRAVATO et signalés par au moins 2 patients étaient les suivants : suicidalité (2 cas d'idées suicidaires et 1 tentative de suicide), hypertension (1 cas d'augmentation de la tension artérielle et 1 cas d'urgence hypertensive) et anxiété (1 trouble anxieux et 1 cas d'anxiété). Les événements indésirables les plus fréquents ayant entraîné l'abandon de SPRAVATO étaient les suivants (par ordre de fréquence décroissante) : anxiété, dépression, augmentation de la tension artérielle, étourdissements, idées suicidaires, dissociation, nausées, vomissements, céphalée, faiblesse musculaire, vertige, hypertension, crise de panique et sédation. Dans une étude donnée, chacun de ces événements a été rapporté à une incidence de 2 % ou moins.

Traitement à court terme du trouble dépressif majeur nécessitant des soins psychiatriques urgents

L'innocuité de SPRAVATO a été évaluée chez 227 adultes pour le traitement du trouble dépressif majeur nécessitant des soins psychiatriques urgents dans le cadre de deux études de phase III à court terme (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#) pour une description de la population étudiée). De tous les patients sous SPRAVATO dans les études de phase III terminées, 184 (81 %) ont reçu les huit doses pendant une période de traitement de 4 semaines.

Les effets indésirables le plus fréquemment observés chez les patients traités par SPRAVATO plus un antidépresseur oral (incidence \geq 5 % et au moins deux fois plus que le placebo en vaporisateur nasal plus un antidépresseur oral) étaient la dissociation, les étourdissements, la sédation, l'augmentation de la tension artérielle, l'hypoesthésie, les vomissements, l'humeur euphorique et le vertige. La majorité de ces événements étaient transitoires; ils survenaient et disparaissaient le jour de l'administration de SPRAVATO.

Les événements indésirables graves considérés par l'investigateur comme possiblement liés à l'utilisation de SPRAVATO comprenaient un trouble de dépersonnalisation/déréalisation et une tentative de suicide (chez un patient, respectivement) dans le groupe SPRAVATO plus un antidépresseur oral. Les événements indésirables les plus fréquents ayant entraîné l'abandon de SPRAVATO chez plus d'un patient (par ordre de fréquence décroissante) étaient les suivants : dissociation, trouble de dépersonnalisation/déréalisation, augmentation de la tension artérielle et nausées. Chacun de ces événements a été signalé à une incidence inférieure à 2 %.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Trouble dépressif majeur chez les adultes qui n'ont pas répondu adéquatement à au moins deux traitements distincts par différents antidépresseurs

Le **Tableau 3** présente l'incidence des effets indésirables survenus chez des patients adultes (âgés de 18 à moins de 65 ans) atteints d'un trouble dépressif majeur et n'ayant pas répondu à au moins deux traitements antérieurs. Les données proviennent d'un groupe de données sur l'innocuité de 2 études randomisées à court terme (4 semaines) menées en double insu et contrôlées par placebo.

Tableau 3 : Événements indésirables liés au traitement survenus chez au moins 1 % des patients traités par SPRAVATO plus un antidépresseur oral, et à une incidence supérieure par rapport au placebo plus un antidépresseur oral dans un groupe de données provenant de 2 essais cliniques à court terme (4 semaines) menés chez des adultes (âgés de 18 à moins de 65 ans) présentant un trouble dépressif majeur et n'ayant pas répondu à au moins 2 traitements antérieurs

	SPRAVATO¹ + antidépresseur oral² (n = 346)	Placebo + antidépresseur oral² (n = 222)
Affections cardiaques		
Tachycardie ³	6 (2 %)	1 (0 %)
Affections de l'oreille et du labyrinthe		
Vertige ³	78 (23 %)	6 (3 %)
Affections gastro-intestinales		
Nausées	98 (28 %)	19 (9 %)
Vomissements	32 (9 %)	4 (2 %)
Diarrhée	23 (7 %)	13 (6 %)
Bouche sèche	19 (5 %)	7 (3 %)
Constipation	11 (3 %)	3 (1 %)
Dyspepsie	7 (2 %)	4 (2 %)
Gêne abdominale	6 (2 %)	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Sensation d'ébriété	19 (5 %)	1 (0 %)
Sensation d'état anormal	12 (3 %)	0
Pleurs	7 (2 %)	2 (1 %)
Infections et infestations		
Infection urinaire	6 (2 %)	3 (1 %)
Investigations		
Augmentation de la tension artérielle	36 (10 %)	6 (3 %)
Gain pondéral	4 (1 %)	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Augmentation de l'appétit	5 (1 %)	0
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Spasmes musculaires	8 (2 %)	0
Dorsalgie	4 (1 %)	2 (1 %)
Affections du système nerveux		
Étourdissements ³	101 (29 %)	17 (8 %)
Sédation ³	79 (23 %)	21 (9 %)

	SPRAVATO¹ + antidépresseur oral² (n = 346)	Placebo + antidépresseur oral² (n = 222)
Céphalée ³	70 (20 %)	38 (17 %)
Dysgueusie ³	66 (19 %)	30 (14 %)
Hypoesthésie ³	63 (18 %)	5 (2 %)
Léthargie ³	37 (11 %)	12 (5 %)
Dysarthrie ³	15 (4 %)	0
Tremblement ³	12 (3 %)	2 (1 %)
Détérioration mentale	11 (3 %)	2 (1 %)
Vision tunnelaire	5 (1 %)	2 (1 %)
Migraine	4 (1 %)	1 (0 %)
Affections psychiatriques		
Dissociation ³	142 (41 %)	21 (9 %)
Anxiété ³	45 (13 %)	14 (6 %)
Insomnie	29 (8 %)	16 (7 %)
Humeur euphorique	15 (4 %)	2 (1 %)
Diminution de la libido	5 (1 %)	0
Retard psychomoteur	5 (1 %)	0
Dépression	4 (1 %)	0
Affections du rein et des voies urinaires		
Pollakiurie ³	11 (3 %)	1 (0 %)
Dysurie	6 (2 %)	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Gêne nasale ³	23 (7 %)	11 (5 %)
Irritation de la gorge	23 (7 %)	9 (4 %)
Douleur oropharyngée	9 (3 %)	5 (2 %)
Rhinorrhée	7 (2 %)	2 (1 %)
Syndrome de toux d'origine des voies aériennes supérieures (STOVAS)	6 (2 %)	3 (1 %)
Toux	4 (1 %)	0
Épistaxis	4 (1 %)	2 (1 %)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Hyperhidrose	14 (4 %)	5 (2 %)
Prurit	7 (2 %)	1 (0 %)

1. SPRAVATO administré aux doses recommandées de 56 ou de 84 mg selon des schémas posologiques fixes ou flexibles.
2. Les investigateurs ont choisi l'une des options suivantes : duloxétine, venlafaxine à libération prolongée; escitalopram ou sertraline.
3. Les termes suivants ont été combinés :
Anxiété comprend : anxiété; anxiété d'anticipation; trouble anxieux; trouble anxieux généralisé; agitation; peur; nervosité; tension nerveuse; crise de panique; trouble panique; réaction de panique; sensation de nervosité; irritabilité; tremblement psychogène.
Augmentation de la tension artérielle comprend : augmentation de la tension artérielle; augmentation de la tension artérielle systolique; augmentation de la tension artérielle diastolique; hypertension; maladie cardiaque hypertensive; crise hypertensive.
Dissociation comprend : dissociation; trouble de dépersonnalisation/déréalisation; déréalisation; trouble dissociatif; flash-backs; hallucination; hallucination auditive; hallucination somatique; hallucination visuelle; illusion; hyperacousie; acouphène; diplopie; vision trouble; gêne oculaire; photophobie; altération visuelle; dysesthésie; dysesthésie buccale; paresthésie; paresthésie buccale;

paresthésie pharyngée; perception du temps perturbée; rêve diurne; perception délirante; sensation de chaud; sensation de froid; sensation de modification de la température corporelle.

Étourdissements comprend : étourdissements; étourdissements orthostatiques; étourdissements liés à une intervention; étourdissements à l'effort.

Dysarthrie comprend : dysarthrie; trouble de la parole; élocution lente.

Dysgueusie comprend : dysgueusie; hypogueusie.

Céphalée comprend : céphalée; céphalée d'origine sinusienne.

Hypoesthésie comprend : hypoesthésie; hypoesthésie buccale; hypoesthésie des dents; hypoesthésie pharyngée; hypoesthésie intranasale.

Léthargie comprend : léthargie; fatigue; amorphe.

Gêne nasale comprend : gêne nasale; croûtes nasales; sécheresse nasale; prurit nasal.

Sédation comprend : sédation; somnolence; altération de l'état de conscience; diminution du niveau de conscience; hypersomnie; stupeur.

Tachycardie comprend : tachycardie sinusale; tachycardie; augmentation de la fréquence cardiaque; extrasystole.

Tremblement comprend : tremblement; tremblement intentionnel.

Vertige comprend : vertige; vertige positionnel.

Traitement à court terme du trouble dépressif majeur nécessitant des soins psychiatriques urgents

Le [Tableau 4](#) montre l'incidence des effets indésirables survenus chez les patients traités par SPRAVATO plus un antidépresseur oral et à une incidence supérieure par rapport au placebo en vaporisateur nasal plus un antidépresseur oral.

Tableau 4 : Événements indésirables liés au traitement survenus chez au moins 1 % des patients présentant un trouble dépressif majeur nécessitant des soins psychiatriques urgents traités par SPRAVATO plus un antidépresseur oral, et à une incidence supérieure par rapport à un traitement par placebo en vaporisateur nasal plus un antidépresseur oral

	SPRAVATO + antidépresseur oral (n = 227)	Placebo + antidépresseur oral (n = 225)
Affections cardiaques		
Tachycardie ¹	8 (4 %)	2 (1 %)
Affections de l'oreille et du labyrinthe		
Vertige	14 (6 %)	1 (0,4 %)
Affections gastro-intestinales		
Nausées	61 (27 %)	31 (14 %)
Vomissements	26 (11 %)	12 (5 %)
Constipation	22 (10 %)	14 (6 %)
Bouche sèche	8 (4 %)	6 (3 %)
Douleur dentaire	5 (2 %)	2 (1 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Sensation d'ébriété	8 (4 %)	1 (0,4 %)
Sensation de décontraction	5 (2 %)	3 (1 %)
Asthénie	4 (2 %)	0 (0 %)
Pleurs	4 (2 %)	0 (0 %)
Investigations		
Augmentation de la tension artérielle ¹	34 (15 %)	14 (6 %)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		

	SPRAVATO + antidépresseur oral (n = 227)	Placebo + antidépresseur oral (n = 225)
Myalgie	5 (2 %)	1 (0,4 %)
Affections du système nerveux		
Étourdissements ¹	103 (45 %)	34 (15 %)
Sédation ¹	66 (29 %)	27 (12 %)
Dysgueusie ¹	46 (20 %)	29 (13 %)
Hypoesthésie ¹	30 (13 %)	4 (2 %)
Léthargie ¹	10 (4 %)	4 (2 %)
État confusionnel	5 (2 %)	0 (0 %)
Détérioration mentale	3 (1 %)	0 (0 %)
Dysarthrie ¹	3 (1 %)	1 (0,4 %)
Affections psychiatriques		
Dissociation ¹	108 (48 %)	30 (13 %)
Anxiété ¹	34 (15 %)	20 (9 %)
Humeur euphorique	17 (7 %)	1 (0,4 %)
Automutilation intentionnelle	7 (3 %)	3 (1 %)
Dysphorie	5 (2 %)	0 (0 %)
Affections du rein et des voies urinaires		
Pollakiurie ¹	5 (2 %)	2 (1 %)
Dysurie	3 (1 %)	0 (0 %)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Douleur oropharyngée	10 (4 %)	3 (1 %)
Irritation de la gorge	9 (4 %)	5 (2 %)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Hyperhidrose ¹	11 (5 %)	5 (2 %)

1. Les termes suivants ont été combinés :

Anxiété comprend : agitation; anxiété; trouble anxieux; peur; irritabilité; nervosité; crise de panique; hyperactivité psychomotrice; tension nerveuse.

Augmentation de la tension artérielle comprend : augmentation de la tension artérielle diastolique; augmentation de la tension artérielle; augmentation de la tension artérielle systolique; hypertension.

Dissociation comprend : trouble de dépersonnalisation/déréalisation; déréalisation; diplopie; dissociation; dysesthésie; sensation de froid; sensation de chaud; hallucination; hallucination auditive; hallucination visuelle; hallucinations mixtes; hyperacusie; paresthésie; paresthésie buccale; paresthésie pharyngée; photophobie; perception du temps perturbée; acouphène; vision trouble.

Étourdissements comprend : étourdissements; étourdissements à l'effort; étourdissements orthostatiques.

Dysarthrie comprend : dysarthrie; élocution lente.

Dysgueusie comprend : dysgueusie; hypoguesie.

Hyperhidrose comprend : sueur froide; hyperhidrose.

Hypoesthésie comprend : hypoesthésie; hypoesthésie buccale; hypoesthésie intranasale; hypoesthésie pharyngée.

Léthargie comprend : fatigue; léthargie; retard psychomoteur.

Pollakiurie comprend : impériosité mictionnelle; pollakiurie.

Sédation comprend : sédation; somnolence; stupeur

Tachycardie comprend : augmentation de la fréquence cardiaque; tachycardie sinusale; tachycardie.

Incidences des cas de dissociation et de sédation (d'après les échelles)

Trouble dépressif majeur chez les adultes qui n'ont pas répondu adéquatement à au moins deux traitements distincts par différents antidépresseurs

Dans l'essai à dose fixe et à court terme (4 semaines) mené chez des adultes (âgés de 18 à moins de 65 ans), les incidences de cas de dissociation et de sédation en se basant sur les échelles étaient liées à la dose.

- D'après une échelle de symptômes dissociatifs, l'échelle CADSS (*Clinician-Administered Dissociative States Scale*), l'incidence des cas de dissociation (score total CADSS > 4 après administration de la dose et variation > 0) était de 61 % chez les patients traités par SPRAVATO à 56 mg plus un antidépresseur oral et de 69 % chez les patients traités par SPRAVATO à 84 mg plus un antidépresseur oral, comparativement à 5 % chez les patients traités par placebo plus un antidépresseur oral.
- D'après une échelle objective de la sédation, l'échelle MOAA/s (*Modified Observer's Assessment of Alertness and Sedation scale*), l'incidence des cas de sédation (score MOAA/s < 5) était de 50 % chez les patients traités par SPRAVATO à 56 mg plus un antidépresseur oral et de 61 % chez les patients traités par SPRAVATO à 84 mg plus un antidépresseur oral, comparativement à 11 % chez les patients traités par placebo plus un antidépresseur oral.

Traitement à court terme du trouble dépressif majeur nécessitant des soins psychiatriques urgents

- Dans les études sur le traitement du trouble dépressif majeur nécessitant des soins psychiatriques urgents, une plus grande proportion de patients traités par SPRAVATO plus un antidépresseur oral (84 %) ont montré une dissociation (score total CADSS > 4 et variation > 0) comparativement aux patients sous placebo plus un antidépresseur oral (16 %).
- On a également observé une incidence plus élevée de sédation (score MOAA/S < 5) chez les patients traités par SPRAVATO plus un antidépresseur oral (47,6 %) que chez les patients sous placebo plus un antidépresseur oral (17,8 %).

Patients originaires d'Asie de l'Est

Chez les adultes originaires d'Asie de l'Est, atteints d'un trouble dépressif majeur et n'ayant pas répondu adéquatement à au moins deux cycles de traitement distincts par différents antidépresseurs, SPRAVATO pourrait ne pas être efficace et la fréquence des effets secondaires pourrait être plus élevée.

Lors d'une étude clinique de phase III randomisée, à double insu, contrôlée par traitement actif et multicentrique (n = 252) menée en Chine, SPRAVATO s'est avéré inefficace. De plus, les fréquences des effets indésirables liés aux étourdissements/vertiges, aux nausées, aux vomissements, à l'hypoesthésie et à la vision trouble étaient plus élevées que celles observées dans d'autres études similaires de phase III sur l'eskétamine. De plus, lors d'une étude clinique de phase II multicentrique, randomisée, à double insu et contrôlée par placebo (n = 202) menée au Japon, SPRAVATO n'a pas été efficace.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

L'innocuité de SPRAVATO chez les patients gériatriques (de 65 ans et plus) a été évaluée dans une étude de phase III contrôlée par placebo de 4 semaines. Dans cette étude, le traitement par SPRAVATO a été instauré à une dose de 28 mg et pouvait être ajusté à 56 mg ou 84 mg, deux fois par semaine, en raison de problèmes de tolérabilité. Au jour 25, les proportions de patients recevant une dose de 28 mg, 56 mg ou 84 mg étaient respectivement de 10 %, 26 % et 65 %. Aucune différence significative n'a été observée quant au profil d'innocuité chez les patients âgés de 65 ans et plus dans cette étude comparativement aux études menées chez des adultes âgés de moins de 65 ans. Toutefois, on ne peut exclure une plus grande sensibilité chez les patients âgés (p. ex. risque de chute). Dans une étude à long terme sur 52 semaines, une augmentation du temps de réaction pour exécuter des tâches cognitives a été observée chez les patients âgés à partir de la Semaine 20.

Études à long terme

Dans une étude sur la prévention des rechutes et une étude ouverte à long terme (jusqu'à 52 semaines) portant sur SPRAVATO, aucune différence significative n'a été observée quant au profil d'innocuité par comparaison aux études à court terme chez les patients atteints d'un trouble dépressif majeur et qui n'ont pas répondu adéquatement à au moins deux traitements distincts par des antidépresseurs différents.

Le profil d'innocuité à long terme de SPRAVATO, au-delà de 4 semaines, n'a pas été évalué chez les patients atteints d'un trouble dépressif majeur nécessitant des soins psychiatriques urgents.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les événements indésirables liés au traitement observés chez au moins 2 patients traités par SPRAVATO plus un antidépresseur oral et dont l'incidence était supérieure par rapport à celle des événements indésirables observés chez les patients recevant un placebo plus un antidépresseur oral sont énumérés ci-dessous :

Affections cardiaques : palpitations

Affections de l'oreille et du labyrinthe : gêne de l'oreille, hypoacousie

Affections gastro-intestinales : hypersécrétion salivaire

Troubles généraux : asthénie, malaise, soif

Affections musculosquelettiques : raideur musculosquelettique, myalgie

Affections du système nerveux : amnésie, trouble de l'équilibre, perturbation de l'attention, nystagmus

Affections psychiatriques : rêves anormaux, labilité de l'affect, bradyphrénie, état confusionnel, désorientation, impatiences

Affections du rein et des voies urinaires : urgence mictionnelle

Affections respiratoires : dyspnée, congestion nasale, éternuements

Affections vasculaires : bouffée de chaleur

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Une toxicité hépatobiliaire a été signalée avec l'utilisation aiguë et chronique de la kétamine. Les augmentations cliniquement importantes des enzymes hépatiques indiquant des changements à la fois hépatocellulaires et cholestatiques, représentent un risque associé à l'utilisation aiguë de la kétamine. Les élévations des enzymes hépatiques et la dilatation des canaux biliaires représentent des risques associés à l'utilisation répétée, chronique ou abusive de la kétamine. Les changements biochimiques tout comme les modifications structurelles hépatobiliaires peuvent être réversibles.

Après la mise en marché, de rares cas de dépression respiratoire ont été signalés avec l'utilisation de SPRAVATO (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil respiratoire](#)).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses les plus significatives sur le plan clinique étaient de nature pharmacodynamique.

L'utilisation concomitante de SPRAVATO et de dépresseurs du système nerveux central (p. ex. benzodiazépines, opioïdes, alcool) peut augmenter la sédation. Par conséquent, des ajustements de dose doivent être envisagés et les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite après l'administration de SPRAVATO.

L'utilisation concomitante de SPRAVATO et d'autres médicaments ayant des effets hypertenseurs (p. ex. stimulants psychomoteurs, inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), sympathomimétiques, triptans et inhibiteurs du récepteur du facteur de croissance endothélial vasculaire) doit être évitée ou associée à une surveillance plus étroite de la tension artérielle.

Les patients qui ont besoin d'un corticostéroïde nasal ou d'un décongestionnant nasal le jour de l'administration du traitement doivent être avisés de ne pas utiliser ces médicaments dans l'heure qui précède l'administration de SPRAVATO.

9.4 Interactions médicament-médicament

Interactions pharmacodynamiques

Dépresseurs du système nerveux central

L'utilisation concomitante de dépresseurs du système nerveux central (p. ex. benzodiazépines, opioïdes, alcool) peut augmenter la sédation et la dépression respiratoire. Il ne faut pas consommer d'alcool 24 heures avant l'administration de SPRAVATO et pendant les 24 heures qui suivent (voir [4.1 Considérations posologiques](#)).

Il faut surveiller étroitement la sédation et la dépression respiratoire lors de l'utilisation concomitante de SPRAVATO et de dépresseurs du système nerveux central. On sait que le diazépam augmente la demi-vie de la kétamine racémique et prolonge ses effets pharmacodynamiques. Des ajustements de dose peuvent donc être envisagés en cas

d'utilisation avec SPRAVATO (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions mentale et psychique](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil respiratoire](#)).

Stimulants du système nerveux central

En raison d'un risque accru d'élévations cliniquement significatives de la tension artérielle et de crise hypertensive potentielle, il faut éviter l'utilisation concomitante de SPRAVATO et de psychostimulants (p. ex. amphétamines, méthylphénidate, modafinil, armodafinil) ou surveiller plus étroitement la tension artérielle.

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO)

En raison d'un risque accru d'augmentations cliniquement significatives de la tension artérielle et de crise hypertensive potentielle, il faut éviter l'utilisation concomitante de SPRAVATO et des IMAO.

Autres médicaments qui augmentent la tension artérielle

L'utilisation concomitante d'autres médicaments qui augmentent la tension artérielle, y compris, mais sans s'y limiter, d'autres sympathomimétiques, des triptans et des inhibiteurs des récepteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire (p. ex. pazopanib, sunitinib, sorafénib) doit être évitée. Il faut surveiller étroitement la tension artérielle si l'utilisation concomitante de SPRAVATO et d'autres médicaments qui augmentent la tension artérielle ne peut pas être évitée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#)).

Interactions pharmacocinétiques

Les médicaments présentés dans le [Tableau 5](#) sont tirés d'études sur les interactions médicamenteuses qui ont été menées à terme.

Tableau 5 : Interactions médicament-médicament établies

Dénomination commune Méthodologie de l'étude	Source des données	Effet ¹	Commentaire clinique
Effet d'autres produits en vaporisation nasale sur l'eskétamine			
Chlorhydrate d'oxymétazoline 2 vaporisations nasales de solution à 0,05 % dans chaque narine administrées 1 heure avant l'administration de l'eskétamine par voie nasale	EC	↔ eskétamine	Il faut aviser les patients qui doivent utiliser un décongestionnant nasal le jour de l'administration de l'eskétamine de ne pas utiliser le décongestionnant dans l'heure qui précède l'administration de SPRAVATO. (Voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Dénomination commune Méthodologie de l'étude	Source des données	Effet ¹	Commentaire clinique
Furoate de mométasone 2 vaporisations nasales de 50 µg/vaporisation dans chaque narine (dose totale de 200 µg) administrées une fois par jour pendant 2 semaines avec la dernière dose administrée 1 heure avant l'administration de l'eskétamine par voie nasale	EC	↔ eskétamine	Il faut aviser les patients qui doivent utiliser un corticostéroïde nasal le jour de l'administration de l'eskétamine de ne pas utiliser le corticostéroïde dans l'heure qui précède l'administration de SPRAVATO. (Voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
Effet des inhibiteurs du CYP2B6 sur l'eskétamine			
Ticlopidine 250 mg 2 fois par jour, pendant les 9 jours précédant le jour de l'administration de l'eskétamine ainsi que le jour de l'administration de l'eskétamine	EC	↑eskétamine C _{max} : ↔ ASC _∞ : ↑ 29 % t _{1/2} : ↔	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Effet des inhibiteurs du CYP3A4 sur l'eskétamine			
Clarithromycine 500 mg 2 fois par jour, pendant les 3 jours précédant le jour de l'administration de l'eskétamine ainsi que le jour de l'administration de l'eskétamine	EC	↑ eskétamine C _{max} : ↑ 11 % ASC _∞ : ↑ 4 % t _{1/2} : ↔	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Effet des inducteurs du CYP3A4 et du CYP2B6 sur l'eskétamine			
Rifampicine 600 mg par jour pendant les 6 jours précédant le jour de l'administration de l'eskétamine	EC	↓ eskétamine C _{max} : ↓ 17 % ASC _∞ : ↓ 28 %	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Effet de l'eskétamine sur un autre médicament métabolisé par le CYP3A4			
Midazolam Une dose orale unique de 6 mg après l'administration de 84 mg d'eskétamine par voie nasale 2 fois par semaine pendant 2 semaines.	EC	↓ midazolam ASC _∞ : ↓ 16 %	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Effet de l'eskétamine sur un autre médicament métabolisé par le CYP2B6			
Bupropion Une dose orale unique de 150 mg après l'administration de 84 mg d'eskétamine par voie nasale 2 fois par semaine pendant 2 semaines.	EC	↔ Bupropion	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Dénomination commune Méthodologie de l'étude	Source des données	Effet ¹	Commentaire clinique
-------------------------------------------------	--------------------------	--------------------	----------------------

Légende : EC = essai clinique; C_{max} = concentration maximale; ASC_∞ = ASC de 0 à l'infini; t_{1/2} = demi-vie

1. ↑ = augmentation; ↓ = diminution; ↔ = pas de changement

Études *in vitro*

Systèmes enzymatiques

L'eskétamine a des effets d'induction modestes sur le CYP2B6 et CYP3A4 dans les hépatocytes humains. L'eskétamine et ses principaux métabolites n'ont pas induit le CYP1A2. L'eskétamine et ses principaux métabolites circulants n'ont démontré aucune inhibition significative des CYP ou des UGT, excepté une faible inhibition réversible du CYP3A4 par la noreskétamine.

Systèmes de transporteurs

L'eskétamine et son métabolite actif, la noreskétamine, n'étaient pas un substrat des transporteurs de la glycoprotéine P (P-gp; protéine de résistance multi-médicamenteuse 1), de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP) ou du transporteur d'anions organiques (OATP) 1B1, ou OATP1B3. De plus, la noreskétamine n'était pas un substrat des transporteurs OAT1, OAT3, OCT1 et OCT2. Toutefois, la concentration d'eskétamine utilisée dans ces expériences était inférieure à la concentration observée chez l'humain après administration d'une dose thérapeutique (84 mg) d'eskétamine. L'eskétamine et ses principaux métabolites circulants n'ont pas inhibé ces transporteurs ni les protéines d'extrusion de multiples médicaments et toxines 1 (MATE1) et MATE2-K, ni le transporteur de cations organiques 2 (OCT2), OAT1 ou OAT3.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux examens de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'eskétamine est l'énantionère S de la kétamine racémique et un modulateur activité-dépendant du récepteur au glutamate. C'est un antagoniste non sélectif et non compétitif du récepteur NMDA (N-méthyl-D-aspartate), un récepteur ionotropique au glutamate. On ne connaît pas le mécanisme par lequel l'eskétamine exerce son effet antidépresseur. Le principal métabolite circulant de l'eskétamine (noreskétamine) a démontré une activité sur le même récepteur avec moins d'affinité.

10.2 Pharmacodynamie

Effet sur la conduite

Deux études ont été menées pour évaluer les effets de SPRAVATO sur la capacité à conduire, une étude chez des sujets adultes atteints d'un trouble dépressif majeur et une étude chez des sujets sains. La performance de conduite sur route a été évaluée par la valeur moyenne de la déviation standard de la position latérale (*Standard deviation of the lateral position [SDLP]*), une mesure de l'altération de la capacité à conduire.

Sujets atteints d'un trouble dépressif majeur : Une étude à simple insu contrôlée par placebo menée auprès de 25 adultes atteints d'un trouble dépressif majeur a évalué les effets d'une dose unique de 84 mg de SPRAVATO sur la conduite le jour suivant l'administration de la dose. Une boisson à base d'éthanol était le témoin positif. La SDLP après l'administration de SPRAVATO était similaire à celle observée avec le placebo. On n'a pas observé d'impact sur les paramètres de conduite le jour suivant.

Sujets sains : Une étude randomisée, à double insu, croisée et contrôlée par placebo menée auprès de 23 sujets sains a évalué les effets d'une dose unique de 84 mg de SPRAVATO sur la conduite. La prise de 30 mg de mirtazapine était le témoin positif. Bien que la SDLP évaluée 8 heures après l'administration de SPRAVATO ait été similaire à celle observée avec le placebo, deux sujets traités par SPRAVATO ont abandonné le test en raison d'effets indésirables interférant avec leur capacité à conduire (c.-à-d. pression derrière les yeux, paresthésie des mains et des pieds, céphalée, anxiété et sensibilité à la lumière). Les sujets ont également signalé avoir eu besoin de « plus d'efforts » pour terminer le test 8 heures après l'administration de SPRAVATO.

Électrophysiologie cardiaque et hémodynamie

Les effets de doses uniques d'eskétamine (84 mg en vaporisation nasale et une solution à 0,8 mg/kg administrée par voie intraveineuse pendant 40 minutes) sur les intervalles à l'ECG et la tension artérielle ont été évalués dans une étude croisée randomisée, à double insu, à 4 périodes, contrôlée par placebo et témoin positif menée auprès de 60 sujets sains. Les concentrations plasmatiques maximales après la perfusion intraveineuse étaient environ 3 fois supérieures aux concentrations maximales après administration intranasale d'une dose de 84 mg. L'eskétamine a entraîné une augmentation de la fréquence cardiaque et un raccourcissement des intervalles QTcP et PR. Au cours du traitement par dose intranasale d'eskétamine de 84 mg, la différence par rapport au placebo de la variation moyenne de la fréquence cardiaque comparativement à la valeur de départ était de 14,5 bpm (battements par minute) (IC à 90 % : 12,6; 16,4) 25 minutes après l'administration de la dose, de 11,3 bpm (IC à 90 % : 9,4; 13,3) 50 minutes après l'administration de la dose, de 7,1 bpm (IC à 90 % : 5,2; 9,0) 1,5 heure après l'administration de la dose, et de 3,3 bpm (IC à 90 % : 1,3; 5,2) 3 heures après l'administration de la dose. Chez les sujets recevant 84 mg d'eskétamine par voie nasale, les différences maximales par rapport au placebo de la variation moyenne des intervalles QTcP et PR comparativement la valeur de départ étaient respectivement de -5,8 ms (millisecondes) (IC à 90 % : -8,0; -3,5) et de -5,9 ms (IC à 90 % : -7,8; -3,9), 25 minutes après l'administration de la dose.

L'eskétamine a significativement augmenté la tension artérielle systolique et diastolique. Dans le groupe de traitement intranasal par 84 mg d'eskétamine, les différences par rapport au placebo de la variation moyenne de la tension artérielle systolique comparativement à la valeur

de départ était de 18,2 mm Hg (IC à 95 % : 15,3; 21,1) 50 minutes après l'administration de la dose et de 11,8 mm Hg (IC à 95 % : 8,8 ; 14,7) 90 minutes après l'administration de la dose. Les différences par rapport au placebo de la variation moyenne de la tension artérielle diastolique comparativement à la valeur de départ était de 11,3 mm Hg (IC à 95 % : 9,5; 13,2) 50 minutes après l'administration de la dose et de 6,6 mm Hg (IC à 95 % : 4,8; 8,5) 90 minutes après l'administration de la dose.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 6 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'eskétamine administrée par voie nasale chez des sujets sains

Eskétamine	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	ASC _{0-∞} (ng*h/mL)
28 mg	49,7 à 70,5	0,33 à 0,67	7 à 12	128 à 183
56 mg	71,8 à 117	0,50 à 0,77		216 à 317
84 mg	95,0 à 174	0,53 à 0,83		310 à 489

Remarque : Après administration par voie intraveineuse d'une dose de 28 mg d'eskétamine, la clairance calculée est de 89 L/h et le volume de distribution de 709 L.

Absorption

La biodisponibilité absolue moyenne d'une dose de 84 mg d'eskétamine administrée par vaporisation nasale est d'environ 48 %.

Le temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale (t_{max}) est généralement de 20 à 40 minutes après la dernière vaporisation nasale d'une séance de traitement (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Des augmentations linéaires dose-dépendantes de la concentration plasmatique maximale (C_{max}) et de l'aire sous la courbe (ASC_∞), de l'eskétamine administrée par vaporisation nasale ont été observées avec des doses de 28 mg, 56 mg et 84 mg. L'augmentation des valeurs de la C_{max} et de l'ASC était inférieure à la dose-proportionnelle entre 28 mg et 56 mg ou 84 mg, mais était presque dose-proportionnelle entre 56 mg et 84 mg.

Le profil pharmacocinétique de l'eskétamine est similaire après l'administration d'une dose unique ou de doses répétées sans accumulation dans le plasma lorsque l'eskétamine est administrée deux fois par semaine.

La variabilité inter-sujets de l'eskétamine varie de 27 % à 66 % pour la C_{max} et de 18 % à 45 % pour l'ASC_∞. La variabilité intra-sujet de l'eskétamine est d'environ 15 % pour la C_{max} et de 10 % pour l'ASC_∞.

Distribution

Le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre de l'eskétamine administrée par voie intraveineuse est de 709 L.

La proportion d'eskétamine liée à des protéines dans le plasma humain était d'environ 43 % à 45 %. Le degré de liaison de l'eskétamine aux protéines plasmatiques ne dépend pas de la fonction hépatique ou rénale.

L'eskétamine n'est pas un substrat des transporteurs de la glycoprotéine P (P-gp; protéine de

résistance multi-médicamenteuse 1), de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP) ou du transporteur d'anions organiques (OATP) 1B1, ou OATP1B3. L'eskétamine n'inhibe pas ces transporteurs ni les protéines d'extrusion de multiples médicaments et toxines 1 (MATE1) et 2-K (MATE2K), ni le transporteur de cations organiques 2 (OCT2), OAT1 ou OAT3.

Le rapport cerveau/plasma de la noreskétamine est 4 à 6 fois inférieur à celui de l'eskétamine.

Il existe des données probantes provenant de modèles humains et animaux indiquant que l'eskétamine et la kétamine peuvent traverser la barrière placentaire. Il a été démontré que la kétamine est rapidement distribuée dans les tissus fœtaux, y compris dans le cerveau du singe.

Métabolisme

L'eskétamine est largement métabolisée dans le foie. La principale voie métabolique de l'eskétamine dans les microsomes hépatiques humains est la N-déméthylation pour former la noreskétamine. Les principales enzymes du CYP responsables de la N-déméthylation de l'eskétamine sont les enzymes CYP2B6 et CYP3A4. D'autres enzymes du CYP, incluant les enzymes CYP2C19 et CYP2C9, y contribuent dans une mesure nettement plus faible. La noreskétamine est ensuite métabolisée par des voies dépendantes du CYP en d'autres métabolites, dont certains subissent une glucuronidation.

Dans le liquide gastrique simulé, il n'y a aucune donnée probante indiquant que la N-nitrosoeskétamine est formée à partir de la fraction de la dose d'eskétamine administrée par voie nasale qui est absorbée par voie orale.

Élimination

La clairance moyenne de l'eskétamine administrée par voie intraveineuse était d'environ 89 L/heure. Une fois la C_{max} atteinte après administration intranasale, la diminution des concentrations d'eskétamine dans le plasma a été rapide pendant les quelques premières heures, puis plus progressive. La demi-vie terminale moyenne après administration sous forme de vaporisation nasale était approximativement comprise entre 7 et 12 heures.

Après administration intraveineuse ou orale, les métabolites dérivés de l'eskétamine ont été principalement retrouvés dans l'urine (≥ 78 % d'une dose radiomarquée) et dans une moindre mesure dans les fèces (≤ 2 % d'une dose radiomarquée). Moins de 1 % de la dose a été excrété dans l'urine sous forme de médicament inchangé.

Populations particulières et états pathologiques

Personnes âgées (65 ans et plus)

Les paramètres pharmacocinétiques de l'eskétamine administrée en vaporisation nasale ont été comparés entre des personnes âgées en bonne santé, et des adultes sains plus jeunes. Les valeurs moyennes de la C_{max} et de l' ASC_{∞} de l'eskétamine après administration d'une dose de 28 mg d'eskétamine étaient respectivement 21 % et 18 % plus élevées chez les personnes âgées (de 65 à 81 ans) que chez les adultes plus jeunes (de 22 à 50 ans). Les valeurs moyennes de la C_{max} et de l' ASC_{∞} de l'eskétamine après administration d'une dose de 84 mg d'eskétamine étaient respectivement 67 % et 38 % plus élevées chez les personnes âgées (de 75 à 85 ans) que chez les adultes plus jeunes (de 24 à 54 ans). La demi-vie terminale de l'eskétamine était similaire chez les personnes âgées et les adultes plus jeunes.

Insuffisance rénale

Comparativement aux sujets ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine [CL_{CR}], 88 à 140 mL/min), la C_{max} de l'eskétamine était en moyenne 20 à 26 % plus élevée chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère (CL_{CR} , 58 à 77 mL/min), modérée (CL_{CR} , 30 à 47 mL/min) ou sévère (CL_{CR} , 5 à 28 mL/min, patients ne nécessitant pas de dialyse) après l'administration d'une dose de 28 mg d'eskétamine en vaporisation nasale. L' ASC_{∞} était 13 à 36 % plus élevée chez les sujets atteints d'une insuffisance rénale légère à sévère que chez les sujets dont la fonction rénale était normale.

Il n'existe aucune expérience clinique avec l'eskétamine administrée en vaporisation nasale chez les patients sous dialyse.

Insuffisance hépatique

La C_{max} et l' ASC_{∞} de l'eskétamine après administration d'une dose de 28 mg étaient similaires entre les sujets présentant une insuffisance hépatique de classe A de Child-Pugh (insuffisance légère) et les sujets sains. La C_{max} et l' ASC_{∞} de l'eskétamine étaient respectivement 8 % et 103 % plus élevées chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique de classe B de Child-Pugh (insuffisance modérée) que chez les sujets sains. Les valeurs du $t_{1/2}$ chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée étaient également légèrement plus élevées que celles observées chez les sujets sains (moyenne [\pm É-T] 18,7[2,2] par rapport à 16,5[12,1], respectivement).

Il n'existe aucune expérience clinique avec l'eskétamine administrée en vaporisation nasale chez les patients atteints d'insuffisance hépatique de classe C de Child-Pugh (insuffisance sévère).

Origine ethnique

Les paramètres pharmacocinétiques de l'eskétamine administrée en vaporisation nasale ont été comparés entre des sujets sains asiatiques et caucasiens. Les valeurs moyennes de C_{max} et d' ASC_{∞} de l'eskétamine plasmatique après administration d'une dose unique de 56 mg d'eskétamine étaient respectivement environ 14 % et 33 % plus élevées chez les sujets chinois comparativement aux sujets caucasiens. En moyenne, la C_{max} de l'eskétamine était 10 % plus faible et l' ASC_{∞} 17 % plus élevée chez les sujets coréens, comparativement aux sujets caucasiens. Chez les sujets japonais, ces deux paramètres étaient environ 40 % plus élevés que chez les sujets caucasiens dans une étude, mais 46 % et 48 % plus élevés pour respectivement la C_{max} et l' ASC_{∞} dans une autre étude. Dans cette deuxième étude, une incidence plus élevée d'événements indésirables liés au traitement a été observée comparativement aux sujets caucasiens. La demi-vie terminale moyenne de l'eskétamine dans le plasma des sujets asiatiques variait de 7,1 à 8,9 heures et de 6,8 à 7,3 heures chez les sujets caucasiens.

Sexe

Une analyse pharmacocinétique de population menée chez des sujets sains (138 hommes et 118 femmes) et des patients atteints d'un trouble dépressif majeur (203 hommes et 361 femmes) a montré que les paramètres pharmacocinétiques de l'eskétamine administrée en vaporisation nasale ne varient pas en fonction du sexe.

Poids corporel

Une analyse pharmacocinétique de population a été menée chez 256 sujets sains et 564 patients atteints d'un trouble dépressif majeur. Le poids corporel total des sujets variait de 39 à 170 kg. Les résultats ont indiqué que les paramètres pharmacocinétiques de l'eskétamine administrée en vaporisation nasale ne varient pas en fonction du poids corporel.

Rhinite allergique

Les paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique de 56 mg d'eskétamine administrée en vaporisation nasale étaient similaires chez les sujets atteints de rhinite allergique qui étaient exposés au pollen de graminées et chez les sujets sains.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver SPRAVATO entre 15 et 30 °C dans l'emballage d'origine.

Garder hors de la vue et de la portée des enfants.

Les dispositifs utilisés doivent être mis au rebut conformément aux procédures locales relatives aux substances contrôlées.

12 PARTICULARITÉS RELATIVES À LA MANIPULATION DU PRODUIT

Il n'y a pas d'instructions de manipulation particulières.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : chlorhydrate d'eskétamine

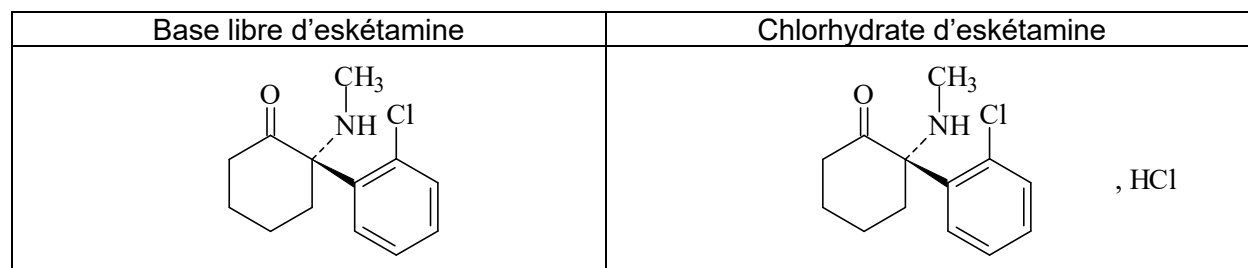
Nom chimique : chlorhydrate de (S)-2-(o-chlorophényl)-2-(méthylamino)cyclohexanone

Formule moléculaire et masse moléculaire :

Base libre d'eskétamine : $C_{13}H_{16}ClNO$, 237,7 g/mol;

Chlorhydrate d'eskétamine : $C_{13}H_{16}ClNO \cdot HCl$, 274,2 g/mol

Formule développée :



Propriétés physico-chimiques : La substance pharmaceutique se présente sous la forme d'une poudre cristalline blanche à presque blanche. La substance pharmaceutique est très soluble dans l'eau déminéralisée (pH : 3,8), le tampon citrate (pH : 3 et 5) et légèrement soluble dans le tampon phosphate (pH : 7). La substance pharmaceutique a une constante de dissociation (pK_a) de 7,5 (groupe amino basique).

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Trouble dépressif majeur chez les adultes qui n'ont pas répondu adéquatement à au moins deux traitements distincts par différents antidépresseurs

L'efficacité et l'innocuité de SPRAVATO® (eskétamine) administré en vaporisation nasale ont été évaluées dans le traitement du trouble dépressif majeur chez des adultes (âgés de 18 à moins de 65 ans) qui n'ont pas répondu adéquatement à au moins deux antidépresseurs différents dans le cadre de trois études de phase III (voir [Tableau 7](#)). Deux des trois études, une étude à court terme (4 semaines) menée en double insu, contrôlée par placebo et à dose flexible (TRD3002) et une étude randomisée à long terme sur l'arrêt de traitement (TRD3003) ont appuyé l'efficacité de SPRAVATO chez les adultes âgés de 18 à moins de 65 ans contrairement à la troisième étude qui était un essai à dose fixe et à court terme (4 semaines) mené en double insu et contrôlé par placebo (TRD3001).

Une quatrième étude a évalué l'efficacité et l'innocuité de SPRAVATO dans le traitement du trouble dépressif majeur chez des patients gériatriques (d'au moins 65 ans) qui n'avaient pas

répondu adéquatement à au moins deux antidépresseurs différents. Dans cette étude à court terme (4 semaines) à dose flexible, menée en double insu et contrôlée par placebo, SPRAVATO a été instauré à une dose de 28 mg deux fois par semaine pour permettre une tolérabilité; cette dose pouvait éventuellement être ajustée à 56 mg ou à 84 mg deux fois par semaine. Toutefois, cette étude n'était pas en faveur de l'efficacité de SPRAVATO dans cette population.

Toutes les études ont évalué des sujets dont le trouble dépressif majeur correspondait aux critères du DSM-5 (5^e édition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux) et qui n'avaient pas répondu à au moins deux traitements par un antidépresseur oral différent administré à une dose et pendant une durée adéquates durant l'épisode dépressif majeur en cours. Les sujets étaient exclus s'ils présentaient certaines conditions comme une hypertension mal contrôlée, un trouble bipolaire, des idées suicidaires avec intention de passer à l'acte au cours des 6 derniers mois, ou un comportement suicidaire au cours de la dernière année.

Études à court terme – Méthodologie et données démographiques

Les patients des études TRD3001 et TRD3002 ont commencé au Jour 1 un traitement soit par SPRAVATO plus un antidépresseur oral quotidien nouvellement instauré, soit par placebo plus un antidépresseur oral quotidien nouvellement instauré. L'antidépresseur oral pouvait être un des antidépresseurs suivants : duloxétine, venlafaxine à libération prolongée, escitalopram ou sertraline, selon le choix l'investigateur en fonction des antécédents thérapeutiques du patient. Les doses de SPRAVATO de 56 mg ou 84 mg étaient fixes dans l'étude TRD3001 et flexibles dans l'étude TRD3002. Tous les patients ont reçu 56 mg de SPRAVATO au Jour 1. Dans l'étude TRD3001, la dose de SPRAVATO était ensuite maintenue à 56 mg ou ajustée à 84 mg le jour de la deuxième administration selon le schéma randomisé posologique fixe. Dans l'étude TRD3002, la dose de SPRAVATO pouvait être ajustée entre 56 mg et 84 mg à partir de la deuxième administration à la discrétion de l'investigateur. Tous les sujets ont reçu le médicament à l'étude deux fois par semaine pendant une phase d'induction à double insu de 4 semaines.

Tableau 7 : Résumé des données démographiques dans les études cliniques (phases à double insu)

Numéro d'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie et voie d'administration	Nombre de sujets (n) ¹	Âge (années) Moyenne (É-T) Tranche	Sexe (% H / % F)
TRD3001	Essai randomisé, multicentrique, à groupes parallèles et à dose fixe mené en double insu et contrôlé par placebo	Placebo (intranasal) + antidépresseur oral ²	n = 113	46,8 (11,4) 18 à 64	28 / 72
		SPRAVATO à 56 mg (intranasal) + antidépresseur oral ²	n = 115	46,4 (11,2) 22 à 64	30 / 70
		SPRAVATO à 84 mg + antidépresseur oral ²	n = 114	45,7 (11,1) 18 à 64	31 / 69
TRD3002	Essai randomisé,	Placebo (intranasal) + antidépresseur oral ²	n = 109	46,4 (11,1) 20 à 64	42 / 58

Numéro d'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie et voie d'administration	Nombre de sujets (n) ¹	Âge (années) Moyenne (É-T) Tranche	Sexe (% H / % F)
	multicentrique, à groupes parallèles et à dose flexible mené en double insu et contrôlé par placebo	SPRAVATO à 56 mg ou 84 mg (intranasal) + antidépresseur oral ²	n = 114	45 (12,6) 19 à 64	34 / 66
TRD3003	Essai sur l'arrêt de traitement, randomisé, multicentrique, mené en double insu et contrôlé par placebo	Patients en rémission stable Placebo (intranasal) + antidépresseur oral ² SPRAVATO à 56 mg ou 84 mg (intranasal) + antidépresseur oral ² Patients ayant une réponse stable Placebo (intranasal) + antidépresseur oral SPRAVATO à 56 mg ou 84 mg (intranasal) + antidépresseur oral ²	n = 86 n = 90 n = 59 n = 62	46,2 (11,2) 19 à 64 45,4 (12,1) 19 à 64 46,7 (9,8) 24 à 64 47,2 (11,0) 23 à 63	31 / 69 36 / 64 29 / 71 39 / 61

1. D'après l'ensemble d'analyse intégral (tous les sujets randomisés qui ont reçu au moins une dose de médicament intranasal et d'antidépresseur oral).
2. Les investigateurs choisissaient parmi l'une des options suivantes : duloxétine, venlafaxine à libération prolongée, escitalopram ou sertraline.

Les caractéristiques démographiques et pathologiques initiales des patients des études TRD3001 et TRD3002 étaient similaires entre le groupe SPRAVATO plus antidépresseur oral et le groupe placebo plus antidépresseur oral.

Dans l'étude TRD3001, 77 % des sujets étaient caucasiens, 6 % étaient afro-américains, 1 % était asiatique, 0,3 % était amérindien et 16 % n'avaient pas précisé d'origine ethnique. Les sujets étaient inscrits à l'étude dans des sites en Amérique du Nord (États-Unis et Canada : 45 %), en Europe (25 %) et dans d'autres régions (Brésil et Mexique : 30 %). Au moment de la sélection, la durée moyenne de l'épisode de dépression en cours était de 203 semaines. Environ 57 % ont commencé un traitement antidépresseur oral par un IRSN et 43 % par un ISRS.

Dans l'étude TRD3002, 93 % des sujets étaient caucasiens, 5 % étaient afro-américains, 1 % était asiatique et 1 % n'avait pas précisé d'origine ethnique. Les sujets étaient inscrits à l'étude dans des sites en Europe (60 %) et en Amérique du Nord (États-Unis : 40 %). Au moment de la sélection, la durée moyenne de l'épisode de dépression en cours était de 115 semaines. Environ 68 % ont commencé un traitement antidépresseur oral par un IRSN et 32 % par un ISRS.

La principale mesure de l'efficacité dans les deux études était la variation par rapport à la valeur initiale du score total à l'échelle d'évaluation de la dépression de Montgomery-Åsberg (*Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* [MADRS]) à la fin de la phase d'induction à double insu de 4 semaines. L'échelle d'évaluation MADRS est composée de dix items utilisée par le clinicien pour évaluer la sévérité des symptômes dépressifs. Les scores MADRS varient de 0 à 60, les scores plus élevés indiquant une dépression plus sévère.

Une méthodologie à séquence fixe a été appliquée pour ajuster la multiplicité et pour limiter le risque d'erreur de type I parmi les critères d'efficacité primaires et secondaires clés : apparition d'une réponse clinique au Jour 2 (évaluée au bout de 24 heures), variation du score total à l'échelle d'invalidité de Sheehan (*Sheehan Disability Scale* [SDS]) et variation du score total au questionnaire sur la santé du patient-9 (QSP-9).

Études à court terme – Résultats des études

Dans l'étude à dose fixe TRD3001, le traitement par SPRAVATO à 84 mg plus un antidépresseur oral n'a pas démontré de supériorité statistique comparativement au placebo plus un antidépresseur oral quant à la principale mesure d'efficacité à savoir, l'amélioration des symptômes dépressifs (variation des scores totaux MADRS entre le début de l'étude et la fin de la phase d'induction de 4 semaines). Par conséquent, conformément à la séquence de tests prédéfinie, le groupe de traitement par SPRAVATO à 56 mg plus un antidépresseur oral et les principaux critères d'évaluation secondaires n'ont pas pu être formellement évalués.

Dans cette étude, le taux d'abandon du traitement était de 16 % dans le groupe SPRAVATO à 84 mg et de 5 % dans le groupe placebo et dans le groupe SPRAVATO à 56 mg. Onze des 19 sujets du groupe SPRAVATO à 84 mg ont abandonné le traitement après avoir pris la première dose (56 mg).

Dans l'étude à dose flexible TRD3002, le traitement par SPRAVATO plus un antidépresseur oral a démontré une supériorité statistique cliniquement significative comparativement au placebo plus un antidépresseur oral quant à la principale mesure d'efficacité à savoir, l'amélioration des symptômes dépressifs (variation des scores totaux MADRS entre le début de l'étude et la fin de la phase d'induction de 4 semaines). Les principaux critères d'évaluation secondaires n'étaient pas statistiquement significatifs (apparition d'une réponse clinique au Jour 2) ou n'ont pas pu être formellement évalués (score total SDS et score total QSP-9).

Dans cette étude, 67 % des patients randomisés pour recevoir SPRAVATO recevaient au dernier jour de l'étude (Jour 28) 84 mg de SPRAVATO. Le taux d'abandon était de 16 % dans le groupe SPRAVATO (16 %) et de 11 % dans le groupe placebo.

Tableau 8 : Principaux résultats d'efficacité quant à la variation du score total MADRS dans les essais cliniques de 4 semaines (MMMR)

Numéro de l'étude	Groupe de traitement ¹	Nombre de patients ²	Score moyen initial (É-T)	Moyenne des moindres carrés Variation entre le début de l'étude et la fin de la Semaine 4	Moyenne des moindres carrés Différence (IC à 95 %)	Valeur p bilatérale
TRD3001	SPRAVATO à 56 mg + antidépresseur oral	115	37,4 (4,8)	-18,8	-4,1 (-7,7, -0,5)	N.E.
	SPRAVATO à 84 mg + antidépresseur oral	114	37,8 (5,6)	-18,5	-3,2 (-6,9, 0,5)	0,09
	Placebo + antidépresseur oral	113	37,5 (6,2)	-14,8	-	-
TRD3002	SPRAVATO à 56 mg ou 84 mg + antidépresseur oral	114	37,0 (5,7)	-19,8	-4,0 (-7,3; -0,6)	0,02
	Placebo + antidépresseur oral	109	37,3 (5,7)	-15,8	-	-

MMMR = modèle mixte de mesures répétées; É-T = écart-type; IC = intervalle de confiance non ajusté; N.E. = N'a pas été évalué formellement conformément à la séquence de tests prédéfinie

1. Eskétamine ou placebo administré par voie nasale; antidépresseur oral = antidépresseur oral nouvellement instauré
2. D'après l'ensemble d'analyse intégral (tous les sujets randomisés qui ont reçu au moins une dose de médicament intranasal et d'antidépresseur oral)

Étude randomisée d'arrêt du traitement – Méthodologie et données démographiques

L'étude TRD3003 était un essai d'arrêt du traitement randomisé à long terme et à groupes parallèles mené en double insu et contrôlé par traitement actif. Au total, 705 patients ont été inscrits :

- 437 patients ont été directement inscrits à cette étude
- 150 patients ont été transférés de l'étude TRD3001, et
- 118 patients transférés de l'étude TRD3002.

Phase d'induction : Les patients inscrits directement à l'étude ont reçu SPRAVATO (56 mg ou 84 mg deux fois par semaine) plus un antidépresseur oral nouvellement instauré durant la phase d'induction ouverte de 4 semaines; ce nouvel antidépresseur était choisi par l'investigateur selon les antécédents thérapeutiques du patient et pouvait être de la duloxétine, de la venlafaxine à libération prolongée, de l'escitalopram ou de la sertraline. Les patients qui ont répondu ont continué à recevoir un traitement par SPRAVATO plus un antidépresseur oral au cours d'une phase d'optimisation de 12 semaines.

Phase d'optimisation : Au total, 455 patients ont répondu à SPRAVATO (273 patients inscrits directement, 112 patients transférés de l'étude TRD3001 et 70 patients transférés de l'étude TRD3002); ces 455 patients ont continué à recevoir SPRAVATO pendant la phase d'optimisation de 12 semaines. Au cours des 4 premières semaines de la phase d'optimisation, les patients ont reçu SPRAVATO (56 mg ou 84 mg) une fois par semaine. Par la suite, un algorithme (basé sur le score MADRS) a été utilisé pour déterminer la fréquence posologique avec comme objectif de garder le patient à la fréquence posologique la plus faible pour maintenir la réponse ou la rémission.

- Score total MADRS > 12 : dose une fois par semaine pour les 4 prochaines semaines
- Score total MADRS ≤ 12 : dose une fois toutes les 2 semaines

Phase d'entretien : À la fin de la période de traitement de 16 semaines (4 semaines de phase d'induction plus un total de 12 semaines de phase d'optimisation), 176 patients en rémission stable et 121 patients présentant une réponse stable ont été randomisés séparément (1:1) pour poursuivre le traitement par SPRAVATO ou passer à un placebo pendant la phase d'entretien à double insu. Dans tous les cas, les sujets ont poursuivi leur traitement avec le même antidépresseur oral. La phase d'entretien était d'une durée variable et s'est poursuivie jusqu'à ce que le patient ait présenté une rechute des symptômes dépressifs ou ait abandonné l'étude pour toute autre raison, ou jusqu'à la fin de l'étude, car le nombre requis de rechute avait été atteint.

Le critère d'évaluation principal était le délai avant rechute dans le groupe de patients en rémission stable.

La rémission stable était définie par un score total MADRS inférieur ou égal à 12 observé durant au moins 3 des 4 dernières semaines de la phase d'optimisation.

La réponse stable était définie comme une réduction égale ou supérieure à 50 % du score total MADRS par rapport au score de début d'étude pendant les 2 dernières semaines de la phase d'optimisation, mais sans rémission stable.

La rechute était définie comme un score total MADRS égal ou supérieur à 22 pendant 2 semaines consécutives ou une hospitalisation pour aggravation de la dépression ou tout autre événement cliniquement pertinent indiquant une rechute.

Les caractéristiques démographiques et pathologiques initiales des patients randomisés dans la phase d'entretien à double insu étaient similaires entre le groupe SPRAVATO plus antidépresseur oral et le groupe placebo plus antidépresseur oral (voir [Tableau 7](#)). La majorité des patients (90 %) étaient caucasiens, 4 % étaient afro-américains, 0,3 % était asiatique, 0,3 % était amérindien et 5 % n'avaient pas précisé d'origine ethnique. Les sujets étaient inscrits à l'étude dans des sites en Amérique du Nord (États-Unis et Canada : 26 %), en Europe (58 %) et dans d'autres régions (Brésil et Mexique : 17 %). Au moment de la sélection, la durée moyenne de l'épisode de dépression en cours était de 120 semaines. Environ 64 % prenaient un IRSN et 36 % un ISRS.

Étude randomisée d'arrêt du traitement – Résultats de l'étude

Rémission stable

Les patients en rémission stable qui ont poursuivi le traitement par SPRAVATO plus un antidépresseur oral ont présenté un délai avant rechute des symptômes dépressifs significativement plus long sur le plan statistique que les patients sous placebo plus un antidépresseur oral (Figure 1).

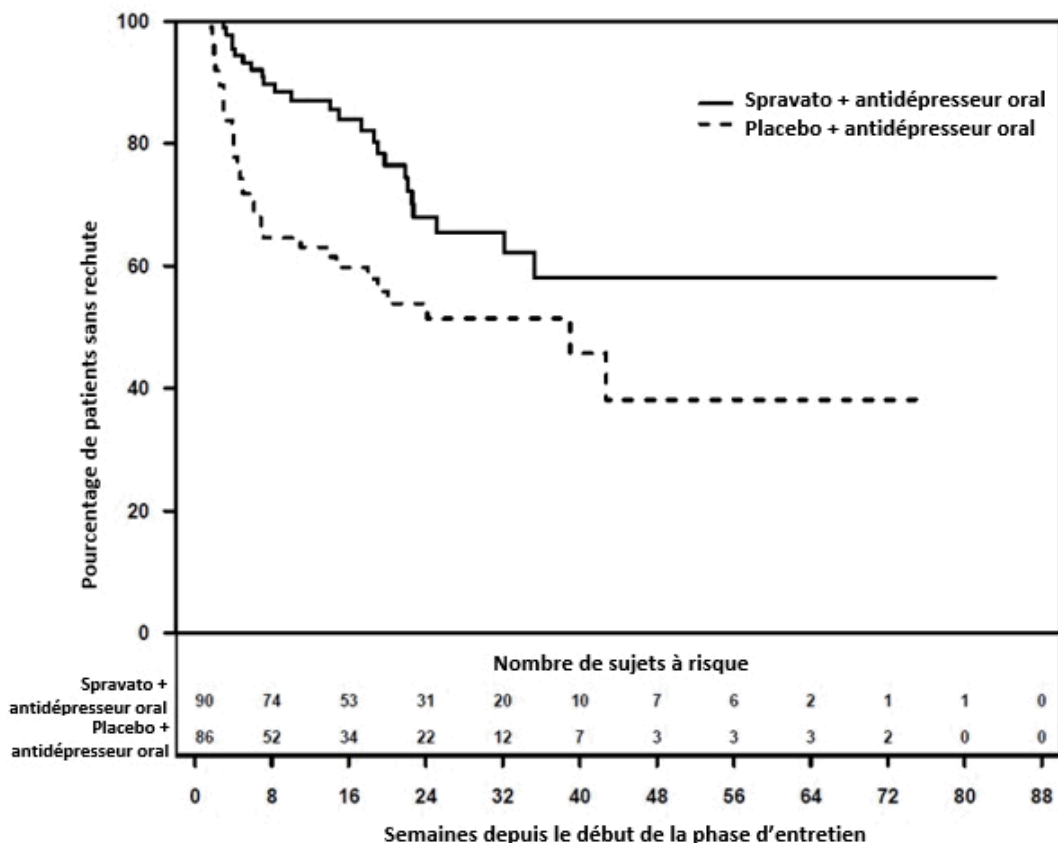


Figure 1 : Délai avant rechute chez les patients présentant une rémission stable dans l'étude TRD3003 (ensemble d'analyse intégral)

Pour les patients en rémission stable, le *hazard ratio* estimé (IC à 95 %) pour le groupe SPRAVATO plus un antidépresseur oral par rapport au groupe placebo plus un antidépresseur oral d'après les estimations pondérées était de 0,49 (IC à 95 % : 0,29; 0,84), valeur *p* pondérée au test Mantel-Haenzel = 0,003.

Réponse stable

Les patients avec une réponse stable qui ont poursuivi le traitement par SPRAVATO plus un antidépresseur oral ont présenté un délai avant rechute des symptômes dépressifs significativement plus long sur le plan statistique que les patients sous placebo plus un antidépresseur oral (Figure 2).

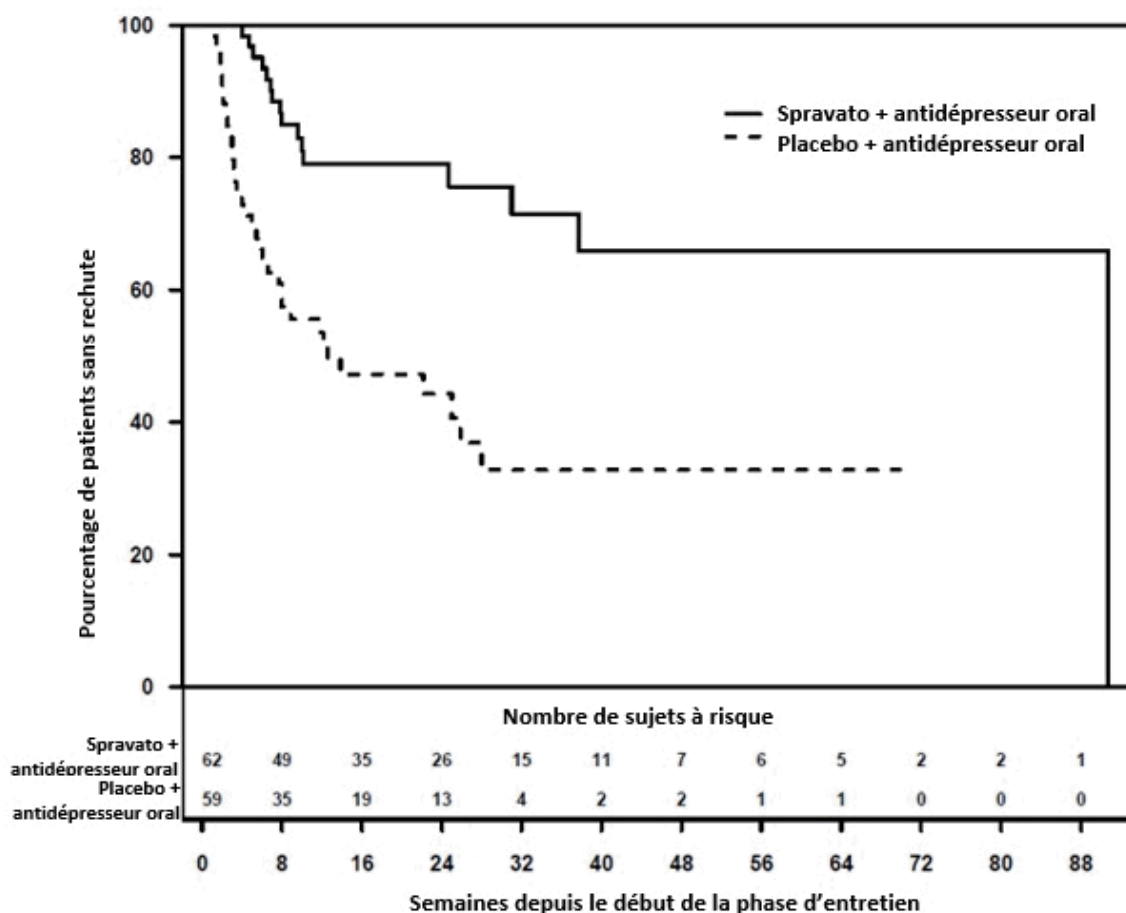


Figure 2 : Délai avant rechute chez les patients présentant une réponse stable dans l'étude TRD3003 (ensemble d'analyse intégral)

Pour les patients dont la réponse est stable, le *hazard ratio* estimé (IC à 95 %) du groupe SPRAVATO plus un antidépresseur oral par rapport au groupe placebo plus un antidépresseur oral selon le modèle des risques proportionnels de Cox était de 0,30 (IC à 95 % : 0,16; 0,55), valeur *p* au test Mantel-Haenzel inférieure à 0,001.

Parmi les sujets randomisés pour recevoir SPRAVATO, 60 % des patients ont reçu 84 mg et 40 % ont reçu 56 mg. La fréquence posologique utilisée la majorité du temps est indiquée dans le [Tableau 9](#).

Tableau 9 : Fréquence posologique utilisée la majorité du temps; phase d'entretien (étude TRD3003)

	Rémission stable		Réponse stable	
	SPRAVATO + antidépresseur oral (n = 90)	Placebo + antidépresseur oral (n = 86)	SPRAVATO + antidépresseur oral (n = 62)	Placebo + antidépresseur oral (n = 59)
Fréquence posologique utilisée la plupart du temps				
Une fois par semaine	21 (23,3 %)	27 (31,4 %)	34 (54,8 %)	36 (61,0 %)
Toutes les 2 semaines	62 (68,9 %)	48 (55,8 %)	21 (33,9 %)	19 (32,2 %)
Toutes les semaines ou toutes les 2 semaines	7 (7,8 %)	11 (12,8 %)	7 (11,3 %)	4 (6,8 %)

Traitement à court terme du trouble dépressif majeur nécessitant des soins psychiatriques urgents

Méthodologie et données démographiques

SPRAVATO a été évalué dans le cadre de deux études de phase III identiques à court terme (4 semaines), randomisées, à double insu, multicentriques et contrôlées par placebo (SUI3001, SUI3002) menées auprès de patients adultes atteints d'un trouble dépressif majeur modéré à sévère (score total MADRS > 28) qui avaient des idées et une intention suicidaires actives comme l'attestent les réponses affirmatives obtenues aux questions de l'entretien neuropsychiatrique international MINI (*Mini International Neuropsychiatric Interview*) :

- B3 (« Avez-vous pensé [même momentanément] à vous blesser ou à vous faire du mal, avec au moins une légère intention de mourir ou en étant au moins légèrement conscient que vous pourriez en mourir, ou avez-vous pensé au suicide [c.-à-d. à vous tuer]? » et
- B10 (« Avez-vous eu l'intention de passer à l'acte et de vous tuer au cours des dernières 24 heures ? »).

Dans le cadre de ces études, les patients ont reçu un traitement par SPRAVATO à 84 mg ou un placebo en vaporisateur nasal deux fois par semaine pendant 4 semaines. Après la première dose, une réduction de la dose de SPRAVATO (dose baissée à 56 mg) était autorisée chez les patients qui ne toléraient pas la dose de 84 mg. Tous les patients ont reçu un traitement de référence complet, y compris une hospitalisation initiale en psychiatrie et un antidépresseur oral nouvellement instauré ou optimisé (antidépresseur en monothérapie ou antidépresseur plus traitement d'augmentation) comme déterminé par l'investigateur. Après la fin de la période de traitement de 4 semaines, où les patients recevaient SPRAVATO ou un placebo en vaporisateur nasal, la période de suivi s'est poursuivie jusqu'au jour 90.

Les caractéristiques démographiques et pathologiques initiales des patients des études SUI3001 et SUI3002 étaient similaires entre le groupe SPRAVATO plus le traitement de référence et le groupe placebo (en vaporisateur nasal) plus le traitement de référence. L'âge médian des patients était de 40 ans (intervalle de 18 à 64 ans), 61 % étaient des femmes; 73 % étaient caucasiens, 6 % afro-américains, 13 % asiatiques, 0,4 % autochtone hawaïen, 0,2 % amérindien et 7 % n'avaient pas précisé d'origine ethnique; 63 % des patients avaient déjà fait

au moins une tentative de suicide. Les sujets étaient inscrits en Amérique du Nord (États-Unis et Canada : 27 %), en Europe (49 %), en Asie (12 %) et en Amérique du Sud (12 %). Avant de participer à l'étude, 92 % des patients recevaient un traitement antidépresseur. Au cours de l'étude, dans le cadre du traitement de référence, 40 % des patients ont reçu un antidépresseur en monothérapie, 54 % des patients ont reçu un traitement antidépresseur plus traitement d'augmentation et 6 % ont reçu un traitement antidépresseur en monothérapie et un traitement antidépresseur plus traitement d'augmentation.

Résultats des études

La principale mesure de l'efficacité était la variation du score total MADRS 24 heures après la première dose (Jour 2) par rapport au score au départ. Dans les études SUI3001 et SUI3002, SPRAVATO plus le traitement de référence a démontré une supériorité statistique quant à la principale mesure de l'efficacité comparativement au placebo en vaporisateur nasal plus le traitement de référence.

Tableau 10 : Principaux résultats d'efficacité pour la variation du score total MADRS 24 heures après la première dose par rapport au score de départ

N° de l'étude	Groupe de traitement ¹	Nombre de patients	Score moyen initial (É-T)	Moyenne des moindres carrés Variation entre le score de départ et le score 24 h après la première dose (E-T)	Moyenne des moindres carrés Différence (IC à 95 %) Valeur p ²
SUI3001	SPRAVATO à 84 mg + traitement de référence ³	111	41,3 (5,87)	-15,9 (1,04)	-3,8 (-6,56 à -1,09) p = 0,006
	Placebo en vaporisateur nasal + traitement de référence	112	41,0 (6,29)	-12,0 (1,02)	
SUI3002	SPRAVATO à 84 mg + traitement de référence ³	113	39,4 (5,21)	-16,0 (1,02)	-3,9 (-6,60 à -1,11) p = 0,006
	Placebo en vaporisateur nasal + traitement de référence	113	39,9 (5,76)	-12,2 (1,05)	

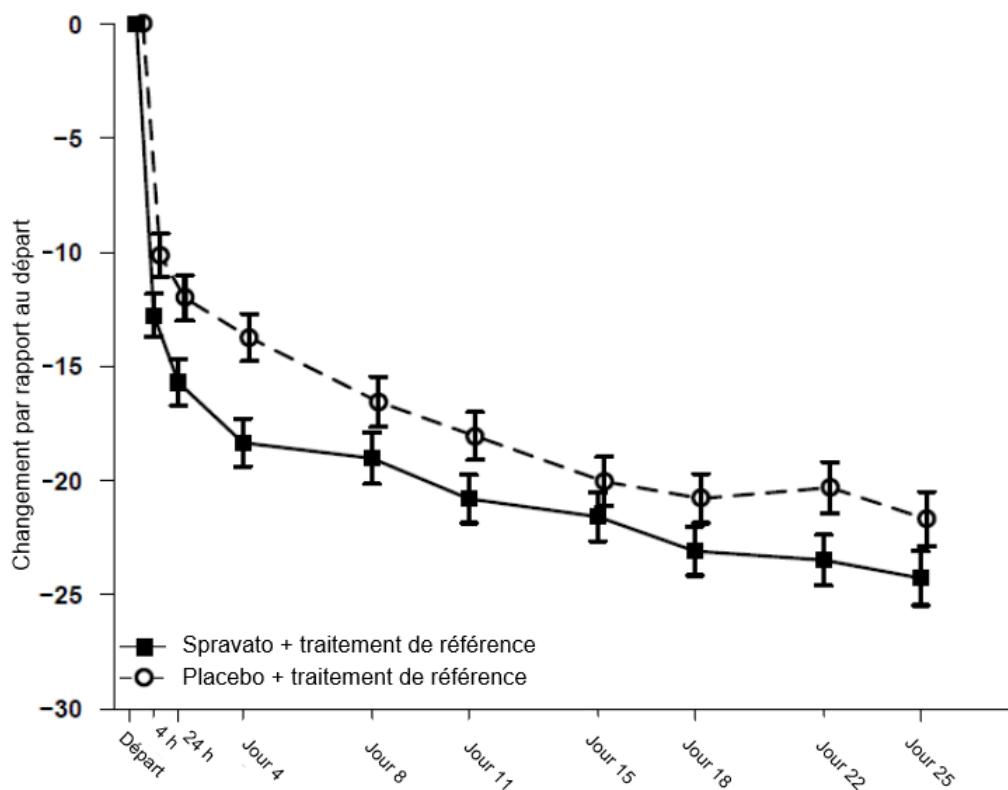
É-T = écart-type; E-T = erreur-type; IC = intervalle de confiance.

1. Le traitement de référence comprenait une hospitalisation psychiatrique initiale et un antidépresseur oral nouvellement instauré ou optimisé (antidépresseur en monothérapie ou antidépresseur plus traitement d'augmentation).
2. Différence (SPRAVATO + traitement de référence moins placebo en vaporisateur nasal + traitement de référence) moyenne des moindres carrés par rapport aux valeurs de départ.
3. SPRAVATO + traitement de référence était significativement supérieur sur le plan statistique au placebo en vaporisateur nasal + traitement de référence.

Évolution temporelle de la réponse au traitement

Dans les études SUI3001 et SUI3002, la différence entre le traitement par SPRAVATO et le placebo a été observée à partir de 4 heures post-administration. Entre 4 heures et le jour 25 post-administration, les deux groupes (SPRAVATO et placebo) ont continué de s'améliorer; la différence entre les groupes est généralement demeurée, mais ne semble pas avoir augmenté au fil du temps jusqu'au Jour 25. L'évolution temporelle de la principale mesure de l'efficacité soit la mesure de la variation du score total MADRS dans l'étude SUI3001 est présentée à la [Figure 3](#).

Figure 3 : Variation de la moyenne des moindres carrés (+É-T) par rapport au départ du score total MADRS au fil du temps dans l'étude SUI3001* (ensemble d'analyse intégral sur l'efficacité) – Analyse MMRM



* Remarque : Dans l'étude SUI3001, après la première dose, une réduction de la dose de SPRAVATO à 56 mg a été autorisée chez les patients qui ne toléraient pas la dose de 84 mg. Une réduction de la dose de SPRAVATO (de 84 mg à 56 mg deux fois par semaine) a été faite chez environ 19 % des patients.

Effets sur la suicidalité

Dans l'ensemble, les patients des deux groupes de traitement (SPRAVATO et placebo) ont présenté une diminution globale de la sévérité de la suicidalité mesurée par l'échelle révisée de l'Impression clinique globale – sévérité de la suicidalité - (*Clinical Global Impression – Severity of Suicidality – revised (CGI-SS-r)*) au critère d'évaluation à 24 heures (paramètre secondaire clé), malgré l'absence d'une différence statistiquement significative entre les groupes de traitement.

L'efficacité de SPRAVATO dans la prévention du suicide n'a pas été démontrée.

15 MICROBIOLOGIE

Sans objet.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

La toxicité a été évaluée à partir de doses maximales réalisables plutôt que de doses maximales tolérées. Par conséquent, la dose sans effet nocif observable (DSENO) a été déterminée principalement sur l'action pharmacologique plutôt que sur la toxicité systémique.

L'administration intranasale d'eskétamine une fois par jour ou intermittente (3 jours par semaine) à des rats à des doses allant jusqu'à 9 mg/jour pendant 3 mois ou une fois par jour pendant 6 mois a entraîné des signes cliniques graves liés au système nerveux central (ataxie, variations du niveau d'activité, démarche instable). Ces effets peuvent être liés, au moins en partie, aux propriétés anesthésiques de l'eskétamine. Une diminution des scores d'activité et de coordination motrices ainsi qu'une altération de l'apprentissage spatial ont été observées après 5, 13 ou 21 semaines d'administration. Les modifications microscopiques de l'épithélium nasal se limitaient à la dose la plus élevée (9 mg/jour) après 3 mois d'administration, mais avaient lieu également à la dose intermédiaire (3 mg/jour) dans l'étude de 6 mois. En raison d'un problème de contamination possible des échantillons plasmatiques recueillis au sixième mois de l'étude, les données à partir du sixième mois de l'étude de cancérogénicité de 2 ans chez le rat ont été utilisées comme substitut pour établir une marge d'innocuité. La DSENO dans l'étude sur la toxicité chronique est établie à 3 mg/jour, ce qui procure une marge d'innocuité basée sur une ASC inférieure à 1 fois la dose humaine maximale recommandée (DHMR) (0,4 fois).

L'administration intranasale d'eskétamine une fois par jour ou intermittente (3 jours par semaine) chez les chiens à des doses allant jusqu'à 72 mg/jour pendant 3 mois ou une fois par jour pendant 9 mois a entraîné des signes cliniques graves liés au système nerveux central. Ces signes comprenaient : ataxie, frottement du museau et secouement de tête, activité accrue, démarche non coordonnée et vomissements; ces observations pourraient être liées, au moins en partie, aux propriétés anesthésiques de l'eskétamine. Une diminution du gain pondéral et une augmentation de la fréquence cardiaque ont été notées à la dose la plus élevée de 72 mg/jour. Une augmentation de la fréquence cardiaque continuait à être observée chez les femelles après 1 mois sans administration d'eskétamine. Après 9 mois d'administration quotidienne, des modifications microscopiques de l'épithélium olfactif ont été observées dans les groupes de dose intermédiaire et élevée, à savoir 48 et de 72 mg/jour. À la DSENO de 48 mg/jour, pendant 3 ou 9 mois, l'étendue de l'exposition (ASC) était 1,4 fois l'ASC à la DHMR observée à la dose de 84 mg.

Neurotoxicité

Des études publiées sur les animaux ont démontré que l'administration de kétamine (à des doses pertinentes) augmente la perte neuronale et les changements cellulaires dans le cerveau, ce qui entraîne des déficits cognitifs à long terme.

Dans une étude de neurotoxicité à dose unique où l'eskétamine a été administrée par voie nasale à des rats (jusqu'à 9 mg/rat), aucune lésion histologique du cerveau n'a été observée, à des expositions inférieures à celles obtenues avec la kétamine (lorsqu'elle a entraîné des lésions). L'exposition (ASC_{0-t}) à l'eskétamine dans cette étude a permis d'obtenir une marge d'innocuité deux fois supérieure à l'exposition observée à la DSENO.

Dans l'étude de toxicologie à doses répétées de 6 mois menée chez le rat, on a observé des diminutions de la fonction motrice et de l'apprentissage à la dose la plus élevée d'eskétamine (9 mg/rat). Dans l'étude de 9 mois chez le chien, aucune évaluation neurologique détaillée comparable n'a été effectuée.

La signification clinique de ces résultats non cliniques n'est pas connue.

Cancérogénicité et mutagénicité

L'eskétamine ne s'est pas révélée mutagène avec ou sans activation métabolique dans le test d'Ames. Des effets génotoxiques avec l'eskétamine ont été observés lors d'un test de dépistage *in vitro* du micronoyau en présence d'une activation métabolique. Toutefois, l'eskétamine administrée par voie intraveineuse ne possédait pas de propriétés génotoxiques dans un essai Comet *in vivo* de cellules hépatiques de rat.

Les données probantes indiquent que l'eskétamine n'a pas de potentiel génotoxique *in vivo*.

Le potentiel cancérogène de l'eskétamine est considéré comme faible; toutefois, en raison de l'exposition non soutenue tout au long de la période de traitement, il n'est pas possible d'évaluer pleinement le risque pour les humains.

Dans une étude de cancérogénicité de 2 ans menée chez le rat à des doses allant jusqu'à 9 mg/jour, l'administration intranasale d'eskétamine une fois par jour n'a pas augmenté l'incidence des tumeurs. Cependant l'exposition à l'eskétamine à cette dose était inférieure à l'exposition chez l'homme à la DSENO de 84 mg après 6 mois d'administration. Dans une étude de 6 mois menée chez des souris transgéniques (Tg.rasH2) à des doses allant jusqu' à 70 mg/kg/jour (réduites à 40 mg/kg/jour à la Semaine 17 de 26 en raison d'un manque de tolérabilité), l'administration sous-cutanée d'eskétamine une fois par jour n'a pas augmenté l'incidence des tumeurs. La dose la plus faible de 10 mg/kg/jour a été associée à une fréquence moindre d'événements indésirables, avec une exposition correspondant à 1,7 fois l'ASC à la DSENO.

Toxicologie pour la reproduction

Dans une étude de toxicité sur le développement embryofœtal menée chez des rats recevant de la kétamine par voie nasale, aucun effet néfaste n'a été observé chez la progéniture en présence d'une toxicité maternelle à des doses allant jusqu' à 150 mg/kg/jour. Chez les rats, la marge d'innocuité basée sur l'ASC estimée pour l'eskétamine à la dose de 150 mg/kg/jour de kétamine était 12 fois plus élevée qu'avec la DHMR d'eskétamine de 84 mg. Dans une étude de toxicité sur le développement embryofœtal portant sur la kétamine administrée par voie nasale à des lapins, le poids corporel du fœtus était réduit à des doses maternelles toxiques (30 mg/kg/jour). Chez les lapins, l'exposition estimée à l'eskétamine à la dose de kétamine administrée avec la toxicité maternelle la moins observée (10 mg/kg/jour) correspondait à 1 % de l'exposition maximale de 84 mg chez les humains.

La kétamine, mélange racémique d'arkétamine et d'eskétamine, administrée par voie intraveineuse à des doses anesthésiques à des rats femelles au cours du deuxième trimestre de gestation a montré une neurotoxicité développementale et causé des anomalies neuronales du cerveau chez leur progéniture provoquant des changements comportementaux et une altération de la mémoire jusqu'à l'âge adulte jeune. Lorsque les femelles singes ont été traitées par de la kétamine administrée par voie intraveineuse à des doses anesthésiques au cours du

troisième trimestre de gestation, une mort neuronale a été observée dans le cerveau des fœtus. La mort des cellules neuronales induite par la kétamine a également été observée chez une progéniture de rats et de souris avec un traitement intrapéritonéal ou sous-cutané en période postnatale précoce, période de croissance rapide du cerveau. Chez l'humain, cette période de développement cérébral a lieu au troisième trimestre de la grossesse. Une neurotoxicité induite par l'eskétamine chez les fœtus en développement ne peut pas être exclue (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

Dans une étude de toxicité sur le développement prénatal et postnatal portant sur l'eskétamine administrée par voie nasale jusqu'à 9 mg/jour chez des rats, de légers retards gestationnels ont été observés chez des femelles à des doses égales ou supérieures à 3 mg/jour, tandis que chez les petits, on a observé des retards sensorimoteurs avant le sevrage et des diminutions de l'activité motrice après le sevrage (chez les petits de femelles à toutes les doses). L'eskétamine a été détectée dans le plasma des petits allaités (à qui on n'avait pas directement administré de l'eskétamine), ce qui indique que l'eskétamine passe dans le lait maternel (voir [7.1.2 Femmes qui allaitent](#)).

Fertilité

Dans une étude de toxicité sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce chez le rat, l'eskétamine administrée par voie nasale à 0,9, 3 ou 9 mg/jour a entraîné une toxicité maternelle et paternelle à 3 et 9 mg/jour, ce qui correspond à une exposition équivalente à 0,3 et 0,6 fois l'exposition moyenne de l'eskétamine à la DSENO de 84 mg. La fertilité et les capacités de reproduction n'ont pas été affectées, quelle que soit la dose chez les mâles, mais certaines femelles du groupe recevant la dose la plus élevée ont eu moins d'implantations réussies, ce qui a entraîné de plus petites portées.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

^NSPRAVATO®

Eskétamine en vaporisateur nasal

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à utiliser **SPRAVATO** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement, et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **SPRAVATO** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

SPRAVATO peut uniquement vous être donné pour une utilisation sous la supervision d'un professionnel de la santé dans son cabinet ou sa clinique. Vous ne devez jamais ramener SPRAVATO à la maison avec vous. Ce médicament est seulement proposé dans le cadre d'un programme de distribution contrôlée appelé JANSSEN JOURNEY™. SPRAVATO peut uniquement vous être donné par des professionnels de la santé qui ont de l'expérience dans le traitement de la dépression et qui sont inscrits au programme JANSSEN JOURNEY™. Vous devez également être inscrit à ce programme par un professionnel de la santé avant de prendre SPRAVATO. En vous inscrivant, vous confirmez que vous comprenez les risques et les conditions d'utilisation qui vous ont été expliqués par le professionnel de la santé.

Augmentation de la tension artérielle

SPRAVATO peut augmenter la tension artérielle. Cela se produit habituellement environ 40 minutes après avoir pris la dose. Le professionnel de la santé doit vérifier votre tension artérielle avant que vous preniez SPRAVATO et régulièrement une fois que vous avez pris votre dose. Vous serez surveillé jusqu'à ce que votre tension artérielle revienne à une valeur stable et sécuritaire.

Dissociation et sédation

La prise de SPRAVATO peut également vous faire sentir déconnecté de vous-même, de vos pensées, de l'espace et du temps ainsi que de votre environnement (dissociation). Vous pouvez aussi vous sentir :

- somnolent (comme sous l'effet d'un sédatif)
- faible
- étourdi ou avoir une sensation de « tête qui tourne » (vertige)
- anxieux

Votre professionnel de la santé doit être prêt à prendre en charge ces effets secondaires, y compris la survenue d'une respiration superficielle pendant votre séance de traitement.

Si vous pensez que l'un de ces effets :

- est anormalement intense,
- est tardif (il survient après avoir quitté la supervision du professionnel de la santé), ou
- dure longtemps (plusieurs heures ou jusqu'au lendemain),

contactez votre professionnel de la santé.

Étant donné qu'il y a un risque de dissociation et de sédation, vous serez surveillé pendant **au moins 2 heures** après avoir pris votre dose. Le professionnel de la santé décidera quand vous

pourrez quitter son cabinet ou sa clinique. Vous ne pourrez pas conduire après le rendez-vous. Vous devrez prendre les dispositions nécessaires pour rentrer à la maison en toute sécurité après votre rendez-vous.

Problèmes cardiaques, cérébraux et respiratoires

NE PRENEZ PAS SPRAVATO si vous présentez une maladie pour laquelle une tension artérielle élevée ou une hausse de la pression dans le cerveau (pression intracrânienne) présente un risque important.

Avant la prise de SPRAVATO, le professionnel de la santé vérifiera si vous avez des problèmes cardiaques, cérébraux et respiratoires et décidera si vous pouvez prendre ce médicament. Si votre maladie :

- est instable ou
- suscite une préoccupation importante sur le plan sécuritaire,

vous devrez prendre SPRAVATO uniquement dans un établissement équipé du matériel médical approprié et où des professionnels de la santé sont formés aux soins d'urgence.

Abus et mauvais usage

Il existe un risque de mauvais usage, d'abus et de dépendance avec un traitement par SPRAVATO. Informez le professionnel de la santé de tout problème actuel ou antérieur lié à l'utilisation de substances. Le professionnel de la santé vous évaluera pour déceler tout signe d'abus ou de mauvais usage avant et pendant le traitement par SPRAVATO. Si vous ressentez une forte envie de prendre SPRAVATO ou si vous présentez des symptômes de sevrage (comme de l'agitation, des tremblements ou une sensation de malaise inhabituelle) dans les jours qui suivent le traitement par SPRAVATO, informez immédiatement le professionnel de la santé.

Pensées et comportements suicidaires

La dépression et d'autres maladies mentales graves peuvent causer des pensées et des actes suicidaires. Le professionnel de la santé devra surveiller attentivement la survenue de pensées suicidaires ou le risque de comportement suicidaire, en particulier :

- lorsque vous commencez le traitement par SPRAVATO,
- en cas de modification de votre calendrier de traitement ou de votre dose et
- lorsque vous arrêtez de prendre SPRAVATO.

Le suicide peut survenir chez des patients qui prennent ou qui ont pris SPRAVATO.

À tout moment pendant ou après le traitement par SPRAVATO, informez votre professionnel de la santé ou allez immédiatement à l'hôpital le plus proche si :

- vous sentez que votre dépression s'aggrave;
- vous songez à vous faire mal physiquement ou à vous donner la mort;
- vous observez des changements soudains et inhabituels de votre humeur et de votre comportement.

Demandez à vos amis et à votre famille s'ils ont l'impression que votre dépression s'aggrave ou s'ils s'inquiètent de votre comportement.

Pourquoi utilise-t-on SPRAVATO?

- SPRAVATO est un vaporisateur nasal utilisé pour traiter chez l'adulte le trouble dépressif majeur qui est d'intensité modérée à sévère et qui n'a pas répondu à au moins deux traitements distincts durant l'épisode de dépression en cours. Quand on parle de

« traitements distincts », on fait référence à des traitements antérieurs par des antidépresseurs différents, chacun ayant été donné à des doses adéquates et pendant une durée de temps suffisante. Le vaporisateur nasal SPRAVATO est utilisé avec un antidépresseur pris par la bouche qui est un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).

- SPRAVATO est également utilisé chez les adultes pour réduire rapidement les symptômes de dépression qui ont besoin d'être traités immédiatement (condition nécessitant des soins psychiatriques urgents). Le vaporisateur nasal SPRAVATO est utilisé avec un antidépresseur pris par la bouche.

Vous devez en tout temps aviser votre professionnel de la santé ou vous rendre immédiatement à l'hôpital le plus près si vous pensez à vous faire du mal ou à vous suicider.

SPRAVATO ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents.

Si vous avez 65 ans ou plus, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre SPRAVATO. SPRAVATO peut ne pas être efficace pour vous et vous pourriez être plus susceptible de présenter des effets secondaires.

Comment SPRAVATO agit-il?

SPRAVATO contient un ingrédient médicinal appelé eskétamine. L'eskétamine appartient à un groupe de médicaments qui agissent sur les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA). SPRAVATO agit en modifiant l'activité de certaines substances naturelles dans le cerveau.

Quels sont les ingrédients de SPRAVATO?

Ingrédient médicinal : eskétamine

Ingrédients non médicinaux : acide citrique monohydraté, édétate disodique, hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables

SPRAVATO se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Solution (vaporisateur nasal à usage unique) : 28 mg

Chaque vaporisateur nasal ne délivre que 2 vaporisations pour une dose totale de 28 mg d'eskétamine (sous forme de chlorhydrate d'eskétamine).

N'utilisez pas SPRAVATO dans les cas suivants :

- si vous êtes allergique
 - à l'eskétamine,
 - à un médicament similaire appelé kétamine, ou
 - à l'un des autres ingrédients de SPRAVATO (voir **Quels sont les ingrédients de SPRAVATO?** ci-dessus).
- si vous avez une maladie pour laquelle une tension artérielle élevée ou une hausse de la pression dans le cerveau (pression intracrânienne) présente un risque important

- si la paroi d'un de vos vaisseaux sanguins est plus fragile à un certain endroit (maladie vasculaire anévrysmale); ce vaisseau peut être l'aorte abdominale ou être situé dans le cerveau, le thorax, les bras ou les jambes
- si vous avez une communication anormale entre certaines veines et artères (malformation artérioveineuse).
- si vous avez déjà eu des saignements dans le cerveau
- si vous avez présenté un événement cardiaque majeur (comme une crise cardiaque) ou un accident vasculaire cérébral (AVC) dans les 6 dernières semaines

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser SPRAVATO, afin d'assurer le bon usage du médicament et de réduire la possibilité d'effets indésirables. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel ainsi que de vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez des problèmes cardiaques tels que :
 - mauvaise circulation dans les vaisseaux sanguins du cœur souvent accompagnée de douleur thoracique (comme une « angine de poitrine »)
 - tension artérielle élevée non contrôlée
 - antécédents de crise cardiaque
 - battements cardiaques lents ou rapides entraînant de l'essoufflement, des palpitations ou une gêne dans la poitrine, une sensation de tête légère ou un évanouissement
 - valvulopathie (maladie des valves cardiaques)
 - insuffisance cardiaque
- si vous avez déjà eu un AVC ou des problèmes d'apport sanguin au cerveau
- si vous avez déjà eu un problème d'abus de substances, y compris de médicaments prescrits, de drogues illégales ou d'alcool
- si vous avez déjà eu une maladie appelée « psychose » – maladie où l'on croit en des choses qui ne sont pas vraies (délires), où l'on voit, ressent ou entend des choses qui n'existent pas (hallucinations), et où l'on a une peur irrationnelle que quelqu'un tente de nous faire du mal (paranoïa)
- si vous avez des antécédents de manie ou de trouble bipolaire
- si vous avez déjà eu une thyroïde hyperactive (hyperthyroïdie)
- si vous avez des problèmes urinaires ou de vessie
- si vous avez déjà eu des problèmes pulmonaires ou respiratoires comme :
 - une insuffisance pulmonaire (une maladie causée par une valve du cœur qui ne laisse pas passer assez de sang vers les poumons)
 - une apnée du sommeil (une maladie causée par l'arrêt intermittent de la respiration pendant le sommeil)
- si vous avez déjà eu des blessures graves à la tête ou des problèmes graves touchant le cerveau, en particulier si la pression dans le cerveau a augmenté
- si vous avez des problèmes de foie
- si vous prenez des médicaments prescrits ou en vente libre, ou des produits de santé naturels

Autres mises en garde

Patients originaires d'Asie de l'Est : Informez votre professionnel de la santé si vous êtes originaire d'Asie de l'Est (y compris si vous êtes d'origine japonaise ou chinoise) avant d'utiliser SPRAVATO. SPRAVATO pourrait ne pas être un traitement efficace pour vous et vous pourriez

être plus sensible aux effets secondaires. Votre professionnel de la santé déterminera si SPRAVATO est un traitement approprié pour vous.

Conduite de véhicule et utilisation de machines : SPRAVATO peut modifier de manière importante votre capacité à conduire et à utiliser des machines.

Vous devez :

- attendre jusqu'au lendemain et après un sommeil réparateur avant de pouvoir conduire, utiliser des machines ou accomplir des tâches nécessitant votre entière vigilance.
- vous organiser pour pouvoir rentrer chez vous en toute sécurité après votre traitement.

Problèmes urinaires ou de vessie : Informez votre professionnel de la santé si vous avez mal en urinant ou si vous voyez du sang dans votre urine. Ce sont peut-être des signes de problèmes urinaires ou de vessie. Ces problèmes ont été observés chez des patients prenant des doses élevées d'un médicament semblable appelé kétamine pendant une longue période.

Difficulté à penser clairement : Informez votre professionnel de la santé si vous avez de la difficulté à penser clairement ou à vous souvenir. Les personnes âgées de 65 ans ou plus peuvent avoir un temps de réaction plus lent après avoir pris SPRAVATO pendant longtemps.

Examens de laboratoire : Le professionnel de la santé peut vous demander de faire un examen sanguin pendant le traitement par SPRAVATO pour vérifier le fonctionnement de votre foie.

Grossesse : L'utilisation de SPRAVATO pendant la grossesse peut nuire au bébé à naître.

Vous ne devez pas prendre SPRAVATO si vous :

- êtes enceinte ou planifiez une grossesse
- êtes une femme en mesure d'avoir des enfants sauf si vous utilisez une méthode de contraception hautement efficace durant le traitement et jusqu'à 6 semaines après la prise de la dernière dose.

Discutez avec le professionnel de la santé des méthodes permettant d'éviter une grossesse pendant le traitement par SPRAVATO. Si vous devenez enceinte pendant le traitement, prévenez immédiatement le professionnel de la santé.

Il existe un registre de grossesse pour les femmes exposées aux antidépresseurs, y compris SPRAVATO, pendant la grossesse. L'objectif du registre est de recueillir des renseignements sur la santé de ces femmes enceintes et de leur bébé. Si vous devenez enceinte pendant le traitement par SPRAVATO, parlez au professionnel de la santé de votre inscription au *National Pregnancy Registry for Antidepressants* (en anglais seulement). Vous trouverez également des renseignements sur ce registre :

- en appelant au 1-844-405-6185 ou
- en ligne à l'adresse <https://womensmentalhealth.org/clinical-and-researchprograms/pregnancyregistry/antidepressants/>

Allaitement : N'UTILISEZ PAS SPRAVATO si vous allaitez. Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser SPRAVATO si vous allaitez. Votre professionnel de la santé décidera si

vous devez cesser d'allaiter ou cesser d'utiliser ce médicament. Il tiendra compte des bienfaits de l'allaitement pour votre enfant et des bienfaits du traitement pour vous.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous utilisez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits suivants pourraient interagir avec SPRAVATO :

- Vaporisateurs par voie nasale (p. ex. chlorhydrate d'oxymétazoline, furoate de mométasone) : NE PAS utiliser de corticostéroïde ni de décongestionnant en vaporisateur nasal dans l'heure qui précède le traitement par SPRAVATO.
- Dépresseurs du système nerveux central (p. ex. benzodiazépines, opioïdes, alcool) : ils peuvent vous rendre plus somnolent s'ils sont pris en même temps que SPRAVATO.
- Psychostimulants (p. ex. amphétamines, méthylphénidate, modafinil, armodafinil) : lorsqu'ils sont pris en même temps que SPRAVATO, ces médicaments peuvent entraîner une augmentation importante de la tension artérielle.
- Inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO) : lorsqu'ils sont pris en même temps que SPRAVATO, ces médicaments peuvent entraîner une augmentation importante de la tension artérielle.
- Autres médicaments qui augmentent la tension artérielle (p. ex. sympathomimétiques, triptans et inhibiteurs des récepteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire [tels que pazopanib, sunitinib, sorafénib]) : lorsqu'ils sont pris en même temps que SPRAVATO, ces médicaments peuvent entraîner une augmentation importante de la tension artérielle.

Comment utiliser SPRAVATO?

Vous utiliserez le vaporisateur nasal SPRAVATO vous-même – **sous la supervision d'un professionnel de la santé dans son cabinet ou sa clinique. SPRAVATO ne doit jamais être ramené à la maison ni être utilisé en l'absence d'un professionnel de la santé.**

SPRAVATO peut vous être donné uniquement par des professionnels de la santé qui ont de l'expérience dans le traitement de la dépression et qui sont inscrits au programme JANSSEN JOURNEY™. Les patients doivent également être inscrits à ce programme par un professionnel de la santé avant de prendre SPRAVATO.

Le professionnel de la santé utilisera une liste de vérification pour revoir les renseignements médicaux vous concernant avant et après le traitement.

Avant de vous rendre à votre rendez-vous

- Certains patients peuvent présenter des nausées ou des vomissements durant un traitement par SPRAVATO. Vous devez éviter de manger au cours des 2 heures précédant le traitement et éviter de boire au cours des 30 minutes précédant l'administration de la dose.
- Si vous prenez un corticostéroïde ou un décongestionnant en vaporisateur nasal, vous NE DEVEZ PAS le prendre dans l'heure qui précède le traitement.
- NE BUVEZ PAS d'alcool au cours des 24 heures qui précèdent votre séance de traitement et pendant les 24 heures qui suivent.

- SPRAVATO peut vous donner le sentiment d'être déconnecté de la réalité ou somnolent. Comme vous ne pouvez pas conduire, vous devez vous organiser pour pouvoir rentrer chez vous en toute sécurité après votre rendez-vous.

Avant la prise de la dose

- Le professionnel de la santé vous montrera comment utiliser le vaporisateur nasal. Suivez les instructions à la lettre. Vous devez également lire le Mode d'emploi que vous trouverez dans la boîte en carton.

Dose habituelle

Chaque vaporisateur nasal délivre deux vaporisations (une dans chaque narine) pour une dose totale de 28 mg. Le professionnel de la santé décidera si vous avez besoin d'utiliser 1 (28 mg), 2 (56 mg) ou 3 (84 mg) vaporisateurs à administration nasale et combien de fois vous devrez vous rendre au cabinet ou à la clinique pour prendre le médicament.

Adultes atteints d'un trouble dépressif majeur qui n'ont pas répondu à au moins deux cycles de traitement distincts :

- Semaines 1 à 4 : vous prendrez une dose deux fois par semaine.
- Semaines 5 à 8 : vous prendrez une dose une fois par semaine.
- Semaine 9 et par la suite : le professionnel de la santé décidera si vous prendrez une dose une fois par semaine ou une fois toutes les deux semaines.

Réduction rapide des symptômes de dépression chez les adultes qui ont besoin d'être traités immédiatement (condition nécessitant des soins psychiatriques urgents) :

- Semaines 1 à 4 : vous prendrez une dose deux fois par semaine.
- Après la Semaine 4, le professionnel de la santé décidera des prochaines étapes de votre traitement.

Après la prise de la dose

- Le professionnel de la santé confirmera que vous avez pris la dose complète.
 - 2 points verts sur le dispositif indiquent que le vaporisateur nasal est plein,
 - 1 point vert indique qu'une vaporisation a été utilisée et
 - aucun point vert indique que la dose complète de 2 vaporisations a été utilisée.
- Vous serez surveillé pendant **au moins 2 heures** pour déceler des effets secondaires possibles.
- Le professionnel de la santé surveillera également votre tension artérielle et décidera quand vous pourrez quitter son cabinet ou sa clinique.
- Il est préférable de vous reposer dans un environnement neutre (c.-à-d. avec peu de distractions). Essayez de limiter vos mouvements.

Surdose

Ce médicament sera pris sous la supervision d'un professionnel de la santé au cabinet ou à la clinique. Si vous prenez une trop grande quantité de SPRAVATO vous pourriez être plus susceptible de présenter des effets secondaires tels que :

- étourdissements
- transpiration excessive
- somnolence
- sensation d'un état anormal
- engourdissement
- nausées et vomissements

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris une trop grande quantité de SPRAVATO, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Contactez immédiatement le professionnel de la santé si vous ne vous pouvez pas vous présenter à votre séance de traitement. Le professionnel de la santé pourrait changer la dose ou la fréquence de votre traitement par SPRAVATO.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à SPRAVATO?

Lorsque vous prenez SPRAVATO, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Très fréquents

- changement du goût
- constipation
- diminution des sensations ou de la sensibilité, y compris autour de la bouche
- sensation d'anxiété
- sensation d'être déconnecté de soi-même, de ses pensées, de ses sentiments et des choses autour de soi
- sensation d'étourdissements ou de tête qui tourne (« vertige »)
- sensation d'être fatigué, léthargique ou d'avoir peu d'énergie
- sensation d'être très somnolent
- maux de tête
- augmentation de la tension artérielle
- nausées ou vomissements

Fréquents

- douleur ou gêne abdominale
- pleurs
- toux
- diarrhée
- difficulté à uriner
- trouble du sommeil
- difficulté à parler

- bouche sèche
- transpiration excessive
- battements cardiaques rapides ou irréguliers
- sensation d'ébriété ou d'un état anormal
- sentiment d'être extrêmement heureux (euphorie)
- besoin fréquent d'uriner
- augmentation de l'appétit
- démangeaisons de la peau
- faible désir sexuel
- migraine
- tremblements ou spasmes musculaires
- saignement de nez
- gêne dans le nez ou la gorge
- difficulté à réfléchir
- vision en tunnel (champ de vision rétréci)
- prise de poids

Peu fréquents

- rêves anormaux
- confusion ou désorientation
- blessures auto-infligées délibérément (automutilation)
- gêne à l'oreille
- mouvements incontrôlables des yeux
- avoir chaud
- sensation de relaxation
- sensation de malaise ou de tension
- sensation de faiblesse
- perte auditive
- augmentation de la salive
- sautes d'humeur
- raideur ou douleur musculaire
- congestion nasale
- agitation
- éternuements
- mal de dents

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez un professionnel de la santé.		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux.
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Anxiété : sensation d'irritabilité, de nervosité ou être pris de panique	✓		
Sédation : sensation de somnolence intense ou prolongée		✓	
Dissociation : sensation d'être déconnecté de soi-même, de ses		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez un professionnel de la santé.		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux.
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
pensées, de ses sentiments et des choses autour de soi			
Vertige : étourdissements ou impression de « tête qui tourne »		✓	
Augmentation de la tension artérielle : maux de tête, battements cardiaques plus forts et possiblement plus rapides, douleur à la poitrine, étourdissements, fatigue excessive et vision trouble		✓	
FRÉQUENT			
Hallucinations : voir ou entendre des choses qui n'existent pas		✓	
Augmentation de la fréquence cardiaque ou changements du rythme cardiaque : étourdissements, évanouissement, sensation de battements de cœur rapides, forts ou irréguliers. Cela est plus probable si vous êtes atteint d'une maladie cardiaque, si vous avez une thyroïde hyperactive, si vous prenez certains autres médicaments ou si vous êtes âgé de plus de 65 ans		✓	
Difficulté à réfléchir : confusion, désorientation, difficulté à prêter attention ou à se souvenir		✓	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Réaction allergique : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, chute de la tension artérielle, avoir mal au cœur et vomir, urticaire ou éruption cutanée, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			✓
Symptômes de sevrage : envies, anxiété, tremblements, transpiration et palpitations		✓	
Problèmes de foie : jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit			✓
Dépression respiratoire : (aussi appelée hypoventilation) : respiration lente, superficielle ou			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez un professionnel de la santé.		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux.
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
faible; lèvres, doigts, orteils bleus; confusion; maux de tête			
Suicide : pensées ou actes visant à se faire mal ou se donner la mort		✓	
Cystite (infection de la vessie) : augmentation du besoin d'uriner, douleur dans le bassin ou le bas du dos, mictions (fait d'uriner) fréquentes pendant la nuit, urine trouble pouvant contenir du sang, sensation de brûlure lors du passage de l'urine		✓	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire inconfortable qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada

- en visitant le site Web de déclaration des effets indésirables (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur;

ou

- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

SPRAVATO est offert uniquement dans le cadre d'un programme de distribution contrôlée. Il doit être conservé par le professionnel de la santé. **SPRAVATO ne doit jamais vous être donné pour être emporté à la maison.**

N'utilisez pas le vaporisateur nasal si la date de péremption indiquée sur la boîte et sur le vaporisateur est dépassée.

Pour en savoir plus sur SPRAVATO :

- Parlez-en à votre professionnel de la santé
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible

sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>)

- Pour toute question, préoccupation ou pour la monographie complète, visitez le site www.janssen.com/canada ou composez le 1-800-567-3331 ou le 1-800-387-8781.

Le présent feuillet a été rédigé par Janssen Inc.
Toronto (Ontario) M3C 1L9

Marques de commerce utilisées sous licence.

Dernière révision : 4 janvier 2023