

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Spravato 28 mg, solution pour pulvérisation nasale

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque dispositif pour pulvérisation nasale contient du chlorhydrate d'eskétagamine équivalent à 28 mg d'eskétagamine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour pulvérisation nasale.

Solution aqueuse transparente, incolore.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Spravato, en association à un ISRS ou un IRSN, est indiqué chez les adultes pour le traitement des épisodes dépressifs caractérisés résistants n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs différents au cours de l'épisode dépressif actuel modéré à sévère.

Spravato, coadministré avec un antidépresseur oral, est indiqué chez les patients adultes présentant un épisode dépressif caractérisé modéré à sévère, comme traitement aigu à court terme, pour la réduction rapide des symptômes dépressifs, constituant selon l'évaluation clinique une urgence psychiatrique.

Voir rubrique 5.1 pour une description des populations étudiées.

4.2 Posologie et mode d'administration

La décision de prescrire ce médicament doit être prise par un psychiatre.

Il est destiné à être auto-administré par le patient sous la surveillance directe d'un professionnel de santé.

Une séance de traitement consiste en une administration par voie nasale et une période d'observation post-administration. L'administration et l'observation post-administration doivent avoir lieu dans un cadre clinique approprié.

Évaluation avant traitement

Avant l'administration de Spravato la pression artérielle doit être mesurée.

Si la pression artérielle initiale est élevée, les risques d'augmentation à court terme de la pression artérielle ainsi que le bénéfice du traitement doivent être pris en compte (voir rubrique 4.4). Ce médicament ne doit pas être administré si une augmentation de la pression artérielle ou de la pression intracrânienne représente un risque grave (voir rubrique 4.3).

Les patients atteints d'une affection cardiovasculaire ou respiratoire cliniquement significative ou instable nécessitent des précautions supplémentaires. Chez ces patients, ce médicament doit être

administré dans un environnement où un équipement de réanimation approprié et des professionnels de santé ayant reçu une formation en réanimation cardiorespiratoire sont disponibles (voir rubrique 4.4).

Observation post-administration

La pression artérielle doit être réévaluée environ 40 minutes après l'administration de Spravato et par la suite si cliniquement nécessaire (voir rubrique 4.4).

En raison de la possibilité de sédation, de dissociation et d'augmentation de la pression artérielle, les patients doivent être suivis par un professionnel de santé jusqu'à ce qu'ils soient considérés comme cliniquement stables et prêts à quitter l'établissement de santé (voir rubrique 4.4).

Posologie

Traitement des épisodes dépressifs caractérisés résistants

Les recommandations posologiques dans le traitement d'épisode dépressif caractérisé résistant sont fournies dans le Tableau 1 et le Tableau 2 (adultes ≥ 65 ans). Il est recommandé de maintenir la dose reçue par le patient à la fin de la phase d'induction pendant la phase d'entretien. Les adaptations posologiques doivent être faites sur la base de l'efficacité et de la tolérance de la dose précédente. Pendant la phase d'entretien, la posologie doit être individualisée à la fréquence la plus basse pour maintenir la rémission/réponse.

Tableau 1 : Posologie recommandée pour Spravato chez les adultes < 65 ans dans le traitement d'épisode dépressif caractérisé résistant

Phase d'induction	Phase d'entretien
<u>Semaines 1 à 4 :</u> Dose initiale au jour 1 : 56 mg Doses suivantes : 56 mg ou 84 mg 2 fois par semaine	<u>Semaines 5 à 8 :</u> 56 mg ou 84 mg une fois par semaine <u>À partir de la Semaine 9 :</u> 56 mg ou 84 mg toutes les 2 semaines ou une fois par semaine
Les signes indiquant un bénéfice thérapeutique doivent être évalués à la fin de la phase d'induction, afin de déterminer la nécessité de poursuivre le traitement.	La nécessité de poursuivre le traitement doit être régulièrement réexaminée.

Tableau 2 : Posologie recommandée pour Spravato chez les adultes ≥ 65 ans dans le traitement d'épisode dépressif caractérisé résistant

Phase d'induction	Phase d'entretien
<u>Semaines 1 à 4 :</u> Dose initiale au jour 1 : 28 mg Doses suivantes : 28 mg, 56 mg ou 84 mg 2 fois par semaine, toutes les modifications de dose doivent être effectuées par paliers de 28 mg	<u>Semaines 5 à 8 :</u> 28 mg, 56 mg ou 84 mg une fois par semaine, toutes les modifications de dose doivent être effectuées par paliers de 28 mg <u>À partir de la Semaine 9 :</u> 28 mg, 56 mg ou 84 mg toutes les 2 semaines ou une fois par semaine, toutes les modifications de dose doivent être effectuées par paliers de 28 mg
Les signes indiquant un bénéfice thérapeutique doivent être évalués à la fin de la phase d'induction, afin de déterminer la nécessité de poursuivre le traitement.	La nécessité de poursuivre le traitement doit être régulièrement réexaminée.

Après l'amélioration des symptômes dépressifs, il est recommandé de maintenir le traitement pendant au moins 6 mois.

Traitement aigu à court terme d'une urgence psychiatrique au cours de l'épisode dépressif caractérisé
La posologie recommandée pour les patients adultes (< 65 ans) est de 84 mg deux fois par semaine pendant 4 semaines. La dose peut être réduite à 56 mg en fonction de la tolérance. Après 4 semaines de traitement par Spravato, le traitement antidépresseur (AD) oral doit être poursuivi, sur la base de l'évaluation clinique.

Chez ces patients, le traitement par Spravato doit faire partie d'une prise en charge clinique globale.

Recommandations concernant la prise d'aliments et de boissons avant l'administration du traitement
Étant donné que certains patients peuvent avoir des nausées et des vomissements après l'administration de ce médicament, il doit être conseillé aux patients de ne pas manger pendant au moins 2 heures avant l'administration et de ne pas boire de liquides pendant au moins 30 minutes avant l'administration (voir rubrique 4.8).

Corticoïdes par voie nasale ou décongestionnants par voie nasale
Il doit être conseillé aux patients ayant besoin d'utiliser un corticoïde nasal ou un décongestionnant nasal le jour d'une administration de ne pas prendre ces médicaments dans l'heure précédant l'administration.

Séance(s) de traitement manquée(s)
Au cours des 4 premières semaines de traitement, les patients ayant manqué une ou plusieurs séance(s) de traitement doivent poursuivre le schéma posologique en cours.

Durant la phase d'entretien, pour les patients présentant un épisode dépressif caractérisé résistant, si les patients manquent une ou plusieurs séance(s) de traitement et si les symptômes dépressifs se sont aggravés sur la base de l'évaluation clinique, il convient d'envisager un retour au schéma posologique précédent (voir tableaux 1 et 2).

Populations particulières

Patients âgés (65 ans et plus)
Chez les patients âgés la dose initiale de Spravato dans le traitement d'épisode dépressif caractérisé résistant est de 28 mg d'eskétamine (jour 1, dose initiale, voir Tableau 2 ci-dessus). Les doses suivantes peuvent être augmentées par paliers de 28 mg jusqu'à 56 mg ou 84 mg, en fonction de l'efficacité et de la tolérance.

Spravato n'a pas été étudié chez les patients âgés en tant que traitement aigu à court terme d'une urgence psychiatrique au cours de l'épisode dépressif caractérisé.

Insuffisance hépatique
Aucune adaptation 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, la dose maximale de 84 mg doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée.

Spravato n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). L'utilisation dans cette population n'est pas recommandée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance rénale
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à sévère. Aucune étude sur les patients dialysés n'a été menée.

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de Spravato chez les patients pédiatriques âgés de 17 ans et moins n'ont pas été établies. L'utilisation de Spravato chez les enfants de moins de 7 ans n'est pas justifiée.

Mode d'administration

Ce médicament est destiné à une utilisation nasale uniquement. Le dispositif pour pulvérisation nasale est un dispositif à usage unique qui délivre un total de 28 mg d'eskétamine, en deux pulvérisations (une pulvérisation par narine). Pour éviter la perte de médicament, le dispositif ne doit pas être amorcé avant utilisation. Il est destiné à être administré par le patient sous la surveillance d'un professionnel de santé, en utilisant 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.

Éternuement après l'administration

Si un éternuement survient immédiatement après l'administration, aucun nouveau dispositif ne doit être utilisé.

Utilisation de la même narine pour 2 pulvérisations consécutives

En cas d'administration dans la même narine, aucun nouveau dispositif ne doit être utilisé.

L'arrêt du traitement ne nécessite pas de diminution progressive de la dose ; d'après les données issues des essais cliniques, le risque d'apparition de symptômes de sevrage est faible.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, la kétamine, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Patients pour qui une augmentation de la pression artérielle ou de la pression intracrânienne constitue un risque grave (voir rubrique 4.8) :
 - Patients présentant une maladie vasculaire de type anévrisme (y compris des vaisseaux intracrâniens, thoraciques, ou de l'aorte abdominale, ou des artères périphériques),
 - Patients présentant des antécédents d'hémorragie intracérébrale,
 - Événement cardiovasculaire récent (dans les 6 semaines), y compris infarctus du myocarde (IDM).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Suicide / pensées suicidaires ou aggravation clinique

L'efficacité de l'eskétamine pour la prévention du suicide ou la réduction des pensées ou des comportements suicidaires n'a pas été démontrée (voir rubrique 5.1). L'utilisation de l'eskétamine n'exclut pas la nécessité d'une hospitalisation si cela est jugé cliniquement nécessaire, même si les patients montrent une amélioration après une dose initiale de l'eskétamine.

Une surveillance étroite des patients, et en particulier des patients à haut risque, doit accompagner le traitement, particulièrement au début et après les modifications de dose. Les patients (et leur entourage) doivent être avertis de la nécessité de surveiller toute aggravation clinique, tout comportement ou pensée suicidaire et toute modification inhabituelle de leur comportement et de demander immédiatement conseil à un médecin si ces symptômes se manifestent.

La dépression est associée à un risque accru de pensées suicidaires, d'automutilation et de suicide (événements suicidaires). Ce risque persiste jusqu'à ce qu'une rémission significative des symptômes se produise, par conséquent, les patients doivent être étroitement surveillés. Selon l'expérience clinique générale, le risque suicidaire pourrait augmenter lors des premiers stades du rétablissement.

Il est établi que les patients ayant des antécédents d'événements liés au suicide ou ceux présentant un degré significatif d'idées suicidaires avant le début du traitement présentent un risque plus élevé de pensées suicidaires ou de tentatives de suicide et doivent faire l'objet d'une surveillance rapprochée pendant le traitement.

Altérations des fonctions neuropsychiatriques et motrices

Au cours des essais cliniques, il a été rapporté que l'eskétamine pouvait être à l'origine de somnolence, de sédation, de symptômes dissociatifs, de troubles de la perception, de sensation vertigineuse, de vertiges et d'anxiété (voir rubrique 4.8). Ces effets peuvent altérer l'attention, le jugement, la pensée, la vitesse de réaction et les aptitudes motrices. Lors de chaque séance de traitement, les patients doivent être placés sous la surveillance d'un professionnel de santé afin d'évaluer quand le patient est considéré stable sur la base du jugement clinique (voir rubrique 4.7).

Dépression respiratoire

Une dépression respiratoire pourrait survenir après une injection intraveineuse rapide d'eskétamine ou de kétamine à fortes doses lors de leur utilisation en anesthésie. De rares cas de sédation profonde ont été rapportés. Le risque de sédation peut être augmenté par l'utilisation concomitante de l'eskétamine et de dépresseurs du système nerveux central (voir rubrique 4.5). Au cours de l'utilisation post-commercialisation, de rares cas de dépression respiratoire ont été observés. La majorité de ces cas ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante avec des dépresseurs du système nerveux central et/ou chez des patients présentant des comorbidités telles qu'une obésité, une anxiété, des troubles cardiovasculaires et respiratoires. Ces événements étaient transitoires et ont disparu après une stimulation verbale/tactile ou une supplémentation en oxygène. Une surveillance étroite de la sédation et la dépression respiratoire est requise.

Effet sur la pression artérielle

L'eskétamine peut entraîner des augmentations transitoires de la pression artérielle systolique et/ou diastolique avec un pic environ 40 minutes après l'administration du médicament et durant environ 1 à 2 heures (voir rubrique 4.8). Une augmentation importante de la pression artérielle peut survenir après toute séance de traitement. L'eskétamine est contre-indiquée chez les patients pour lesquels une augmentation de la pression artérielle ou de la pression intracrânienne constitue un risque grave (voir rubrique 4.3). Avant de prescrire l'eskétamine, les patients présentant d'autres affections cardiovasculaires et cérébrovasculaires doivent être attentivement examinés afin de déterminer si les bénéfices potentiels de l'eskétamine sont supérieurs à ses risques.

Chez les patients dont la pression artérielle avant l'administration est jugée élevée (à titre indicatif : > 140/90 mmHg pour les patients d'âge < 65 ans et > 150/90 mmHg pour les patients d'âge ≥ 65 ans), une adaptation du mode de vie et/ou des traitements pharmacologiques peuvent être envisagés pour réduire la pression artérielle avant l'initiation du traitement par l'eskétamine. Si la pression artérielle est élevée avant l'administration de l'eskétamine, la décision de différer le traitement par l'eskétamine doit être prise en tenant compte du rapport bénéfice/risque pour chaque patient.

La pression artérielle doit être surveillée après l'administration de la dose. La pression artérielle doit être mesurée environ 40 minutes après l'administration de la dose et par la suite selon les besoins cliniques jusqu'à ce que les valeurs baissent. Si la pression artérielle reste élevée sur une période de temps prolongée, il est nécessaire de solliciter rapidement l'assistance de personnel expérimenté dans la prise en charge des variations de pression artérielle. Les patients présentant des symptômes de crise hypertensive doivent être immédiatement orientés vers un service adapté pour une prise en charge d'urgence.

Patients présentant des affections cardiovasculaires ou respiratoires cliniquement significatives ou instables

Ne commencez le traitement par l'eskétamine chez les patients présentant des affections cardiovasculaires ou respiratoires cliniquement significatives ou instables que si le bénéfice est supérieur au risque. Chez ces patients, l'eskétamine doit être administrée dans un environnement où un équipement de réanimation approprié et des professionnels de santé ayant suivi une formation en réanimation cardiopulmonaire sont présents. Des exemples d'affections à prendre en considération incluent, entre autres :

- Insuffisance pulmonaire significative, y compris la BPCO ;
- Apnée du sommeil avec obésité morbide (IMC ≥ 35) ;
- Patients ayant une bradyarythmie ou une tachyarythmie non contrôlée conduisant à une instabilité hémodynamique ;
- Patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde (IDM). Ces patients doivent être cliniquement stables et ne présenter aucun symptôme cardiaque avant l'administration ;
- Cardiopathie valvulaire ou insuffisance cardiaque significative sur le plan hémodynamique (Classe III ou IV de la NYHA).

Abus, dépendance, sevrage

Les patients ayant des antécédents d'abus de substance ou de pharmacodépendance peuvent présenter un risque accru d'abus ou de mésusage de l'eskétamine. Avant la prescription d'un traitement par de l'eskétamine, le risque d'abus ou de mésusage doit être évalué chez chaque patient et le développement de ces comportements ou états, y compris le comportement de recherche de drogues, doit être surveillé pendant le traitement chez les patients recevant de l'eskétamine.

Une dépendance et une tolérance ont été rapportées lors de l'utilisation prolongée de kétamine. Chez les personnes dépendantes à la kétamine, des symptômes de sevrage de type état de manque, anxiété, tremblements, sueurs et palpitations ont été rapportés lors de l'arrêt du traitement par kétamine.

La kétamine, mélange racémique d'arkétamine et d'eskétamine, est un traitement pour lequel des abus ont été rapportés. Le risque d'abus, de mésusage ou d'usage détourné de l'eskétamine est minimisé par le fait que l'administration est réalisée sous la surveillance directe d'un professionnel de santé. Spravato contient de l'eskétamine et peut faire l'objet d'abus et d'usage détourné.

Autres populations à risque

Spravato doit être utilisé avec prudence dans les situations suivantes. Les patients concernés doivent faire l'objet d'une évaluation attentive avant la prescription de Spravato et le traitement ne doit être initié qu'après une évaluation favorable du rapport bénéfice/risque :

- Présence ou antécédent de psychose ;
- Présence ou antécédent de manie ou de trouble bipolaire ;
- Hyperthyroïdie non contrôlée ;
- Antécédents de lésion cérébrale, d'encéphalopathie hypertensive, de traitement intrathécal par shunts ventriculaires ou de toute autre affection associée à une augmentation de la pression intracrânienne.

Patients âgés (65 ans et plus)

Les patients âgés traités par Spravato peuvent présenter un risque plus élevé de chute lorsqu'ils se déplacent, par conséquent, ils doivent faire l'objet d'une surveillance rapprochée.

Insuffisance hépatique sévère

Étant donné qu'une augmentation de l'exposition est attendue et que l'expérience clinique est insuffisante, Spravato n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique de classe C de Child-Pugh (sévère).

Une hépatotoxicité a été rapportée lors d'un traitement chronique par la kétamine, par conséquent, la possibilité d'un tel effet lors d'une utilisation à long terme de Spravato ne peut être exclue. Dans une étude clinique menée à long terme auprès de patients traités pendant une durée moyenne totale d'exposition de 42,9 mois (jusqu'à 79 mois), aucun signe d'hépatotoxicité n'a été observé.

Symptômes des voies urinaires

Des symptômes des voies urinaires et de la vessie ont été rapportés lors de l'utilisation de Spravato (voir rubrique 4.8). Il est recommandé de surveiller les symptômes des voies urinaires et de la vessie au cours du traitement et d'orienter le patient vers un professionnel de santé approprié lorsque les symptômes persistent.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'utilisation concomitante de Spravato et de dépresseurs du système nerveux central (tels que benzodiazépines, opioïdes, alcool) peut augmenter la sédation, celle-ci doit donc être étroitement surveillée.

La pression artérielle doit être étroitement surveillée lors de l'utilisation concomitante de Spravato avec des psychostimulants (tels que amphétamines, méthylphénidate, modafinil, armodafinil) ou d'autres médicaments pouvant augmenter la pression artérielle (tels que dérivés de la xanthine, ergométrine, hormones thyroïdiennes, vasopressine ou IMAOs tels que tranlycypromine, sélégiline, phénelzine).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Spravato n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Grossesse

Il n'existe pas de données ou seulement des données limitées sur l'utilisation de l'eskétamine chez des femmes enceintes. Les études chez l'animal ont montré que la kétamine, mélange racémique d'arkétamine et d'eskétamine, induit une neurotoxicité chez les fœtus en développement (voir rubrique 5.3). Un risque similaire avec l'eskétamine ne peut pas être exclu.

Si une femme devient enceinte pendant le traitement par Spravato, le traitement doit être arrêté et la patiente doit être informée dès que possible du risque potentiel pour le fœtus et des options cliniques/thérapeutiques.

Allaitement

On ne sait pas si l'eskétamine est excrétée dans le lait humain. Les données chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de l'eskétamine dans le lait. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement par Spravato en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Les études menées chez l'animal ont montré que l'eskétamine n'a pas d'effet sur la fertilité et les fonctions de reproduction.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Spravato a un effet important sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Au cours des essais cliniques, il a été rapporté que Spravato pouvait être à l'origine de somnolence, de sédation, de symptômes dissociatifs, de troubles de la perception, de sensation vertigineuse, de vertiges et d'anxiété (voir rubrique 4.8). Avant l'administration de Spravato, les patients doivent être prévenus de ne pas entreprendre d'activités potentiellement dangereuses nécessitant une totale

vigilance et une parfaite coordination motrice, comme la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines, avant le lendemain après un repos réparateur (voir rubrique 4.4).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par Spravato étaient une sensation vertigineuse (31 %), une dissociation (27 %), des nausées (27 %), des céphalées (23 %), une somnolence (18 %), une dysgueusie (18 %), des vertiges (16 %), une hypoesthésie (11 %), des vomissements (11 %) et une élévation de la pression artérielle (10 %).

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés avec l'eskétagamine sont listés dans le Tableau 3. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont listés par fréquence, en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 3 : Liste des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable			
	Fréquence			
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections psychiatriques	dissociation	anxiété, humeur euphorique, état confusionnel, déréalisation, irritabilité, hallucinations y compris hallucinations visuelles, agitation, illusion, crise de panique, altération de la perception du temps	retard psychomoteur, détresse émotionnelle, dysphorie	
Affections du système nerveux	sensation vertigineuse, céphalées, somnolence, dysgueusie, hypoesthésie	paresthésie, sédation, tremblements, altération mentale, léthargie, dysarthrie, troubles de l'attention	nystagmus, hyperactivité psychomotrice	convulsion
Affections oculaires		vision trouble		
Affections de l'oreille et du labyrinthe	vertiges	acouphène, hyperacousie		
Affections cardiaques		tachycardie	bradycardie	
Affections vasculaires		hypertension	hypotension	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		inconfort nasal, irritation de la gorge, douleur oropharyngée, sécheresse nasale y compris croûtes nasales, prurit nasal		dépression respiratoire
Affections gastro-intestinales	nausées, vomissements	hypoesthésie buccale, bouche sèche	hypersécrétion salivaire	

Affections de la peau et du tissu sous-cutané		hyperhidrose	sueurs froides	
Affections du rein et des voies urinaires		pollakiurie, dysurie, urgence mictionnelle		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		sensation d'état anormal, sensation d'ébriété, asthénie, pleurs, sensation de modification de la température corporelle	trouble de la marche	
Investigations	élévation de la pression artérielle			

Sécurité à long terme

Les données de sécurité à long terme ont été évaluées dans l'étude d'extension en ouvert de phase 3 (TRD3008), multicentrique, chez 1 148 patients adultes présentant des épisodes dépressifs caractérisés résistants, représentant 3 777 patients exposés par années. Les patients ont été traités par l'eskétagamine pendant une durée moyenne totale d'exposition de 42,9 mois (jusqu'à 79 mois) dont 63 % et 28 % des patients ont respectivement été traités pendant au moins 3 ans et 5 ans. Le profil de sécurité de l'eskétagamine était cohérent au profil de sécurité connu observé dans les études cliniques pivotales. Aucun nouveau problème de sécurité n'a été identifié.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Dissociation

La dissociation (27 %) a été l'un des effets psychologiques les plus fréquents de l'eskétagamine. D'autres termes associés incluent une déréalisation (2,2 %), une dépersonnalisation (2,2 %), des illusions (1,3 %) et une distorsion temporelle (1,2 %). Ces effets indésirables ont été rapportés comme étant transitoires, auto-limitants et survenant le jour de l'administration. La dissociation a été rapportée comme d'intensité sévère à une incidence inférieure à 4 % dans les études. Les symptômes de dissociation ont généralement disparu dans un délai de 1,5 heures après l'administration et une tendance à la diminution de la sévérité a été observée avec le temps lors de traitements répétés.

Sédation/somnolence/dépression respiratoire

Lors des essais cliniques, les effets indésirables de type sédation (9,3 %) et somnolence (18,2 %) étaient principalement de sévérité légère ou modérée, survenant le jour de l'administration et disparaissant spontanément le jour même. Les effets sédatifs disparaissent généralement dans un délai d'1,5 heures après l'administration. Les taux de somnolence ont été relativement stables dans le temps lors d'un traitement à long terme. Dans les cas de sédation, il n'a pas été observé de symptômes de détresse respiratoire et les paramètres hémodynamiques (incluant les signes vitaux et la saturation en oxygène) sont restés dans les limites de la normale. Au cours de l'utilisation post-commercialisation, de rares cas de dépression respiratoire ont été observés (voir rubrique 4.4).

Modifications de la pression artérielle

Lors des essais cliniques dans l'épisode dépressif caractérisé résistant, les augmentations de la pression artérielle systolique et de la pression artérielle diastolique (PAS et PAD) au fil du temps étaient d'environ 7 à 9 mmHg pour la PAS et d'environ 4 à 6 mmHg pour la PAD 40 minutes après l'administration, et de 2 à 5 mmHg pour la PAS et de 1 à 3 mmHg pour la PAD 1,5 heures après l'administration chez les patients recevant Spravato et des antidépresseurs oraux (voir rubrique 4.4). La fréquence des élévations de pression artérielle nettement anormales de la PAS (augmentation de ≥ 40 mmHg) allait de 8 % (< 65 ans) à 17 % (≥ 65 ans) et de la PAD (augmentation de ≥ 25 mmHg) allait de 13 % (< 65 ans) à 14 % (≥ 65 ans) chez les patients recevant de l'eskétagamine et un

antidépresseur par voie orale. L'incidence des augmentations de la PAS (≥ 180 mmHg) était de 3 % et celle des augmentations de la PAD (≥ 110 mmHg) était de 4 %.

Troubles cognitifs et troubles de la mémoire

Des troubles cognitifs et des troubles de la mémoire ont été rapportés lors de l'utilisation prolongée de kétamine ou d'abus du médicament. Ces effets n'ont pas augmenté au cours du temps et étaient réversibles après l'arrêt du traitement par la kétamine. Lors des essais cliniques menés à long terme, dont une étude clinique menée auprès de patients traités pendant une durée moyenne totale d'exposition de 42,9 mois (jusqu'à 79 mois), l'effet de la pulvérisation nasale d'eskétamine sur le fonctionnement cognitif a été évalué au fil du temps et les performances cognitives sont restées stables.

Symptômes des voies urinaires

Des cas de cystite interstitielle ont été rapportés lors d'une utilisation quotidienne et prolongée de la kétamine à des doses élevées. Dans les études cliniques portant sur l'eskétamine, aucun cas de cystite interstitielle n'a été observé, toutefois un taux plus élevé de symptômes des voies urinaires inférieures (pollakiurie, dysurie, urgence mictionnelle, nycturie et cystite) a été observé chez les patients traités par eskétamine par rapport aux patients prenant le placebo. Dans une étude clinique menée à long terme auprès de patients traités pendant une durée moyenne totale d'exposition de 42,9 mois (jusqu'à 79 mois), aucun cas de cystite interstitielle n'a été observé.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Le risque de surdosage de Spravato par le patient est minimisé par la conception du produit et par le fait que l'administration est réalisée sous la surveillance d'un professionnel de santé (voir rubrique 4.2).

Symptômes

La dose maximale d'eskétamine en pulvérisation nasale en une seule administration testée chez des volontaires sains était de 112 mg et n'a été associée à aucun signe de toxicité et/ou résultats cliniques défavorables. Toutefois, en comparaison à l'intervalle de doses recommandé, la dose de 112 mg d'eskétamine en pulvérisation nasale a été associée à des taux d'effets indésirables plus élevés, incluant sensation vertigineuse, hyperhidrose, somnolence, hypoesthésie, sensation d'état anormal, nausées et vomissements.

Des symptômes mettant en jeu le pronostic vital sont envisageables compte tenu de l'expérience avec la kétamine utilisée à une dose 25 fois supérieure à la dose utilisée habituellement en anesthésie. Les symptômes cliniques décrits sont des convulsions, arythmies cardiaques et arrêt respiratoire. L'administration par voie nasale d'une dose supratherapeutique comparable d'eskétamine est peu probable.

Prise en charge

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. La prise en charge du surdosage par Spravato doit consister en un traitement des symptômes cliniques et une surveillance appropriée. Une surveillance et un suivi rapprochés doivent être maintenus jusqu'à ce que le patient se rétablisse.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Psychoanaleptiques ; autres antidépresseurs, code ATC : N06AX27.

Mécanisme d'action

L'eskétamine est l'énantiomère S de la kétamine racémique. Il s'agit d'un antagoniste non sélectif et non compétitif des récepteurs de la *N*-méthyl-*D*-aspartate (NMDA), récepteurs ionotropiques au glutamate. En tant qu'antagoniste des récepteurs NMDA, l'eskétamine produit une augmentation transitoire de la libération de glutamate, conduisant à des augmentations de la stimulation des récepteurs à acide α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique (AMPA) et entraînant à son tour des augmentations de la signalisation neurotrophique qui pourraient contribuer à la restauration de la fonction synaptique dans les régions du cerveau impliquées dans la régulation de l'humeur et du comportement émotionnel. La restauration de la neurotransmission dopaminergique dans les régions du cerveau impliquées dans la récompense et la motivation, et la diminution de la stimulation des régions du cerveau impliquées dans l'anhédonie, peuvent contribuer à la rapidité d'action.

Effets pharmacodynamiques

Risque d'abus

Dans une étude évaluant le risque d'abus des consommateurs de diverses drogues à des fins récréatives (n=41), les doses uniques d'eskétamine en pulvérisation nasale (84 mg et 112 mg) et de kétamine par voie intraveineuse (0,5 mg/kg perfusé sur 40 minutes) comme contrôle positif ont conduit à des scores significativement plus élevés que le placebo dans les évaluations individuelles « d'appréciation de substances » et sur les autres perceptions subjectives du médicament.

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité et la sécurité de la pulvérisation nasale de l'eskétamine ont été évaluées dans cinq études cliniques de Phase 3 (TRD3001, TRD3002, TRD3003, TRD3004 et TRD3005) chez des patients adultes (âgés de 18 à 86 ans) présentant une dépression résistante selon les critères du DSM-5 définissant un épisode dépressif caractérisé et non répondeurs à au moins deux traitements antidépresseurs (AD) oraux, administrés à une dose et pendant une durée adéquates, dans l'épisode dépressif caractérisé en cours. 1 833 patients adultes ont été recrutés, parmi lesquels 1 601 ont été exposés à l'eskétamine. De plus, 202 patients ont été randomisés (dont 122 ont reçu de l'eskétamine) dans une étude de phase 2 (TRD2005) au Japon, 252 patients ont été randomisés (dont 126 ont reçu de l'eskétamine) dans une étude de phase 3 (TRD3006) principalement en Chine et 676 patients ont été randomisés (dont 334 ont reçu de l'eskétamine) dans une étude de phase 3 (TRD3013).

L'efficacité et la sécurité de l'eskétamine en solution pour pulvérisation nasale ont été évaluées dans deux études cliniques de Phase 3 chez des patients adultes (âgés de 18 à 64 ans) présentant un épisode dépressif caractérisé modéré à sévère (score MADRS total > 28), et ayant répondu par l'affirmative aux questions du Mini 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 conscience que vous pourriez en mourir ou avez-vous pensé au suicide [c'est-à-dire 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 ? »). 456 patients ont été recrutés, parmi lesquels 227 patients ont été exposés à Spravato.

Dépression résistante – Études à court terme

L'eskétamine a été évaluée dans trois études de Phase 3 à court terme (4 semaines) randomisées, en double aveugle, contrôlées versus traitement actif, chez des patients présentant une dépression résistante. Les études TRANSFORM-1 (TRD3001) et TRANSFORM-2 (TRD3002) ont été conduites chez des adultes (18 à < 65 ans) et l'étude TRANSFORM-3 (TRD3005) a été conduite chez des

adultes âgés de ≥ 65 ans. Les patients des études TRD3001 et TRD3002 ont débuté le traitement par l'eskétagamine 56 mg plus un nouvel AD oral en prise quotidienne ou un nouvel AD oral en prise quotidienne plus placebo en pulvérisation nasale au jour 1. Les doses de l'eskétagamine ont été maintenues à 56 mg ou ajustées à 84 mg ou en correspondance au placebo en pulvérisation nasale administrés deux fois par semaine durant une phase d'induction en double aveugle de 4 semaines. Les doses de l'eskétagamine de 56 mg ou 84 mg étaient fixes dans l'étude TRD3001 et flexibles dans l'étude TRD3002. Dans l'étude TRD3005, les patients (≥ 65 ans) ont débuté le traitement par l'eskétagamine 28 mg plus un nouvel AD oral en prise quotidienne ou un nouvel AD oral en prise quotidienne plus placebo en pulvérisation nasale (jour 1). Les doses de l'eskétagamine ont été ajustées à une dose de 56 mg ou 84 mg ou en correspondance au placebo en pulvérisation nasale correspondant administré deux fois par semaine durant une phase d'induction en double aveugle de 4 semaines. Dans les études de doses flexibles, TRD3002 et TRD3005, l'augmentation de la dose de l'eskétagamine était basée sur le jugement clinique et la dose pouvait être réduite en fonction de la tolérance. Un nouvel AD oral (IRSN : duloxétine, venlafaxine à libération prolongée ; ISRS : escitalopram, sertraline) était initié en ouvert au jour 1 dans toutes les études. Le choix du nouvel AD oral était effectué par l'investigateur sur la base des antécédents thérapeutiques du patient. Dans toutes les études à court-terme, le critère d'efficacité principal était la modification du score total MADRS de l'inclusion au jour 28.

Les caractéristiques démographiques et de la maladie des patients à l'inclusion dans les études TRD3002, TRD3001, et TRD 3005 sont présentées dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Caractéristiques démographiques à l'inclusion des études TRD3002, TRD3001, et TRD 3005 (ensemble d'analyse intégral)

	Etude TRD3002 (N=223)	Etude TRD3001 (N=342)	Etude TRD3005 (N=137)
Age, années			
Médiane (Intervalle)	47,0 (19 ; 64)	47,0 (18 ; 64)	69,0 (65 ; 86)
Sexe, n (%)			
Homme	85 (38,1%)	101 (29,5%)	52 (38,0%)
Femme	138 (61,9%)	241 (70,5%)	85 (62,0%)
Origine ethnique, n (%)			
Blanc	208 (93,3%)	262 (76,6%)	130 (94,9%)
Noir ou Afro-Américain	11 (4,9%)	19 (5,6%)	--
AD oraux antérieurs avec non-réponse (i.e., échec d'antidépresseurs)			
Nombre d'antidépresseurs spécifiques, n (%)			
2	136 (61,0%)	167 (48,8%)	68 (49,6%)
3 ou plus	82 (36,8%)	167 (48,8%)	58 (42,3%)
AD oral nouvellement initié à la randomisation, n (%)			
IRSN	152 (68,2%)	196 (57,3%)	61 (44,5%)
ISRS	71 (31,8%)	146 (42,7%)	76 (55,5%)
Sorti de l'étude (quelle que soit la raison), n/N (%)	30/227 (13,2%)	31/346 (9,0%)	16/138 (11,6%)

Dans l'étude à dose flexible TRD3002, au jour 28, 67% des patients randomisés dans le groupe eskétagamine prenaient 84 mg. Dans l'étude TRD3002, eskétagamine plus un nouvel AD oral ont été associés à une supériorité statistique et cliniquement significative comparativement à un nouvel AD oral (IRSN : duloxétine, venlafaxine à libération prolongée ; ISRS : escitalopram, sertraline) plus placebo en pulvérisation nasale (Tableau 5) et une réduction des symptômes a été observée dès 24 heures post-administration.

Dans l'étude TRD3001, un effet du traitement cliniquement significatif sur la modification des scores totaux MADRS entre l'inclusion et la fin de la phase d'induction de 4 semaines a été observé en faveur de l'eskétagamine plus un nouvel AD oral par comparaison à un nouvel AD oral (IRSN : duloxétine, venlafaxine à libération prolongée ; ISRS : escitalopram, sertraline) plus placebo en pulvérisation nasale (Tableau 5). Dans l'étude TRD3001, l'effet du traitement pour le groupe

eskétamine 84 mg plus AD oral par rapport au groupe AD oral plus placebo n'était pas statistiquement significatif.

Dans l'étude TRD3005, au jour 28, 64% des patients randomisés dans le groupe eskétamine prenaient 84 mg, 25% prenaient 56 mg et 10% 28 mg. Dans l'étude TRD3005, un effet du traitement cliniquement significatif mais pas statistiquement significatif sur la modification des scores totaux MADRS entre l'inclusion et la fin de la phase d'induction de 4 semaines a été observé en faveur de l'eskétamine plus un nouvel AD oral par comparaison à un nouvel AD oral (IRSN : duloxétine, venlafaxine à libération prolongée ; ISRS : escitalopram, sertraline) plus placebo en pulvérisation nasale (Tableau 5). Les analyses des sous-groupes montrent une efficacité limitée dans la population âgée de plus de 75 ans.

Tableau 5 : Résultats du critère principal d'efficacité pour la modification du score total MADRS dans les essais cliniques de 4 semaines (BOCF (Baseline Observation Carried Forward) ANCOVA*)

N° de l'étude	Groupe de traitement [§]	Nombre de patients	Score moyen à l'inclusion (ET)	Modification de la MMC entre l'inclusion et la fin de la Semaine 4 (ES)	Différence de MMC (IC à 95%) [†]
TRD3001	Spravato 56 mg + AD oral	115	37,4 (4,8)	-18,9 (1,3)	-4,3 (-7,8, -0,8) [#]
	Spravato 84 mg + AD oral	114	37,8 (5,6)	-16,2 (1,3)	-1,2 (-4,7, 2,3) [#]
	AD oral + placebo en pulvérisation nasale	113	37,5 (6,2)	-14,7 (1,3)	
TRD3002	Spravato (56 mg ou 84 mg) + AD oral	114	37,0 (5,7)	-17,7 (1,3)	-3,5 (-6,7, -0,3) [‡]
	AD oral + placebo en pulvérisation nasale	109	37,3 (5,7)	-14,3 (1,3)	
TRD3005 (≥ 65 ans)	Spravato (28 mg, 56 mg ou 84 mg) + AD oral	72	35,5 (5,9)	-10,1 (1,7)	-2,9 (-6,5, 0,6) [#]
	AD oral + placebo en pulvérisation nasale	65	34,8 (6,4)	-6,8 (1,7)	

ET = écart type ; ES = erreur standard ; MMC = moyenne des moindres carrés ; IC = intervalle de confiance ;

AD = antidépresseur

* Analyse ANCOVA, avec report de l'observation de référence, ce qui signifie que pour un patient qui arrête le traitement, on suppose que son niveau de dépression revient au niveau de référence (à savoir, le niveau de dépression est le même qu'avant le traitement)

§ eskétamine ou placebo administré par voie nasale ; AD oral = un nouvel AD (IRSN : duloxétine, venlafaxine à libération prolongée ; ISRS : escitalopram, sertraline)

† Différence (Spravato + AD oral moins AD oral + placebo en pulvérisation nasale) de la moyenne des moindres carrés par rapport à l'inclusion

‡ Groupe de traitement qui était supérieur de manière statistiquement significative à AD oral + placebo en pulvérisation nasale

Estimation non biaisée de la médiane (c'est-à-dire combinaison pondérée des MMC de la différence par rapport à AD oral + placebo en pulvérisation nasale), et intervalle de confiance flexible à 95%

Taux de réponse et de rémission

La réponse était définie comme une réduction $\geq 50\%$ du score total MADRS par rapport à l'inclusion dans la phase d'induction. Sur la base de la réduction du score total MADRS par rapport à l'inclusion, la proportion de patients dans les études TRD3001, TRD3002 et TRD3005 ayant obtenu une réponse à l'eskétamine plus AD oral était supérieure à celle observée pour l'AD oral plus placebo en pulvérisation nasale tout au long de la phase d'induction en double aveugle de 4 semaines (Tableau 6).

La rémission était définie comme un score total MADRS ≤ 12 . Dans l'ensemble des trois études, une proportion supérieure de patients traités par l'eskétagamine plus AD oral était en rémission à la fin de la phase d'induction en double aveugle de 4 semaines comparativement à ceux recevant l'AD oral plus placebo en pulvérisation nasale (Tableau 6).

Tableau 6 : Taux de réponse et de rémission dans les essais cliniques de 4 semaines sur la base des données BOCF*

N° de l'étude	Groupe de traitement [§]	Nombre de patients (%)					
		Taux de réponse [†]					Taux de rémission [‡]
		24 heures	Semaine 1	Semaine 2	Semaine 3	Semaine 4	Semaine 4
TRD3001	Spravato 56 mg + AD oral	20 (17,4%)	21 (18,3%)	29 (25,2%)	52 (45,2%)	61 (53,0%)	40 (34,8%)
	Spravato 84 mg + AD oral	17 (14,9%) [#]	16 (14,0%)	25 (21,9%)	33 (28,9%)	52 (45,6%)	38 (33,3%)
	AD oral + placebo en pulvérisation nasale	8 (7,1%)	5 (4,4%)	15 (13,3%)	25 (22,1%)	42 (37,2%)	33 (29,2%)
TRD3002	Spravato 56 mg ou 84 mg + AD oral	18 (15,8%)	15 (13,2%)	29 (25,4%)	54 (47,4%)	70 (61,4%)	53 (46,5%)
	AD oral + placebo en pulvérisation nasale	11 (10,1%)	13 (11,9%)	23 (21,1%)	35 (32,1%)	52 (47,7%)	31 (28,4%)
TRD3005 (≥ 65 ans)	Spravato 28 mg, 56 mg ou 84 mg + AD oral	ND	4 (5,6%)	4 (5,6%)	9 (12,5%)	17 (23,6%)	11 (15,3%)
	AD oral + placebo en pulvérisation nasale	ND	3 (4,6%)	8 (12,3%)	8 (12,3%)	8 (12,3%)	4 (6,2%)

AD = antidépresseur ; ND = non disponible

* Projection avec report de l'observation de référence, ce qui signifie que pour un patient qui arrête le traitement, on suppose que son niveau de dépression revient au niveau de référence (à savoir, le niveau de dépression est le même qu'avant le traitement).

§ Spravato ou placebo administré par voie nasale ; AD oral = un nouvel AD (IRSN : duloxétine, venlafaxine à libération prolongée ; ISRS : escitalopram, sertraline)

† La réponse était définie comme une réduction $\geq 50\%$ du score total MADRS par rapport à l'inclusion

‡ La rémission était définie comme un score total MADRS ≤ 12

La première dose était Spravato 56 mg + AD oral

Dépression résistante– Études à long terme

Étude de prévention des rechutes

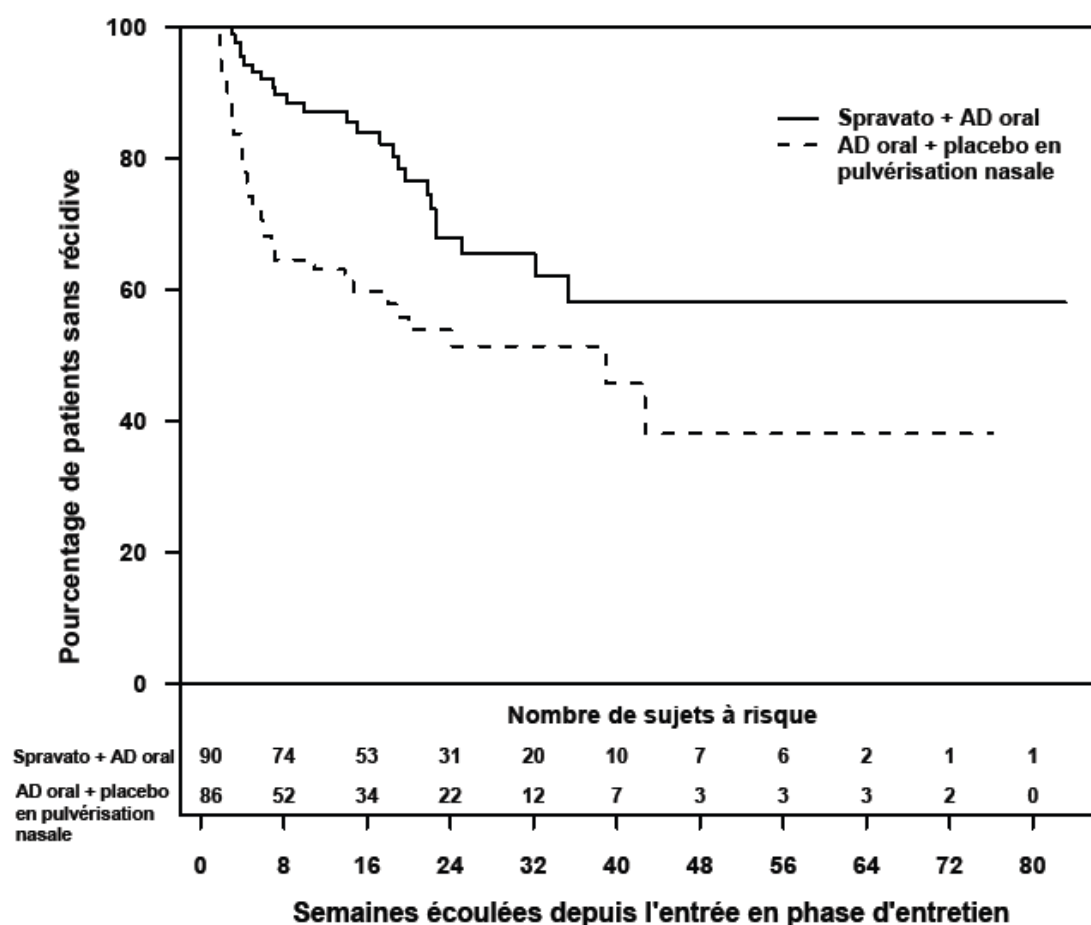
Le maintien de l'efficacité du traitement antidépresseur a été démontré dans un essai de prévention des rechutes. L'étude SUSTAIN-1 (TRD3003) était une étude de prévention des rechutes, à long terme, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus traitement actif, avec groupes parallèles, multicentrique. Le critère principal d'évaluation de la prévention des rechutes dépressives a été mesuré

selon le délai avant rechute. Un total de 705 patients a été recruté : 437 recrutés directement ; 150 transférés de l'étude TRD3001 et 118 transférés de l'étude TRD3002. Les patients recrutés directement ont reçu de l'eskétagamine (56 mg ou 84 mg deux fois par semaine) plus un AD oral dans une phase d'induction en ouvert de 4 semaines. A la fin de la phase d'induction en ouvert, 52% des patients étaient en rémission (score total MADRS ≤ 12) et 66% des patients étaient répondeurs (amélioration $\geq 50\%$ du score total MADRS). Les patients répondeurs (455) ont continué à recevoir le traitement par l'eskétagamine plus AD oral dans une phase d'optimisation de 12 semaines. Après la phase d'induction, les patients recevaient l'eskétagamine chaque semaine pendant 4 semaines et à partir de la semaine 8, un algorithme (basé sur le MADRS) était utilisé pour déterminer la fréquence d'administration. Les patients en rémission (c'est-à-dire que le score total MADRS était ≤ 12) recevaient une dose toutes les 2 semaines ; toutefois, si le score total MADRS augmentait > 12 , alors la fréquence était augmentée à une administration hebdomadaire pour les 4 semaines suivantes ; avec pour objectif de maintenir les patients à la fréquence d'administration la plus basse pour le maintien de la rémission/réponse. Après la période de traitement de 16 semaines, les patients en rémission stable (n=176) ou réponse stable (n=121) ont été randomisés pour continuer le traitement par l'eskétagamine ou arrêter l'eskétagamine et passer au placebo en pulvérisation nasale. La rémission stable était définie comme un score total MADRS ≤ 12 pendant au moins 3 des 4 dernières semaines de la phase d'optimisation et une réponse stable était définie comme une réduction $\geq 50\%$ du score total MADRS par rapport à l'inclusion pendant les 2 dernières semaines de la phase d'optimisation, mais sans rémission stable.

Rémission stable

Les patients en rémission stable ayant poursuivi le traitement par l'eskétagamine plus AD oral ont présenté un délai avant rechute des symptômes dépressifs plus long, de manière statistiquement significative, comparativement aux patients ayant reçu un nouvel AD oral (IRSN : duloxétine, venlafaxine à libération prolongée ; ISRS : escitalopram, sertraline) plus placebo en pulvérisation nasale (Figure 1). La rechute était définie comme un score total MADRS ≥ 22 pendant 2 semaines consécutives ou une hospitalisation pour une aggravation de la dépression ou tout autre événement cliniquement pertinent indicateur d'une rechute. Le délai médian avant rechute dans le groupe recevant un nouvel AD oral (IRSN : duloxétine, venlafaxine à libération prolongée ; ISRS : escitalopram, sertraline) plus placebo pulvérisation nasale était de 273 jours, tandis que le délai médian n'a pas pu être estimé pour l'eskétagamine plus AD oral, car ce groupe n'a jamais atteint un taux de rechute de 50%.

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

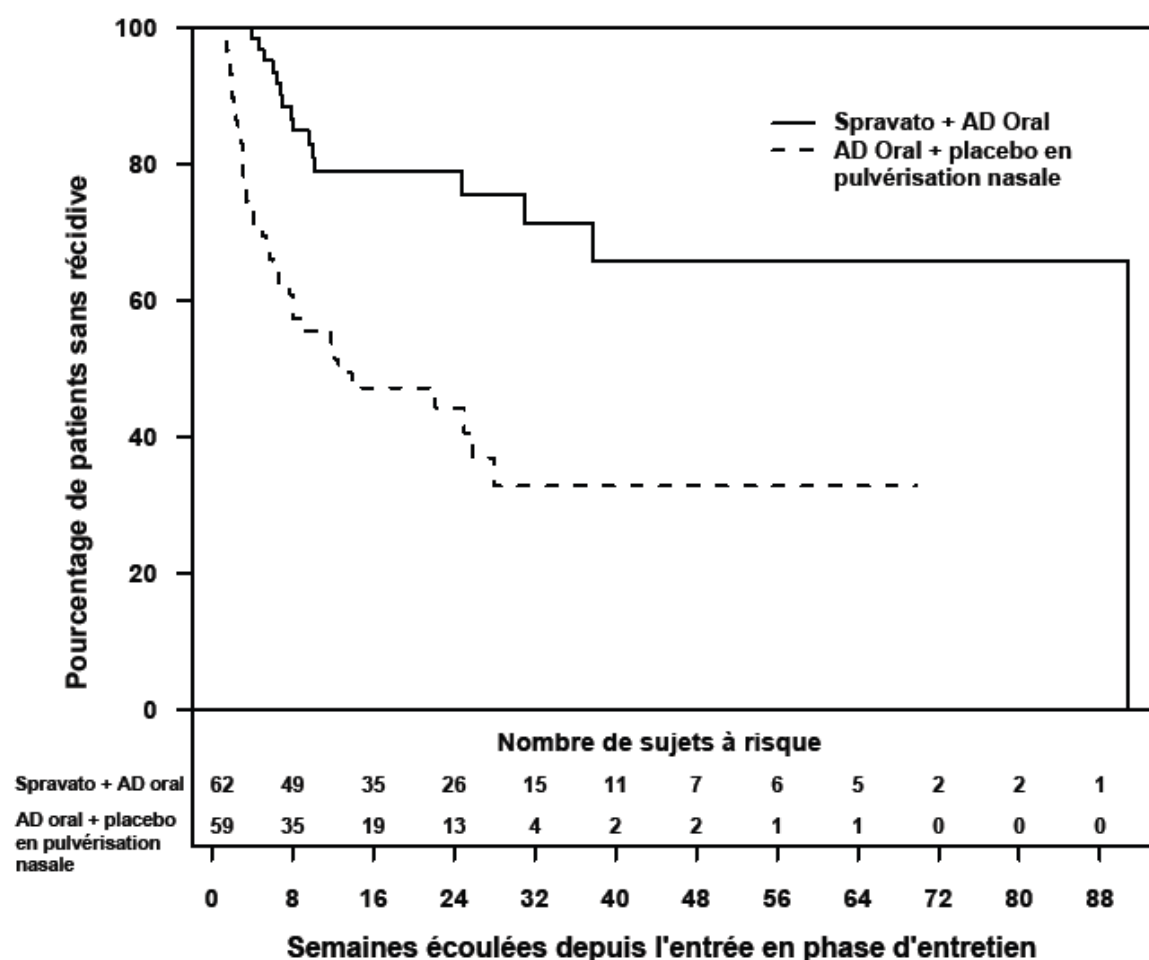


Pour les patients en rémission stable, le taux de rechute basé sur les estimations de Kaplan-Meier au cours des périodes de suivi de 12 et 24 semaines en double aveugle, était respectivement de 13% et 32% dans le groupe eskétamine et de 37% et 46% dans le groupe placebo en pulvérisation nasale.

Réponse stable

Les résultats d'efficacité étaient également similaires pour les patients présentant une réponse stable ayant poursuivi le traitement par l'eskétamine plus AD oral ; les patients ont présenté un délai avant rechute des symptômes dépressifs plus long, de manière statistiquement significative, comparativement aux patients ayant reçu un nouvel AD oral (IRSN : duloxétine, venlafaxine à libération prolongée ; ISRS : escitalopram, sertraline) plus le placebo en pulvérisation nasale (Figure 2). Le délai médian avant rechute dans le groupe ayant reçu un nouvel AD oral (IRSN : duloxétine, venlafaxine à libération prolongée ; ISRS : escitalopram, sertraline) plus placebo en pulvérisation nasale (88 jours) était plus court que dans le groupe l'eskétamine plus AD oral (635 jours).

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



Pour les patients présentant une réponse stable, le taux de rechute basé sur les estimations de Kaplan-Meier au cours des périodes de suivi de 12 et 24 semaines en double aveugle, était respectivement de 21% et 21% dans le groupe eskétamine et de 47% et 56% dans le groupe placebo en pulvérisation nasale.

Le recrutement dans l'étude TRD3003 s'est échelonné sur environ 2 ans. La phase d'entretien a été de durée variable et s'est poursuivie jusqu'à ce que chaque patient présente une rechute des symptômes dépressifs ou arrête pour toute autre raison, ou jusqu'à ce qu'il soit mis fin à l'étude, le nombre d'événements de rechute requis ayant été atteint. Le nombre d'expositions a été influencé par l'arrêt de l'étude à un nombre prédéterminé de rechutes sur la base de l'analyse intermédiaire. Après une période initiale de 16 semaines de traitement par l'eskétamine plus AD oral, la durée médiane d'exposition à l'eskétamine dans la phase d'entretien était de 4,2 mois (intervalle : 1 jour à 21,2 mois) chez les patients traités par Spravato (rémission stable et réponse stable). Dans cette étude, 31,6% des patients ont reçu l'eskétamine pendant plus de 6 mois et 7,9% des patients ont reçu l'eskétamine pendant plus d'1 an dans la phase d'entretien.

Fréquence d'administration

La fréquence d'administration utilisée la majorité du temps durant la phase d'entretien est présentée dans le Tableau 7. Parmi les patients randomisés pour recevoir Spravato, 60% ont reçu la dose de 84 mg et 40% ont reçu la dose de 56 mg.

Tableau 7 : Fréquence d'administration utilisée la majorité du temps ; phase d'entretien (étude TRD3003)

	Rémission stable		Répondeurs stables	
	Spravato + AD oral (N=90)	AD oral + placebo en pulvérisation nasale (N=86)	Spravato + AD oral (N=62)	AD oral + placebo en pulvérisation nasale (N=59)
Fréquence d'administration utilisée la majorité du temps				
Chaque semaine	21 (23,3%)	27 (31,4%)	34 (54,8%)	36 (61,0%)
Une semaine sur deux	62 (68,9%)	48 (55,8%)	21 (33,9%)	19 (32,2%)
Chaque semaine ou une semaine sur deux	7 (7,8%)	11 (12,8%)	7 (11,3%)	4 (6,8%)

Étude TRD3013 (ESCAPE-TRD)

L'efficacité de Spravato a été évaluée dans une étude à long terme randomisée, en ouvert, contrôlée versus comparateur actif, avec évaluateur en aveugle (TRD3013), dans laquelle l'eskétagamine a été comparée à la quétiapine à libération prolongée (LP) chez 676 patients adultes (âgés de 18 à 74 ans) présentant une dépression résistante qui ont continué à prendre leur AD oral en cours (un ISRS ou un IRSN). Les patients ont reçu un traitement par l'eskétagamine à dose flexible (28, 56, ou 84 mg) ou par quétiapine LP, conformément aux recommandations posologiques des RCP en vigueur au moment de l'étude.

Le critère d'efficacité principal était la rémission (score total MADRS ≤ 10) à la Semaine 8 et le critère d'efficacité secondaire majeur était le maintien de l'absence de rechute jusqu'à la Semaine 32 après la rémission à la Semaine 8. La rechute était définie par un score total MADRS ≥ 22 pendant 2 semaines consécutives ou une hospitalisation pour aggravation de la dépression ou tout autre événement cliniquement pertinent indiquant une rechute.

Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie des patients à l'inclusion étaient similaires entre les groupes eskétagamine plus AD oral et quétiapine LP plus AD oral. Les scores totaux MADRS moyens (ET) à l'inclusion étaient de 31,4 (6,06) pour le groupe eskétagamine plus AD oral et de 31,0 (5,83) pour le groupe quétiapine LP plus AD oral.

Eskétagamine plus AD oral a démontré une supériorité cliniquement et statistiquement significative par rapport à la quétiapine LP plus AD oral à la fois sur le critère d'efficacité principal (Tableau 8) et le critère d'efficacité secondaire majeur (Tableau 9).

Tableau 8 : Résultats du critère d'efficacité principal pour l'étude TRD3013^a

Groupe de traitement	Spravato + AD oral	Quétiapine XR + AD oral
Nombre de patients en rémission à la Semaine 8	91/336 (27,1 %)	60/340 (17,6 %)
Différence de risque ajustée en pourcentage (IC à 95 %) ^b	9,5 (3,3, 15,8)	—
Valeur de p ^c	P = 0,003	—

IC = intervalle de confiance ; AD = antidépresseur ; LP = libération prolongée

^a Un patient qui a arrêté le traitement de l'étude avant la Semaine 8 a été considéré comme un résultat négatif (c.à.d. de non rémission). Pour les patients pour lesquels aucun résultat MADRS n'était disponible à la visite de la Semaine 8, mais qui n'ont pas arrêté le traitement de l'étude, ou qui ne sont pas sortis de l'étude avant la Semaine 8, la LOCF du score MADRS a été appliquée.

^b Une estimation Mantel-Haenszel de la différence de risque, stratifiée par groupe d'âges (18-64 ; ≥ 65) et par le nombre total d'échecs de traitement est utilisée. Cette différence estimée indique un avantage pour l'eskétagamine.

^c Test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH), ajustant les groupes d'âges (18-64 ; ≥ 65) et le nombre total d'échecs de traitement.

Tableau 9 : Résultats du critère d'efficacité secondaire majeur pour l'étude TRD3013^a

Groupe de traitement	Spravato + AD oral	Quétiapine LP + AD oral
Nombre de patients à la fois en rémission à la Semaine 8 et sans rechute à la Semaine 32	73/336 (21,7 %)	48/340 (14,1 %)
Différence de risque ajustée en pourcentage (IC à 95 %) ^b	7,7 (2,0, 13,5)	—
Valeur de p ^c	P = 0,008	—

IC = intervalle de confiance ; AD = antidépresseur ; LP = libération prolongée

^a Un patient qui a arrêté le traitement de l'étude avant la Semaine 8 a été considéré comme un résultat négatif (c.à.d. de non rémission). Pour les patients pour lesquels aucun résultat MADRS n'était disponible à la visite de la Semaine 8, mais qui n'ont pas arrêté le traitement de l'étude, ou qui ne sont pas sortis de l'étude avant la Semaine 8, la LOCF du score MADRS a été appliquée.

^b Une estimation Mantel-Haenszel de la différence de risque, stratifiée par groupe d'âges (18-64 ; ≥ 65) et par le nombre total d'échecs de traitement est utilisée. Cette différence estimée indique un avantage pour l'eskétamine.

^c Test de Cochran–Mantel–Haenszel (CMH), ajustant les groupes d'âges (18-64 ; ≥ 65) et le nombre total d'échecs de traitement.

Sur la période de traitement de 32 semaines, les taux d'arrêt de traitement en raison d'événements indésirables, de manque d'efficacité et en général étaient respectivement, de 4,2 %, 8,3 %, et 23,2 % pour les patients du groupe eskétamine plus AD oral et respectivement, de 11,5 %, 15,0 %, et 40,3 % pour les patients du groupe quétiapine LP plus AD oral.

Dépression résistante – Etude à court terme chez les patients japonais

L'efficacité de Spravato a également été évaluée dans une étude à court terme (4 semaines), randomisée, en double aveugle, contrôlée versus substance active, (étude TRD2005) chez 202 patients japonais adultes présentant une dépression résistante. Les patients ont reçu 4 semaines de traitement (phase d'induction) par l'eskétamine à dose fixe de 28 mg, 56 mg, 84 mg ou un placebo en pulvérisation nasale tout en poursuivant l'antidépresseur oral en cours. Le critère d'efficacité principal était la modification du score total MADRS entre l'inclusion et le jour 28. Les caractéristiques démographiques et de la maladie des patients à l'inclusion étaient similaires entre les groupes recevant l'eskétamine plus l'antidépresseur et celui recevant le placebo en pulvérisation nasale plus l'antidépresseur.

Dans l'étude TRD2005, aucune différence statistiquement significative dans la variation du score total MADRS entre l'inclusion et la fin de la phase d'induction de 4 semaines n'a été observée pour aucune des doses étudiées de l'eskétamine plus antidépresseur oral par rapport à antidépresseur oral plus placebo en pulvérisation nasale (Tableau 10).

Tableau 10 : Résultats du critère principal d'efficacité pour la variation du score total MADRS pour l'étude TRD2005 de 4 semaines chez les patients japonais (modèle mixte à mesures répétées)

Groupe de traitement	Nombre de patients	Score moyen à l'inclusion (écart type)	Modification de la MMC entre l'inclusion et la fin de la Semaine 4 (ES)	Différence de MMC (IC à 90 %) ^{†,‡}
Spravato 28 mg + AD oral	41	38,4 (6,1)	-15,6 (1,8)	-1,0 -5,77 ; 3,70
Spravato 56 mg + AD oral	40	37,9 (5,4)	-14,0 (1,9)	0,6 -4,32 ; 5,47
Spravato 84 mg + AD oral	41	35,9 (5,3)	-15,5 (1,8)	-0,9 -5,66 ; 3,83
AD oral + placebo en pulvérisation nasale	80	37,7 (5,7)	-14,6 (1,3)	

ET = écart type ; ES = erreur standard ; MMC = moyenne des moindres carrés ; IC = intervalle de confiance ;
AD = antidépresseur.

† Différence (Spravato + AD oral moins AD oral + placebo en pulvérisation nasale) dans la variation de la moyenne des moindres carrés par rapport à l'inclusion.

L'intervalle de confiance est basé sur l'ajustement de Dunnett.

Dépression résistante – Etude à court terme chez les patients chinois

L'efficacité de Spravato a également été évaluée dans une étude à court terme (4 semaines), randomisée, en double aveugle, contrôlée versus substance active, (étude TRD3006) chez 252 patients adultes (224 patients chinois, 28 patients non chinois) présentant une dépression résistante.

Les patients ont reçu 4 semaines de traitement (phase d'induction) par l'eskétagamine à dose flexible (56 mg ou 84 mg) ou un placebo en pulvérisation nasale, en plus d'un antidépresseur oral nouvellement initié. Le critère d'efficacité principal était la modification du score total MADRS entre l'inclusion et le jour 28. Les caractéristiques démographiques et de la maladie des patients à l'inclusion étaient similaires entre les groupes recevant l'eskétagamine plus l'antidépresseur et celui recevant le placebo en pulvérisation nasale plus l'antidépresseur.

Dans l'étude TRD3006, aucune différence statistiquement significative dans la variation du score total MADRS entre l'inclusion et la fin de la phase d'induction de 4 semaines n'a été observée pour l'eskétagamine plus antidépresseur oral par rapport à antidépresseur oral plus placebo en pulvérisation nasale (Tableau 11).

Tableau 11: Résultats du critère principal d'efficacité pour la variation du score total MADRS pour l'étude TRD3006 de 4 semaines (modèle mixte à mesures répétées)

Groupe de traitement	Nombre de patients [#]	Score moyen à l'inclusion (écart type)	Modification de la MMC entre l'inclusion et la fin de la Semaine 4 (ES)	Différence de MMC (IC à 95 %)†
Tous les patients				
Spravato (56 mg or 84 mg) + AD oral	124	36,5 (5,21)	-11,7 (1,09)	-2,0 -4,64; 0,55
AD oral + placebo en pulvérisation nasale	126	35,9 (4,50)	-9,7 (1,09)	
Population chinoise				
Spravato (56 mg or 84 mg) + AD oral	110	36,2 (5,02)	-8,8 (0,95)	-0,7 -3,35; 1,94
AD oral + placebo en pulvérisation nasale	112	35,9 (4,49)	-8,1 (0,95)	

ET = écart type ; ES = erreur standard ; MMC = moyenne des moindres carrés ; IC = intervalle de confiance ;
AD = antidépresseur.

Deux patients n'ont pas reçu d'AD oral et n'ont pas été inclus dans l'analyse de l'efficacité.

† Différence (Spravato + AD oral moins AD oral + placebo en pulvérisation nasale) dans la variation de la moyenne des moindres carrés par rapport à l'inclusion.

Traitement aigu à court terme d'une urgence psychiatrique au cours de l'épisode dépressif caractérisé

Spravato a été évalué dans deux études identiques de phase 3 à court terme (4 semaines) randomisées, en double aveugle, multicentriques, contrôlées versus placebo, Aspire I (SUI3001) et Aspire II (SUI3002) chez des patients adultes présentant un épisode dépressif caractérisé modéré à sévère (score MADRS total >28) et ayant répondu par l'affirmative aux questions MINI B3 (« Avez-vous pensé [même momentanément] à vous blesser ou à vous faire du mal, avec au moins une légère intention de mourir ou conscience que vous pourriez en mourir ou avez-vous pensé au suicide [c'est-à-dire 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 ces études, les patients ont reçu un traitement par l'eskétagamine 84 mg ou placebo en solution pour pulvérisation nasale deux fois par semaine pendant 4 semaines. Tous les patients ont reçu une prise en charge standard, comprenant une hospitalisation initiale et un traitement par antidépresseur (AD) oral récemment initié ou optimisé (AD en monothérapie ou AD plus thérapie de potentialisation), tel que déterminé par l'investigateur. Selon le médecin, une hospitalisation psychiatrique d'urgence était cliniquement justifiée en raison du risque immédiat de suicide du patient. Après la première dose, une seule réduction de la posologie de l'eskétagamine à 56 mg était autorisée pour les patients qui présentaient une mauvaise tolérance à la posologie de 84 mg.

Les caractéristiques initiales démographiques et les caractéristiques de la maladie des patients des études SUI3001 et SUI3002 étaient similaires entre les groupes eskétagamine associé à une prise en charge standard ou placebo en pulvérisation nasale associé à une prise en charge standard. L'âge médian des patients était de 40 ans (18 à 64 ans), 61 % étaient des femmes ; 73 % d'origine ethnique blanche et 6 % d'origine ethnique noire ; et 63 % des patients ont rapporté au moins une tentative de suicide précédente. Avant d'entrer dans l'étude, 92 % des patients étaient sous traitement antidépresseur. Pendant l'étude, dans le cadre de la prise en charge standard, 40 % des patients ont reçu des AD en monothérapie, 54 % des patients ont reçu des AD plus thérapie de potentialisation, et 6 % ont reçu les deux, AD en monothérapie/AD plus thérapie de potentialisation.

Le critère principal d'efficacité était la réduction des symptômes de l'épisode dépressif caractérisé tel que mesuré par la variation du score total MADRS entre l'initiation et 24 heures après la première dose (Jour 2).

Dans les études SUI3001 et SUI3002, Spravato associé à une prise en charge standard a démontré une supériorité statistique au niveau du critère principal d'efficacité par rapport au placebo en pulvérisation nasale associé à une prise en charge standard (voir Tableau 12).

Tableau 12 : Principaux résultats d'efficacité concernant la variation, par rapport à l'initiation, du score MADRS total, 24 heures après la première dose (études SUI3001 et SUI3002) (ANCOVA BOCF*)

N° de l'étude	Groupe de traitement [‡]	Nombre de patients	Score moyen à l'initiation (ET)	Variation moyenne (MC) par rapport à l'initiation à 24 heures après la première dose (ES)	Différence moyenne (MC) (IC à 95 %)§
Étude 1 (SUI3001)	Spravato 84 mg + prise en charge standard	112	41,2 (5,87)	-15,7 (1,05)	-3,7 (-6,41 ; -0,92) ^{#¶} P=0,006
	Placebo en pulvérisation nasale + prise en charge standard	112	41,0 (6,29)	-12,1 (1,03)	—
Étude 2 (SUI3002)	Spravato 84 mg + prise en charge standard	114	39,5 (5,19)	-15,9 (1,02)	-3,9 (-6,65 ; -1,12) ^{#¶} P=0,006
	Placebo en pulvérisation nasale + prise en charge standard	113	39,9 (5,76)	-12,0 (1,06)	—
Études 1 et 2 regroupées	Spravato 84 mg + prise en charge standard	226	40,3 (5,60)	-15,8 (0,73)	-3,8 (-5,69 ; -1,82)
	Placebo en pulvérisation nasale + prise en charge standard	225	40,4 (6,04)	-12,1 (0,73)	—

ET = écart type ; ES = erreur standard ; moyenne MC = moyenne des moindres carrés ; IC, intervalle de confiance.

* Analyse ANCOVA avec report de l'observation initiale : Dans SUI3001, 2 patients (1 patient dans chaque groupe) n'ont pas eu le score MADRS total au Jour 2 (24 heures après la première dose) et dans SUI3002, 6 patients (4 patients sous eskétamine et 2 patients sous placebo) n'ont pas eu le score MADRS total au Jour 2 (24 heures après la première dose). Pour ces patients, on suppose que le niveau de dépression revient au niveau de référence (c.-à-d. le niveau de dépression est le même qu'au début du traitement) et les scores MADRS totaux à l'initiation ont été reportés pour l'analyse

[‡] Eskétamine ou placebo administré par voie nasale

[§] Différence (Spravato + prise en charge standard moins placebo en pulvérisation nasale + prise en charge standard) pour la variation moyenne des moindres carrés par rapport à l'initiation

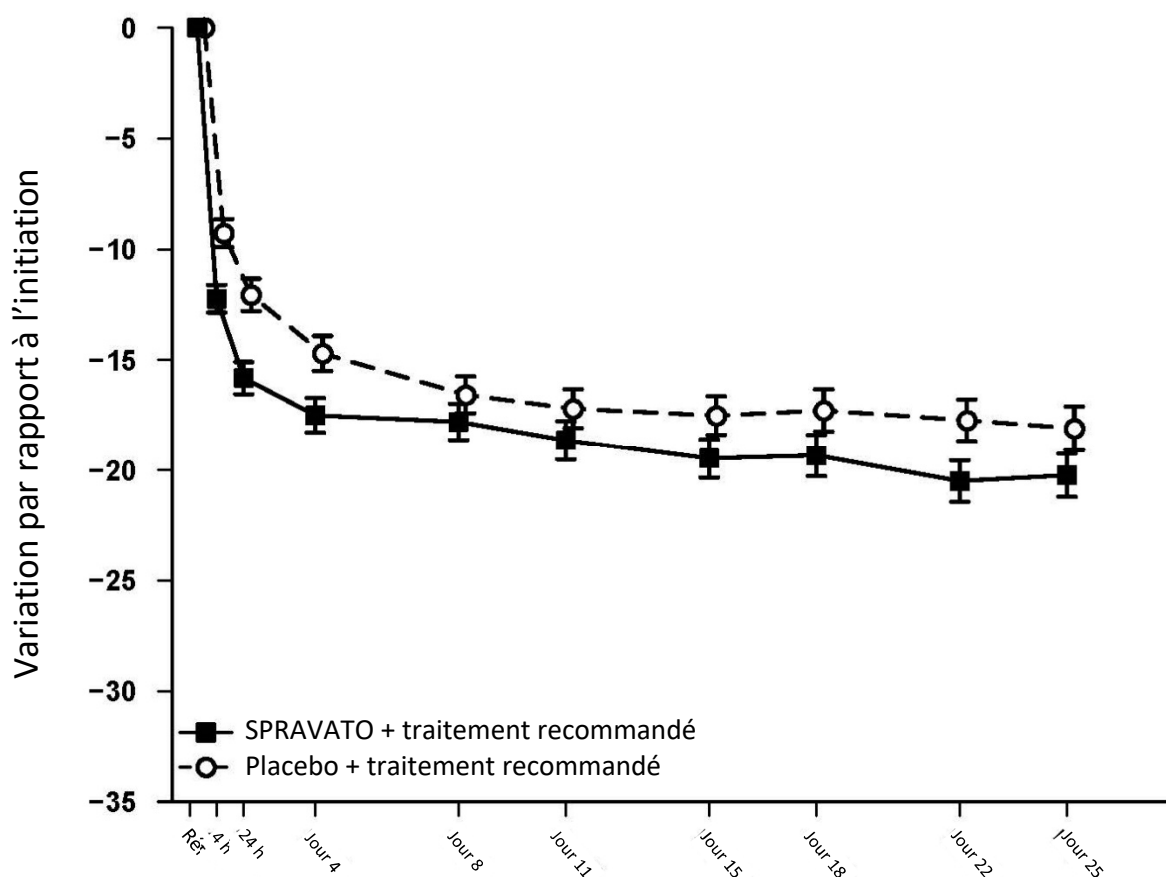
[#] Groupes de traitement qui étaient statistiquement et significativement supérieurs au placebo en pulvérisation nasale + prise en charge standard

Les différences de traitements (IC à 95 %) dans la variation du score total MADRS entre l'initiation et le jour 2 (24 heures après la première dose) entre l'eskétamine associée à une prise en charge standard et placebo associé à une prise en charge standard étaient de -4,70 (-7,16 ; -2,24) pour la sous-population ayant rapporté une tentative de suicide précédente (N=284) et de -2,34 (-5,59 ; 0,91) pour la sous-population n'ayant pas rapporté de tentative de suicide précédente (N=166).

Évolution dans le temps de la réponse au traitement

Dans les deux études SUI3001 et SUI3002, une différence liée au traitement par l'eskétamine par rapport au placebo a été observée à partir de 4 heures. Entre 4 heures et le Jour 25, fin de la phase de traitement, tant le groupe eskétamine que le groupe placebo ont continué à s'améliorer ; la différence entre les groupes jusqu'au Jour 25 a globalement persisté, mais n'a pas semblé augmenter au fil du temps. La Figure 3 illustre l'évolution au cours du temps du critère principal d'efficacité soit la variation du score total MADRS en utilisant les données combinées des études SUI3001 et SUI3002.

Figure 3 : Variation moyenne (moindres carrés), par rapport à l'initiation, du score MADRS total au fil du temps dans SUI3001 et SUI3002* (données combinées, ensemble d'analyse de la sécurité d'emploi) – ANCOVA BOCF



* Remarque : Dans ces études, après la première dose, une seule réduction de la posologie de Spravato à 56 mg a été autorisée pour les patients présentant une mauvaise tolérance à la posologie de 84 mg. Une réduction de la posologie de Spravato, de 84 mg à 56 mg, deux fois par semaine a été effectuée chez environ 16 % des patients.

Taux de rémission

Dans les études de phase 3, le pourcentage de patients ayant obtenu une rémission (score total MADRS ≤ 12 à tout moment pendant l'étude) était plus élevé dans le groupe eskétamine + prise en charge standard que dans le groupe placebo + prise en charge standard à chaque mesure pendant la phase de traitement en double aveugle de 4 semaines (Tableau 13).

Tableau 13 : Les patients ayant obtenu une rémission de l'épisode dépressif caractérisé ; phase de traitement en double aveugle ; ensemble complet d'analyse de l'efficacité

	SUI3001		SUI3002		Études regroupées (SUI3001 et SUI3002)	
	Placebo + prise en charge standard 112	Spravato + prise en charge standard 112	Placebo + prise en charge standard 113	Spravato + prise en charge standard 114	Placebo + prise en charge standard 225	Spravato + prise en charge standard 226
Jour 1, 4 heures après la première dose Patients avec une rémission de l'EDC	9 (8,0 %)	12 (10,7 %)	4 (3,5 %)	12 (10,5 %)	13 (5,8 %)	24 (10,6 %)
Jour 2, 24 heures après la première dose Patients avec une rémission de l'EDC	10 (8,9 %)	21 (18,8 %)	12 (10,6 %)	25 (21,9 %)	22 (9,8 %)	46 (20,4 %)
Jour 25 (pré-dose) Patients avec une rémission de l'EDC	38 (33,9 %)	46 (41,1 %)	31 (27,4 %)	49 (43,0 %)	69 (30,7 %)	95 (42,0 %)
Jour 25 (4 heures après la dose) Patients avec une rémission de l'EDC	42 (37,5 %)	60 (53,6 %)	42 (37,2 %)	54 (47,4 %)	84 (37,3 %)	114 (50,4 %)

EDC = épisode dépressif caractérisé

Remarque : La rémission est basée sur un score total MADRS de ≤ 12 . Les patients qui n'ont pas rempli ces critères ou qui ont interrompu avant la mesure pour quelque raison que ce soit ne sont pas considérés en rémission.

Effets sur la suicidalité

Dans l'ensemble, les patients des deux groupes de traitement ont présenté une amélioration 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, malgré l'absence d'une différence statistiquement significative entre les groupes de traitement.

L'efficacité à long terme de l'eskétagamine dans la prévention du suicide n'a pas été établie.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Spravato pour le traitement des épisodes dépressifs caractérisés résistants dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La biodisponibilité absolue moyenne de 84 mg d'eskétagamine administrés en pulvérisation nasale est d'environ 48%.

L'eskétagamine est rapidement absorbée par la muqueuse nasale après administration nasale et elle peut être mesurée dans le plasma dans les 7 minutes suivant une dose de 28 mg. Le délai nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale (t_{max}) est généralement de 20 à 40 minutes après la dernière pulvérisation nasale d'une session de traitement (voir rubrique 4.2).

Les doses de 28 mg, 56 mg et 84 mg d'eskétamine en pulvérisation nasale ont entraîné des augmentations dose-dépendantes de la concentration plasmatique maximale (C_{\max}) et de l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps (ASC_{∞}).

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

Distribution

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

La proportion de la concentration totale d'eskétamine qui est liée à des protéines dans le plasma humain est en moyenne de 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 P-glycoprotéine (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. L'eskétamine n'inhibe pas ces transporteurs ni les protéines d'extrusion de multiples médicaments et toxines (MATE1) et MATE2-K, ni le transporteur de cations organiques 2 (OCT2), OAT1, ou OAT3.

Biotransformation

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 cytochrome P450 (CYP) responsables de la N-déméthylation de l'eskétamine sont le CYP2B6 et le CYP3A4. D'autres enzymes du CYP, incluant les 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.

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 nasale, la baisse des concentrations d'eskétamine dans le plasma a été rapide pendant les premières heures, puis plus progressive. La demi-vie terminale moyenne après administration sous forme de pulvérisation nasale était généralement comprise entre 7 et 12 heures.

Après administration intraveineuse d'eskétamine marquée par un isotope radioactif, environ 78% et 2% de la radioactivité administrée étaient respectivement retrouvés dans les urines et les fèces. Après administration orale d'eskétamine marquée par un isotope radioactif, environ 86% et 2% de la radioactivité administrée étaient respectivement retrouvés dans les urines et les fèces. La radioactivité retrouvée consistait essentiellement en des métabolites de l'eskétamine. Pour les voies d'administration intraveineuse et orale, < 1% de la dose était excrété dans l'urine sous forme de médicament inchangé.

Linéarité/non-linéarité

L'exposition à l'eskétamine augmente en fonction de la dose de 28 mg à 84 mg. L'augmentation des valeurs de C_{\max} et ASC étaient sensiblement proportionnelle à la dose entre 56 mg et 84 mg tandis que ce n'était pas le cas entre la dose de 28 mg et 56 ou 84 mg.

Interactions

Effets des autres médicaments sur l'eskétamine

Inhibiteurs des enzymes hépatiques

Le prétraitement de sujets sains par la ticlopidine orale, un inhibiteur de l'activité du CYP2B6 hépatique, (250 mg deux fois par jour pendant 9 jours avant l'administration d'eskétamine et le jour de son administration) n'a aucun effet sur la C_{\max} de l'eskétamine administrée par pulvérisation nasale. L' ASC_{∞} de l'eskétamine a été augmentée d'environ 29 %. La demi-vie terminale de l'eskétamine n'a pas été affectée par le prétraitement par la ticlopidine.

Le prétraitement par la clarithromycine orale, un inhibiteur de l'activité du CYP3A4 hépatique, (500 mg deux fois par jour pendant 3 jours avant l'administration d'eskétamine et le jour de son administration) augmente les valeurs moyennes de C_{\max} et d' ASC_{∞} de l'eskétamine administrée par voie nasale de respectivement 11 % et 4 % environ. La demi-vie terminale de l'eskétamine n'a pas été affectée par le prétraitement par la clarithromycine.

Inducteurs des enzymes hépatiques

Le prétraitement par la rifampicine orale, un puissant inducteur de l'activité de nombreux cytochromes hépatiques tels que CYP3A4 et CYP2B6, (600 mg par jour pendant 5 jours avant l'administration de l'eskétamine) a diminué les valeurs moyennes de C_{\max} et d' ASC_{∞} de l'eskétamine administrée par pulvérisation nasale de respectivement 17 % et 28 % environ.

Autres produits administrés par pulvérisation nasale

Le prétraitement de sujets présentant des antécédents de rhinite allergique et préexposés au pollen de graminées par l'oxymétazoline administrée par pulvérisation nasale (2 pulvérisations de solution à 0,05 % administrées 1 heure avant l'administration nasale de l'eskétamine) a eu des effets mineurs sur la pharmacocinétique de l'eskétamine.

Le prétraitement de sujets sains par le furoate de mométasone administré par voie nasale (200 µg par jour pendant 2 semaines avec la dernière dose de furoate de mométasone administrée 1 heure avant l'administration nasale d'eskétamine) a eu des effets mineurs sur la pharmacocinétique de l'eskétamine.

Effet de l'eskétamine sur d'autres médicaments

L'administration nasale de 84 mg d'eskétamine deux fois par semaine pendant 2 semaines a réduit l' ASC_{∞} plasmatique moyenne du midazolam oral (dose unique de 6 mg), un substrat du CYP3A4 hépatique, d'environ 16 %.

L'administration nasale de 84 mg d'eskétamine deux fois par semaine pendant 2 semaines n'a pas eu d'incidence sur l' ASC plasmatique moyenne du bupropion oral (dose unique de 150 mg), un substrat du CYP2B6 hépatique.

Populations particulières

Personnes âgées (de 65 ans et plus)

La pharmacocinétique de l'eskétamine administrée en pulvérisation nasale a été comparée entre des sujets âgés mais par ailleurs sains et des adultes sains plus jeunes. Les valeurs moyennes de C_{\max} et d' ASC_{∞} de l'eskétamine produites par une dose de 28 mg étaient supérieures de respectivement 21 % et 18 % chez les sujets âgés (de 65 à 81 ans) par rapport aux sujets adultes plus jeunes (de 22 à 50 ans). Les valeurs moyennes de C_{\max} et d' ASC_{∞} de l'eskétamine produites par une dose de 84 mg étaient supérieures de 67 % et de 38 % chez les sujets âgés (de 75 à 85 ans) par rapport aux sujets adultes plus jeunes (de 24 à 54 ans). La demi-vie terminale de l'eskétamine était similaire chez les sujets adultes âgés et plus jeunes (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

Par rapport aux patients présentant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine [CL_{CR}] 88 à 140 mL/min), la C_{max} de l'eskétamine était supérieure de 20 à 26% en moyenne 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, pas sous dialyse) après l'administration d'une dose de 28 mg d'eskétamine en pulvérisation nasale. L' ASC_{∞} était supérieure de 13 à 36% chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère à sévère.

Il n'y a aucune expérience clinique avec l'eskétamine administrée en pulvérisation nasale chez des patients sous dialyse.

Insuffisance hépatique

La C_{max} et l' ASC_{∞} de l'eskétamine produites par des doses de 28 mg étaient similaires entre les sujets présentant une insuffisance hépatique de classe Child-Pugh A (légère) et les sujets sains. La C_{max} et l' ASC_{∞} de l'eskétamine étaient supérieures de respectivement 8% et 103% chez les sujets présentant une insuffisance hépatique de classe Child-Pugh B (modérée) par rapport aux sujets sains.

Il n'y a aucune expérience clinique avec l'eskétamine administrée en pulvérisation nasale chez des patients présentant une insuffisance hépatique de classe Child-Pugh C (sévére) (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Origine ethnique

La pharmacocinétique de l'eskétamine administrée en pulvérisation nasale a été comparée entre des sujets sains asiatiques et caucasiens. Les valeurs moyennes de C_{max} et d' ASC_{∞} plasmatiques produites par une seule dose de 56 mg d'eskétamine étaient supérieures d'environ 14% et 33%, respectivement, chez les sujets chinois par rapport aux caucasiens. En moyenne, la C_{max} de l'eskétamine était inférieure de 10% et l' ASC_{∞} était supérieure de 17% chez les sujets coréens comparativement aux caucasiens. Une analyse pharmacocinétique de population a été effectuée, elle a inclus des patients japonais présentant une dépression résistante, en plus de sujets japonais sains. Sur la base de cette analyse, pour une dose donnée, la C_{max} et l' ASC_{24h} plasmatiques de l'eskétamine étaient environ 20 % supérieures chez les sujets japonais comparativement aux sujets non asiatiques. La demi-vie terminale moyenne de l'eskétamine dans le plasma des sujets asiatiques était comprise entre 7,1 et 8,9 heures et elle était de 6,8 heures chez les caucasiens.

Sexe et poids corporel

Aucune différence significative dans la pharmacocinétique de l'eskétamine en pulvérisation nasale n'a été observée due au sexe et au poids corporel total (> 39 à 170 kg) sur la base de l'analyse pharmacocinétique de population.

Rhinite allergique

La pharmacocinétique d'une dose unique de 56 mg d'eskétamine administrée en pulvérisation nasale était similaire chez des sujets présentant une rhinite allergique exposés au pollen de graminées et chez des sujets sains.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicité après administration répétée, génotoxicité, neurotoxicité, toxicité de la fonction de reproduction et sur le potentiel cancérigène, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les études chez l'animal avec la kétamine ont montré des signes de neurotoxicité pour le développement. L'existence d'effets neurotoxiques potentiels de l'eskétamine sur les fœtus en développement ne peut pas être exclue (voir rubrique 4.6).

Génotoxicité

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 dans un test de dépistage sur micronoyau *in vitro* en présence d'une activation métabolite. Toutefois, l'eskétamine administrée par voie

intraveineuse ne possédait pas de propriétés génotoxiques dans un test *in vivo* du micronoyau de la moelle osseuse chez le rat et dans un essai Comet *in vivo* sur cellules hépatiques de rat.

Toxicité de la reproduction

Dans une étude de toxicité sur le développement embryo-fœtal portant sur la kétamine administrée par voie nasale chez des rats, la descendance n'a pas été affectée de manière défavorable en présence d'une toxicité maternelle à des doses entraînant une exposition jusqu'à 6 fois supérieure à l'exposition humaine, selon les valeurs de l'ASC. Dans une étude de toxicité sur le développement embryo-fœtal portant sur la kétamine administrée par voie nasale chez des lapins, des malformations squelettiques ont été observées et le poids corporel fœtal était réduit à des doses toxiques pour la mère. L'exposition chez les lapins se situait dans la région de l'exposition humaine, selon les valeurs de l'ASC.

Des études publiées menées chez l'animal (y compris chez le primate) à des doses entraînant une anesthésie légère à modérée démontrent que l'utilisation d'agents anesthésiques pendant la période de croissance cérébrale rapide ou de synaptogenèse entraîne une perte de cellules dans le cerveau en développement, pouvant être associée à des troubles cognitifs prolongés. La signification clinique de ces observations non cliniques n'est pas connue.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide citrique monohydraté
Édétate disodique
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre de type I avec bouchon en caoutchouc chlorobutyle. Le flacon rempli et bouché est assemblé sous forme d'un dispositif pour pulvérisation nasale activé manuellement. Le dispositif délivre deux pulvérisations.

Dans chaque boîte, chaque dispositif est conditionné individuellement dans un blister.

Boîtes de 1, 2, 3, ou 6 dispositifs pour pulvérisation nasale et conditionnements multiples contenant 12 dispositifs pour pulvérisation nasale (4 boîtes de 3) ou 24 dispositifs pour pulvérisation nasale (8 boîtes de 3).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/19/1410/001 (boîte contenant 1 dispositif pour pulvérisation nasale)
EU/1/19/1410/002 (boîte contenant 2 dispositifs pour pulvérisation nasale)
EU/1/19/1410/003 (boîte contenant 3 dispositifs pour pulvérisation nasale)
EU/1/19/1410/004 (boîte contenant 6 dispositifs pour pulvérisation nasale)
EU/1/19/1410/005 (boîte contenant 24 dispositifs pour pulvérisation nasale)
EU/1/19/1410/006 (boîte contenant 12 dispositifs pour pulvérisation nasale)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 18 décembre 2019
Date de renouvellement : 22 Août 2024

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgique

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale spéciale et restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant le lancement de Spravato dans chaque État membre (EM), le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) doit convenir du contenu et du format du **matériel éducationnel (ME) et du programme d'accès restreint (PAR)**, y compris des supports de communication, des modalités de distribution et tout autre aspect du programme avec l'autorité compétente nationale (ACN).

Le titulaire de l'AMM doit s'assurer que dans chaque Etat Membre où Spravato est commercialisé, un PAR est mis en œuvre pour prévenir/réduire les risques importants identifiés d'abus de médicaments.

Spravato est destiné à être auto-administré par le patient sous la surveillance directe d'un professionnel de santé, et doit être distribué aux établissements de santé où l'administration se déroule, comme convenu au niveau de l'Etat Membre, sur la base des exigences légales locales et/ou des systèmes de santé locaux. Lorsque l'administration est destinée à des patients ambulatoires, elle doit être réservée uniquement à un environnement dans lequel le patient fait l'objet d'un suivi approprié.

Spravato peut induire une sédation transitoire, des troubles de la dissociation et de la perception et/ou une élévation de la pression artérielle. Par conséquent, les patients doivent être surveillés par un professionnel de santé pendant et après chaque séance de traitement, y compris au moyen d'une évaluation visant à déterminer le moment où le patient est considéré cliniquement stable et prêt à quitter l'établissement de santé. Chez les patients présentant des affections cardiovasculaires ou respiratoires cliniquement significatives ou instables, Spravato doit être administré dans un environnement où un équipement de réanimation approprié et des professionnels de santé ayant suivi une formation en réanimation cardiopulmonaire sont disponibles.

Le matériel éducationnel suivant doit être fourni aux professionnels de santé (avec enregistrement de l'accusé de réception) :

- **Le guide du professionnel de santé**, visant à anticiper les risques d'états dissociatifs transitoires et de troubles de la perception, d'abus de drogues, de troubles de la conscience et d'augmentation de la pression artérielle, doit comporter une référence adéquate à la sécurité du patient et souligner ce qui suit :
 - Tous les patients doivent être surveillés en conséquence après l'administration de Spravato jusqu'à ce qu'ils soient considérés comme cliniquement stables et en mesure de quitter l'établissement de santé ;
 - Chez les patients présentant des affections cardiovasculaires ou respiratoires cliniquement significatives ou instables, Spravato doit être administré dans un environnement clinique disposant d'un équipement de réanimation cardiopulmonaire et un personnel formé à la réanimation cardiopulmonaire ;
 - En raison du risque potentiel d'événements indésirables cardiaques, la pression artérielle du patient doit être étroitement surveillée avant et après la prise de Spravato.
- La grille d'évaluation, destinée aux **professionnels de santé** (jointe au guide du professionnel de santé) : l'objectif de ce ME est d'aider les professionnels de santé à évaluer quand, après l'administration de Spravato, un patient est considéré stable et autorisé à quitter en toute sécurité la clinique/l'établissement où Spravato a été administré.

Le matériel éducationnel suivant doit être fourni aux patients :

- **Le guide destiné aux patients**, visant à anticiper les risques d'états dissociatifs transitoires et de troubles de la perception, d'abus de drogues, de troubles de la conscience et d'augmentation de la pression artérielle. L'objectif de ce ME est de détailler :
 - Les effets indésirables auxquels s'attendre après l'administration de Spravato et la manière de réduire ces effets ;
 - Les facteurs de risque/groupes à risque/signes d'abus et de dépendance, qui doivent être régulièrement évalués et surveillés ;
 - La procédure d'administration intranasale de Spravato, y compris la préparation du patient (à jeun pendant 2 heures, sans boire pendant 30 minutes) et sa surveillance ;

Le guide destiné aux patients vise également à sensibiliser davantage aux points suivants :

- Les étapes pour l'auto-administration de Spravato sous la surveillance directe d'un professionnel de santé ;
- La surveillance de la pression artérielle avant et après l'administration de Spravato ;

- Les exigences relatives à la surveillance et à l'observation par le professionnel de santé après l'administration, jusqu'à ce que le professionnel de santé confirme que le patient est cliniquement stable et autorisé à quitter la clinique/l'établissement où Spravato a été administré.
- L'effet de Spravato sur l'aptitude du patient à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**CARTON (pour 1 et 6 dispositifs pour pulvérisation nasale)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Spravato 28 mg, solution pour pulvérisation nasale
eskétamine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque dispositif pour pulvérisation nasale contient du chlorhydrate d'eskétamine équivalent à 28 mg d'eskétamine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : Acide citrique monohydraté, édétate disodique, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour pulvérisation nasale

1 dispositif pour pulvérisation nasale
6 dispositifs pour pulvérisation nasale

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie nasale
Ne pas amorcer ni tester avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/19/1410/001 (boîte contenant 1 dispositif pour pulvérisation nasale)
EU/1/19/1410/004 (boîte contenant 6 dispositifs pour pulvérisation nasale)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

spravato

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**CARTON (pour 2 et 3 dispositifs pour pulvérisation nasale)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Spravato 28 mg, solution pour pulvérisation nasale
eskétamine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque dispositif pour pulvérisation nasale contient du chlorhydrate d'eskétamine équivalent à 28 mg d'eskétamine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : Acide citrique monohydraté, édétate disodique, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour pulvérisation nasale

2 dispositifs pour pulvérisation nasale

3 dispositifs pour pulvérisation nasale

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

voie nasale

Ne pas amorcer ni tester avant utilisation.

Lot de 56 mg = 2 dispositifs pour pulvérisation nasale

Lot de 84 mg = 3 dispositifs pour pulvérisation nasale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/19/1410/002 (boîte contenant 2 dispositifs pour pulvérisation nasale)
EU/1/19/1410/003 (boîte contenant 3 dispositifs pour pulvérisation nasale)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

spravato

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

BLISTER

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Spravato 28 mg, solution pour pulvérisation nasale
eskétamine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Janssen-Cilag International NV

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ETIQUETTE DU DISPOSITIF POUR PULVERISATION NASALE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Spravato 28 mg, solution pour pulvérisation nasale
eskétamine
voie nasale

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

28 mg

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CARTON (pour 3 dispositifs pour pulvérisation nasale) D'EMBALLAGE INTERMÉDIAIRE/ÉLÉMENT D'UN CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Spravato 28 mg, solution pour pulvérisation nasale
eskétamine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque dispositif pour pulvérisation nasale contient du chlorhydrate d'eskétamine correspondant à 28 mg d'eskétamine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : Acide citrique monohydraté, édétate disodique, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour pulvérisation nasale

3 dispositifs pour pulvérisation nasale
Élément d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
voie nasale.
Ne pas amorcer ni tester avant utilisation.

Conditionnement de 84 mg = 3 dispositifs pour pulvérisation nasale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
--

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgique

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/19/1410/005
EU/1/19/1410/006

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
--

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

spravato

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D
--

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CARTON POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE COMPRENANT 12 DISPOSITIFS POUR PULVÉRISATION NASALE (4 boîtes de 3 dispositifs pour pulvérisation nasale) ou 24 DISPOSITIFS POUR PULVÉRISATION NASALE (8 boîtes de 3 dispositifs pour pulvérisation nasale) INCLUANT LA BLUE BOX

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Spravato 28 mg solution pour pulvérisation nasale
eskétamine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque dispositif pour pulvérisation nasale contient du chlorhydrate d'eskétamine correspondant à 28 mg d'eskétamine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : Acide citrique monohydraté, édétate disodique, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour pulvérisation nasale

Conditionnement multiple : 24 (8 boîtes de 3) dispositifs pour pulvérisation nasale
Conditionnement multiple : 12 (4 boîtes de 3) dispositifs pour pulvérisation nasale

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
voie nasale.
Ne pas amorcer ni tester avant utilisation.

Conditionnement de 84 mg = 3 dispositifs pour pulvérisation nasale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgique

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/19/1410/005 (8 boîtes, contenant chacune 3 dispositifs pour pulvérisation nasale)
EU/1/19/1410/006 (4 boîtes, contenant chacune 3 dispositifs pour pulvérisation nasale)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE****17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

PC
SN
NN

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Spravato 28 mg, solution pour pulvérisation nasale eskétamine

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce que Spravato et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Spravato
3. Comment utiliser Spravato
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Spravato
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Spravato et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Spravato

Spravato contient la substance active eskétamine. Celle-ci appartient à un groupe de médicaments appelés antidépresseurs et vous a été prescrite pour traiter votre dépression.

Dans quels cas Spravato est-il utilisé

Spravato est utilisé chez les adultes pour réduire les symptômes de la dépression, comme la tristesse, l'anxiété ou le sentiment d'inutilité, les troubles du sommeil, les modifications de l'appétit, la perte d'intérêt pour ses activités favorites, le sentiment d'être ralenti. Il est donné, conjointement avec un autre antidépresseur, si vous avez essayé au moins 2 autres médicaments antidépresseurs mais qu'ils ne vous ont pas aidé.

Spravato est également utilisé chez l'adulte afin de réduire rapidement les symptômes de la dépression dans une situation nécessitant un traitement immédiat (également appelée urgence psychiatrique).

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Spravato

N'utilisez jamais Spravato

- si vous êtes allergique à l'eskétamine, à un traitement semblable appelé kétamine utilisé en anesthésie, ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous avez déjà présenté certaines affections, telles que :
 - un anévrisme (faiblesse dans la paroi d'un vaisseau sanguin, où il s'élargit ou se bombe)
 - un saignement dans le cerveau
- si vous avez récemment eu une crise cardiaque (dans les 6 dernières semaines)
En effet, Spravato peut entraîner une augmentation temporaire de la pression artérielle pouvant conduire à des complications graves dans ces maladies.

N'utilisez pas Spravato si vous êtes concerné(e) par l'une des situations décrites ci-dessus. En cas de doute, adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Spravato - votre médecin décidera si vous pouvez ou non utiliser ce médicament.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Spravato si vous avez :

- un problème cardiaque qui n'est pas bien contrôlé, tel que : faible débit dans les vaisseaux sanguins du cœur souvent associé à une douleur thoracique (comme une angine de poitrine), une pression artérielle élevée, une maladie des valves cardiaques ou une insuffisance cardiaque
- déjà eu des problèmes d'irrigation sanguine du cerveau (comme un AVC)
- déjà eu des problèmes liés à l'abus de drogues - médicaments délivrés sur ordonnance ou produits illégaux
- déjà souffert d'une affection appelée psychose - dans laquelle l'on croit en des choses qui ne sont pas vraies (délires) ou l'on voit, ressent ou entend des choses qui n'existent pas (hallucinations)
- déjà souffert d'une affection appelée trouble bipolaire, ou symptômes de manie (dans laquelle vous devenez très hyperactif ou très excité)
- déjà présenté une hyperactivité thyroïdienne qui n'est pas correctement traitée (hyperthyroïdie)
- déjà eu des problèmes pulmonaires causant des difficultés respiratoires (insuffisance pulmonaire), y compris une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)
- une apnée de sommeil et que vous êtes en extrême surpoids
- déjà eu des battements cardiaques lents ou rapides entraînant un essoufflement, des palpitations ou une gêne thoracique, des étourdissements ou un évanouissement
- subi un grave traumatisme crânien ou présenté des problèmes graves au niveau du cerveau, en particulier avec une augmentation de la pression dans le cerveau
- des problèmes hépatiques sévères.

Si vous êtes dans l'une de ces situations (ou en cas de doute), adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Spravato. Votre médecin décidera si vous pouvez ou non utiliser ce médicament.

Aggravation de la dépression

Informez votre médecin ou adressez-vous immédiatement à l'hôpital le plus proche si vous pensez à vous faire du mal ou au suicide, à n'importe quel moment.

Il pourra peut-être vous être utile de discuter avec un membre de votre famille ou un ami proche si vous êtes déprimé(e) et de leur demander s'ils pensent que votre dépression s'aggrave ou s'ils s'inquiètent de votre comportement. Vous pouvez leur demander de lire cette notice.

Pression artérielle

Spravato peut augmenter votre pression artérielle pendant environ 1 à 2 heures après l'avoir utilisé donc votre pression artérielle sera mesurée avant de commencer à utiliser Spravato et après son utilisation.

Si votre pression artérielle est élevée avant l'utilisation de ce médicament, votre médecin décidera si vous devez commencer le traitement ou attendre que votre pression artérielle soit plus basse. Si votre pression artérielle monte après l'utilisation de ce médicament et reste haute pendant plus de quelques heures, il est possible que vous ayez besoin d'effectuer d'autres examens.

La prise d'une dose de ce médicament peut provoquer une augmentation temporaire de votre pression artérielle. Votre pression artérielle sera contrôlée avant et après l'utilisation de ce médicament. Si vous ressentez une douleur à la poitrine, un essoufflement, des maux de tête sévères et soudains, un changement de la vision, ou des convulsions (crises) après avoir utilisé ce médicament, parlez-en immédiatement au personnel médical.

Informez votre médecin si vous vous trouvez dans l'une des situations suivantes pendant l'utilisation de Spravato

- troubles de l'attention, difficultés de jugement et de réflexion (voir aussi « Conduite de véhicules et utilisation de machines » et « Quels sont les effets indésirables éventuels »). Pendant et après chaque utilisation de ce médicament, votre médecin examinera votre état de santé et décidera de la durée de votre surveillance.
- somnolence (sédation), évanouissement, vertiges, sensation de rotation, anxiété, ou sentiment de déconnexion de vous-même, de vos pensées, de vos sentiments, de l'espace et du temps

(dissociation), difficultés à respirer (dépression respiratoire). Informez immédiatement le personnel médical si vous sentez que vous ne pouvez pas rester éveillé ou si vous sentez que vous allez vous évanouir.

- douleur lorsque vous urinez ou observation de sang dans votre urine - il peut s'agir de signes de problèmes de la vessie. Ces problèmes peuvent survenir avec des doses élevées d'un médicament semblable (appelé kétamine) utilisé sur une période prolongée.

Informez votre médecin si vous vous trouvez dans l'une des situations ci-dessus pendant la prise de Spravato.

Patients âgés (65 ans et plus)

Si vous êtes une personne âgée (65 ans et plus), vous ferez l'objet d'une surveillance étroite, car vous pourriez présenter un risque plus élevé de chute lorsque vous commencez à vous déplacer après le traitement.

Enfants et adolescents

Ne donnez pas ce médicament à des enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans. En effet, Spravato n'a pas été étudié dans ce groupe d'âge pour la dépression résistante.

Autres médicaments et Spravato

Informez votre médecin si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

L'utilisation de Spravato avec certains médicaments peut provoquer des effets indésirables. Informez impérativement votre médecin si vous prenez :

- des médicaments utilisés pour traiter des troubles neurologiques ou des douleurs sévères (par exemple, benzodiazépines, opioïdes).
- des stimulants tels que ceux utilisés dans les maladies comme la narcolepsie ou les médicaments pour le TDAH (Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité) (par exemple, amphétamines, méthylphénidate, modafinil, armodafinil)
- des médicaments pouvant augmenter votre pression artérielle, tels que les hormones thyroïdiennes, les médicaments contre l'asthme comme les dérivés de la xanthine, les médicaments contre les saignements après l'accouchement (ergométrine) et les médicaments pour le cœur comme la vasopressine.
- des médicaments contre la dépression ou la maladie de Parkinson appelés les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAOs) (par exemple, tranilcypromine, sélégiline, phénelzine).

Spravato avec des aliments, boissons et de l'alcool

Certains patients utilisant Spravato peuvent présenter des nausées ou des vomissements. Vous devez éviter de manger pendant 2 heures avant le traitement et éviter de boire des liquides pendant 30 minutes avant l'utilisation de ce médicament. Informez votre médecin si vous prenez des médicaments ou des boissons contenant de l'alcool.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Contraception

Si vous êtes en âge de procréer, vous devez utiliser une contraception pendant le traitement. Discutez avec votre médecin des méthodes de contraception appropriées.

Grossesse

N'utilisez pas Spravato si vous êtes enceinte.

Si vous devenez enceinte pendant le traitement par Spravato, parlez-en à votre médecin immédiatement - afin de décider si vous devez arrêter le traitement et en savoir plus sur les autres options de traitement.

Allaitement

N'utilisez pas Spravato si vous allaitez. Si vous allaitez, discutez avec votre médecin avant de prendre Spravato. Votre médecin discutera avec vous pour savoir si vous devez arrêter l'allaitement ou arrêter l'utilisation de ce médicament. Votre médecin tiendra compte du bénéfice de l'allaitement pour vous et votre enfant, et du bénéfice du traitement pour vous.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Spravato peut entraîner une somnolence, une sensation vertigineuse et d'autres effets secondaires pouvant avoir un impact temporaire sur votre capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines et à accomplir des activités nécessitant votre entière vigilance. Après avoir reçu ce médicament, ne prenez pas part à ce type d'activités avant le lendemain après un sommeil réparateur.

3. Comment utiliser Spravato

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Vous utiliserez le dispositif pour pulvérisation nasale Spravato vous-même - sous la surveillance de votre médecin ou d'un autre professionnel de santé au sein d'un établissement de soins, tel que le cabinet de votre docteur ou l'hôpital.

Votre médecin ou un autre professionnel de santé vous montrera comment utiliser le dispositif pour pulvérisation nasale (**voir aussi le feuillet « Instructions d'utilisation »**).

Quelle quantité utiliser

Votre médecin déterminera si vous devez prendre 1, 2 ou 3 dispositifs pour pulvérisation nasale et la fréquence à laquelle vous devez vous rendre à l'hôpital pour l'administration.

- Un dispositif pour pulvérisation nasale délivre deux pulvérisations (une pulvérisation par narine)
- Spravato est utilisé deux fois par semaine pendant les 4 premières semaines

Si le traitement est poursuivi :

- Spravato est généralement utilisé une fois par semaine pendant les 4 semaines suivantes
- Ensuite, Spravato est généralement utilisé soit une fois par semaine ou une fois toutes les 2 semaines

Pendant et après chaque utilisation de ce médicament, votre médecin vous examinera et décidera de la durée pendant laquelle vous resterez sous surveillance.

Pulvérisateurs par voie nasale

Si vous avez besoin de corticoïdes ou de décongestionnants sous forme de pulvérisateurs par voie nasale, évitez de les utiliser dans l'heure précédant votre traitement par Spravato.

Si vous avez utilisé plus de Spravato que vous n'auriez dû

Vous utiliserez ce médicament sous la surveillance de votre médecin à son cabinet ou à l'hôpital. Il est donc peu probable que vous en utilisiez trop.

Si vous utilisez trop de Spravato, vous aurez plus de risques de présenter des effets secondaires (voir « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »).

Si vous arrêtez d'utiliser Spravato

Il est important de bien vous présenter lors des rendez-vous planifiés, pour que ce médicament soit efficace.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez à votre médecin.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous remarquez l'un des effets secondaires suivants, informez votre médecin.

Très fréquents (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10)

- sensation d'être déconnecté(e) de vous-même, de vos pensées, de vos sensations et des choses qui vous entourent
- sensation vertigineuse
- maux de tête
- sensation de somnolence
- modification du goût
- diminution des sensations ou de la sensibilité, y compris autour de la bouche
- sensation de tête qui tourne (« vertiges »)
- vomissements
- nausées
- élévation de la pression artérielle

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- sensation d'anxiété
- sentiment de joie extrême (« euphorie »)
- sensation de confusion
- sensation d'être détaché(e) de la réalité
- sensation d'irritabilité
- voir, ressentir, entendre ou sentir des choses qui ne sont pas là (hallucinations)
- sensation d'agitation
- les yeux, les oreilles, ou le sens du toucher sont en quelque sorte dupés ou trompés (quelque chose qui n'est pas ce qu'il semble être)
- crises de panique
- modification de la perception du temps
- sensation inhabituelle dans la bouche (comme des picotements ou une sensation de fourmillement)
- tremblements musculaires
- difficultés à penser
- forte envie de dormir et baisse d'énergie
- difficultés à parler
- difficultés à se concentrer
- vision floue
- bourdonnements d'oreilles persistants (acouphènes)
- sensibilité accrue au bruit et aux sons
- battements cardiaques rapides
- pression artérielle élevée
- inconfort nasal
- gorge irritée
- mal de gorge
- sécheresse nasale, y compris des croûtes sèches dans le nez
- démangeaisons au niveau du nez
- diminution des sensations ou de la sensibilité dans la bouche
- bouche sèche
- transpiration excessive
- besoin fréquent d'uriner
- douleur à la miction
- besoin impérieux d'uriner
- sensation d'état anormal
- sensation d'ébriété

- sensation de faiblesse
- pleurs
- sensation de modification de la température corporelle

Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- pensées, paroles et mouvements physiques ralentis
- détresse émotionnelle
- sensation d'inconfort ou de tension
- mouvements oculaires rapides que vous ne pouvez pas contrôler
- hyperactivité
- augmentation de la salivation
- sueurs froides
- problèmes de marche
- pression artérielle basse
- ralentissement du rythme cardiaque

Rares (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- difficultés à respirer (dépression respiratoire)
- convulsion

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**.

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Spravato

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et l'étiquette. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Spravato

La substance active est : l'eskétamine.

Chaque dispositif pour pulvérisation nasale contient du chlorhydrate d'eskétamine, équivalent à 28 mg d'eskétamine.

Les autres composants sont :

Acide citrique monohydraté

Edétate disodique

Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)

Eau pour préparations injectables

Comment se présente Spravato et contenu de l'emballage extérieur

Spravato est une solution pour pulvérisation nasale. Ce médicament est une solution incolore, transparente, fournie dans un dispositif pour pulvérisation nasale à usage unique.

Spravato est disponible en boîtes de 1, 2, 3, ou 6 dispositifs pour pulvérisation nasale et en conditionnements multiples contenant 12 dispositifs pour pulvérisation nasale (4 boîtes de 3) ou 24 dispositifs pour pulvérisation nasale (8 boîtes de 3).

Chaque dispositif pour pulvérisation nasale est emballé individuellement dans un blister scellé.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgique

Fabricant

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

**Instructions d'utilisation
SPRAVATO
(eskétamine)
Dispositif pour pulvérisation nasale**



28 mg par dispositif

Chaque dispositif pour pulvérisation nasale délivre
28 mg d'eskétamine en deux pulvérisations.

Important

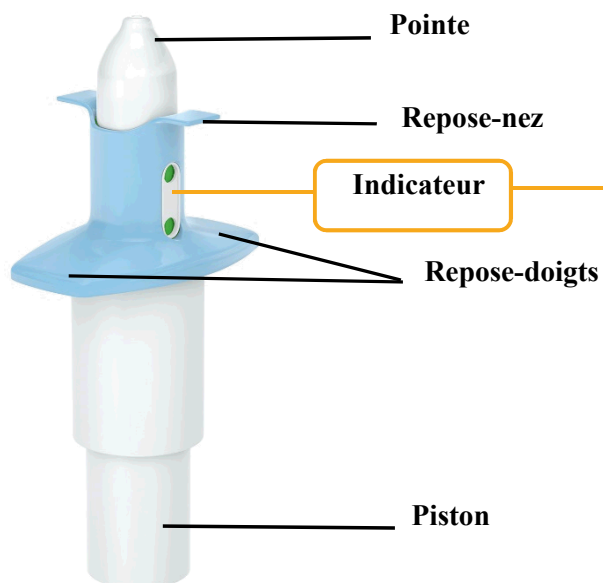
Ce dispositif est destiné à l'administration par le patient, **sous la surveillance d'un professionnel de santé**. Veuillez lire ces Instructions d'utilisation dans leur intégralité avant de former et de superviser un patient.



Besoin d'aide ?

Si vous avez besoin d'une aide supplémentaire ou si vous souhaitez faire part de commentaires, veuillez consulter la Notice pour connaître les coordonnées du représentant local du titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché.

Dispositif pour pulvérisation nasale



Chaque dispositif pour pulvérisation nasale délivre 28 mg d'eskétamine en deux pulvérisations.

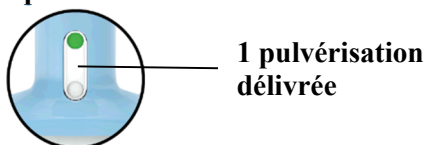
Indicateur

Un dispositif contient 2 pulvérisations.
(1 pulvérisation pour chaque narine)

2 points verts (0 mg délivré)

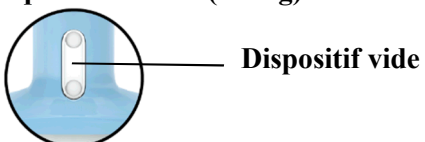


1 point vert



Aucun point vert

2 pulvérisations (28 mg) délivrées



Etape 1

Se préparer

Avant le premier dispositif uniquement :



Demander au patient de se moucher **avant le premier dispositif uniquement**.



Confirmer le nombre de dispositifs requis.

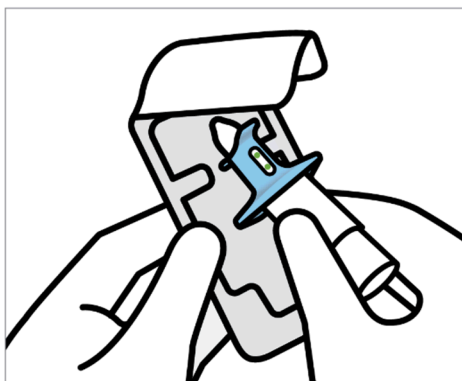
28 mg = 1 dispositif

56 mg = 2 dispositifs

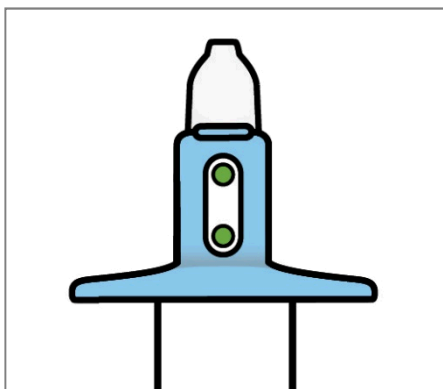
84 mg = 3 dispositifs

Etape 2

Préparation du dispositif



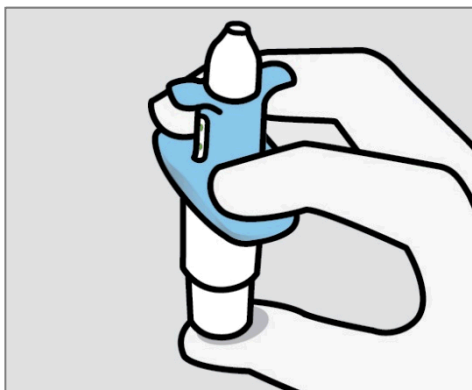
- Contrôler la date de péremption (« EXP »). En cas d'expiration, prendre un nouveau dispositif.
- Ouvrir le blister et sortir le dispositif.



- **Ne pas amorcer le dispositif.** Cela conduirait à une perte de médicament.
- Vérifier que l'indicateur affiche **2 points verts**. Si ce n'est pas le cas, jeter le dispositif et en prendre un nouveau.
- Donner le dispositif au patient.

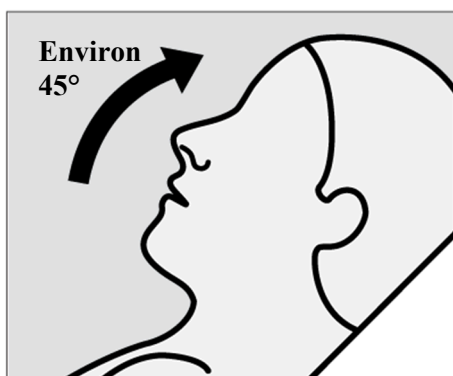
Etape 3

Préparation du patient



Indiquez au patient de :

- Tenir le dispositif comme sur l'illustration, le pouce soutenant délicatement le piston.
- Ne pas appuyer sur le piston.

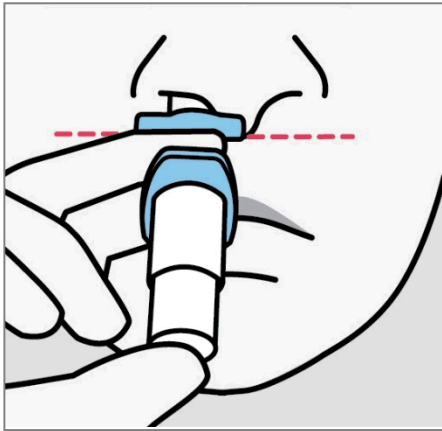


Indiquez au patient de :

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

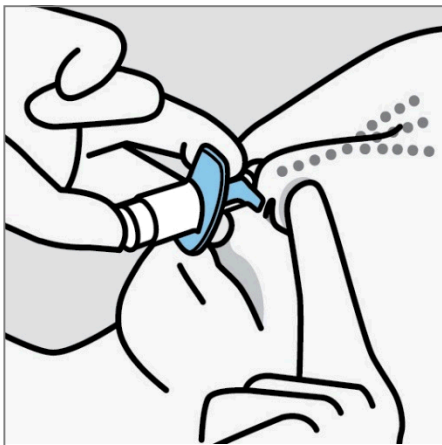
Etape 4

Le patient réalise une pulvérisation dans chaque narine



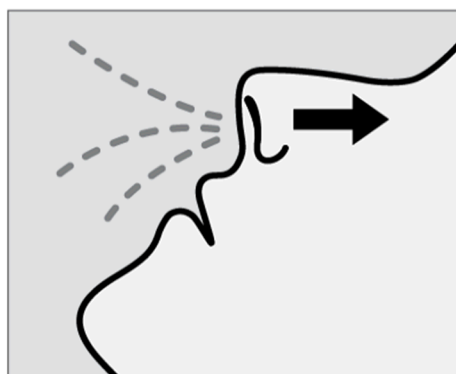
Indiquez au patient de :

- Insérer la pointe bien droite dans **la première narine**.
- Le repose-nez doit toucher **la peau entre les narines**.



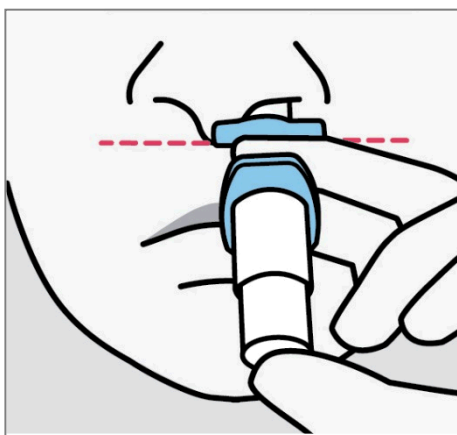
Indiquez au patient de :

- Fermer la narine opposée.
- **Inspirer par le nez** tout en appuyant à fond sur le piston jusqu'à la butée.



Indiquez au patient de :

- **Renifler doucement** après la pulvérisation pour maintenir le médicament à l'intérieur du nez.

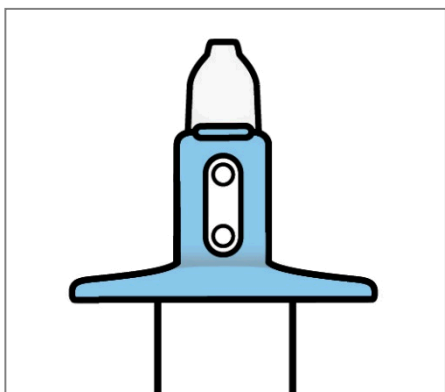


Indiquez au patient de :

- Changer de main pour insérer **la pointe** dans la **seconde narine**.
- Répéter l'étape 4 pour délivrer la seconde pulvérisation.

Etape 5

Confirmation de l'administration et repos



- Prendre le dispositif du patient.
- Vérifier que l'indicateur n'affiche **aucun point vert**. Si un point vert est visible, demander au patient de répéter la pulvérisation dans la seconde narine.
- Contrôler de nouveau l'indicateur pour confirmer que le dispositif est vide.



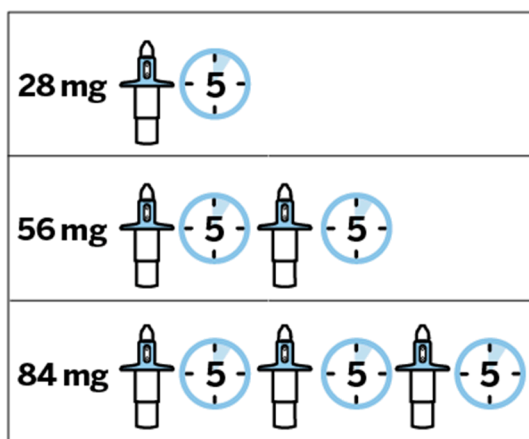
Indiquez au patient de :

- Se reposer dans une position confortable (de préférence en position semi-inclinée) pendant **5 minutes après chaque dispositif**.
- Si du liquide coule, tamponner le nez avec un mouchoir



Ne pas se moucher.

Dispositif suivant (si nécessaire)



- Répéter les étapes 2 à 5 si plus d'un dispositif est nécessaire.

IMPORTANT : S'assurer que le patient **attend 5 minutes après chaque dispositif** pour permettre l'absorption du médicament.

Élimination

Éliminer le ou les dispositifs usagés conformément aux exigences locales.

Date de mise à jour : {Mois AAAA}

ANNEXE IV

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES TERMES DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant l'eskétamine, les conclusions scientifiques du PRAC sont les suivantes:

Au vu des données disponibles sur la bradycardie et les convulsions issues d'essais cliniques, de rapports spontanés, comprenant des cas avec une relation temporelle proche, un de-challenge et un re-challenge positif et compte tenu d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'un lien de causalité entre eskétamine (par voie nasale) et bradycardie et convulsions constitue au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC a conclu que l'information produit des produits contenant de l'eskétamine (par voie nasale) devait être modifiée en conséquence.

Après examen de la recommandation du PRAC, le CHMP approuve les conclusions générales du PRAC et les motifs de sa recommandation.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à l'eskétamine, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant de l'eskétamine demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.