

Fiche d'information

Spravato®

Spravato® 28 mg, solution pour pulvérisation nasale, chaque dispositif pour pulvérisation nasale contient du chlorhydrate d'eskétamine équivalent à 28 mg.

Indications thérapeutiques d'autorisation de mise sur le marché (AMM):

1. Spravato®, **en association** à un **inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS)** ou un **inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA)**, 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.
2. 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.

- Sa prescription est **réservée aux spécialistes en psychiatrie**.
- **Réservé à l'usage hospitalier** (prescription, délivrance et administration hospitalières).
- Il contient du **chlorhydrate d'eskétamine**, qui est une substance classée comme **stupéfiant**.
- La prescription est **limitée à 28 jours** et s'effectue sur **une ordonnance sécurisée**.
- Ce médicament nécessite **une surveillance particulière pendant le traitement**.

Contre-indications

1. Hypersensibilité à la **substance active**, à la **kétamine**, ou à l'un des **excipients**.

2. Patients pour qui une **augmentation de la pression artérielle (PA) ou de la pression intracrânienne constitue un risque grave** :

- 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).

Autres populations à 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.

Spravato® **n'est pas recommandé** chez les patients présentant une **insuffisance hépatique de classe C de Child-Pugh (sévère)**.

Fertilité, grossesse et allaitement



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

Si une femme devient enceinte pendant le traitement par eskétamine, 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.

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 eskétamine (en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme).

Interactions avec d'autres médicaments

Psychostimulants

Exemples : *amphétamines, méthylphénidate, modafinil, armodafinil*

Autres agents hypertensifs

Exemples : *dérivés de la xanthine, ergométrine, hormones thyroïdiennes, vasopressine ou IMAOs (ex. tranilcypromine, sélégiline, phénelzine)*

- **Surveillance étroite de la PA** pendant le traitement concomitant.

Dépresseurs du système nerveux central

Exemples : *benzodiazépines, opioïdes, alcool*

- Peut augmenter la sédation.
- Surveillance étroite recommandée lors de l'administration concomitante.

Evaluation pré-administration

Avant la prescription d'un traitement par de l'eskétamine, le risque d'abus ou de mésusage doit être évalué chez chaque patient (ex: patients avec antécédents d'abus de substance ou de pharmacodépendance). 

Mesure de la PA

Si PA initiale est élevée:

- > **140/90 mmHg** pour les patients d'âge < **65 ans**
- > **150/90 mmHg** pour les patients d'âge ≥ **65 ans**

→ Risques d'augmentation à court terme de la PA, la balance bénéfique/risque doit être réévalué.

Patients présentant des **affections cardiovasculaires ou respiratoires cliniquement significatives ou instables** :

Administration de l'eskétamine 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).

Evaluation post-administration

L'eskétamine peut entraîner des augmentations transitoires de la PA systolique et/ou diastolique avec un pic environ **40 minutes** après l'administration du médicament et durant environ **1 à 2 heures**.

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.

→ Mesure de la PA **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 PA 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.

Posologie

1- Traitement des épisodes dépressifs caractérisés résistants

Tableau 1 : Posologie recommandée chez **les adultes < 65 ans**

Phase d'induction	Phase d'entretien
Semaines 1 à 4 : Dose initial au jour 1 : 56 mg Dose suivantes : 56 mg ou 84 mg 2 fois par semaine	Semaines 5 à 8 : 56 mg ou 84 mg <u>une fois</u> par semaine À partir de la Semaine 9 : 56 mg ou 84 mg <u>toutes les 2 semaines</u> ou <u>une fois par semaine</u>
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 chez **les adultes ≥ 65 ans**

Phase d'induction	Phase d'entretien
Semaines 1 à 4 : Dose initial au jour 1 : 28 mg Dose suivantes : 28 mg, 56 mg ou 84 mg 2 fois par semaine, toutes les modifications de dose doivent être effectuées <u>par paliers de 28 mg</u>	Semaines 5 à 8 : 28 mg, 56 mg ou 84 mg <u>une fois par semaine</u> , toutes les modifications de dose doivent être effectuées <u>par paliers de 28 mg</u> . À partir de la Semaine 9 : 28 mg, 56 mg ou 84 mg <u>toutes les 2 semaines</u> ou <u>une fois par semaine</u> , toutes les modifications de dose doivent être effectuées <u>par paliers de 28 mg</u>
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.**

2- 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) :

= **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 eskétamine, le traitement antidépresseur oral doit être poursuivi, sur la base de l'évaluation clinique.

→ **Chez ces patients, le traitement par eskétamine doit faire partie d'une prise en charge clinique globale**

Recommandations avant les séances de traitement

Certains patients peuvent avoir des nausées et des vomissements après l'administration d'eskétamine :

- **Pas de nourriture** pendant **au moins 2 heures** avant l'administration
- **Pas de boisson** pendant **au moins 30 minutes** avant l'administration.

Ne prendre aucun corticoïde ou décongestionnants par voie nasale dans l'heure précédant l'administration.

Mode d'administration

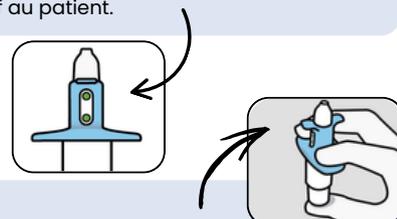
→ **Lors de chaque séance de traitement, les patients doivent être placés sous la surveillance d'un professionnel de santé**

1-Se préparer :

- Demander au patient de se moucher **avant le premier dispositif uniquement**.
- Confirmer le nombre de dispositifs requis.

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, retourner le dispositif à la PUI et en prendre un nouveau. Donner le dispositif au patient.



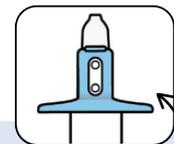
3-Préparation du patient :

- Indiquer au patient de tenir le dispositif comme sur l'illustration, le pouce soutenant délicatement le piston. Ne pas appuyer sur le piston.
- Indiquer ensuite au patient d'**incliner la tête vers l'arrière d'environ 45 degrés pendant l'administration** pour maintenir le médicament à l'intérieur du nez.

4-Le patient réalise une pulvérisation dans chaque narine :

- Indiquer au patient d'insérer la pointe bien droite dans la première narine. Le repose-nez doit toucher la peau entre les narines.
- Puis **de fermer la narine opposée et d'inspirer par le nez** tout en appuyant à fond sur le piston jusqu'à la butée.
- Ensuite **de renifler doucement** après la pulvérisation pour maintenir le médicament à l'intérieur du nez.
- Enfin **changer de main** pour insérer la pointe dans la seconde narine. Répéter l'étape 4 pour délivrer la seconde pulvérisation.

Note : Le dispositif délivre un total de 28 mg d'eskétamine, en deux pulvérisations (une pulvérisation par narine).

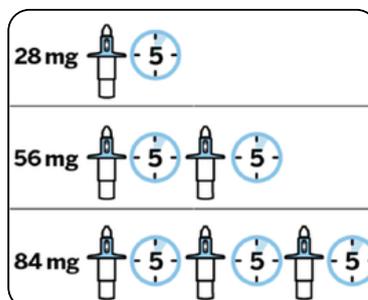


5-Confirmation de l'administration et repos :

- Prend 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.
- Indiquer 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**
- Sécuriser le dispositif usagé jusqu'à sa destruction conformément à la réglementation sur les stupéfiants.

→ Dispositif suivant si nécessaire :

Répéter les étapes 2 à 5.



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

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

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

Effets indésirables principaux

Sensation vertigineuse
(31%)

Dissociation
(27%)

Nausées
(27%)

Céphalées
(23%)

Somnolence
(18%)

Dysgueusie
(18%)

Vertiges
(16%)

Hypoesthésie
(11%)

Vomissements
(11%)

Élévation de la pression artérielle
(10%)

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.

- 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.

Abus, dépendance, sevrage

- **Le risque d'abus ou de mésusage** 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**.
- L'arrêt du traitement ne nécessite **pas de diminution progressive** de la dose

Dépression respiratoire

Le risque de sédation peut être augmenté par l'utilisation concomitante d'**eskétamine** et de **dépresseurs du système nerveux central**.

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.

Symptômes des voies urinaires:

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.

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,**
- **Sédation,**
- **Symptômes dissociatifs,**
- **Troubles de la perception,**
- **Sensation vertigineuse,**
- **Vertiges,**
- **Anxiété.**

Effets sur la conduite et l'utilisation de machines



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**.

Séance(s) de traitement manquée(s)

Au cours des 4 premières semaines de traitement :

Les patients ayant **manqué au moins une séance** de traitement ou plus.

---> **Poursuivre le schéma posologique en cours.**

Après les 4 premières séances de traitement (durant la phase d'entretien):

Les patients ayant manqué **au moins une séance de traitement** ou plus et avec **des symptômes dépressifs s'aggravant** sur la base de l'évaluation clinique :

---> **Envisager un retour au schéma posologique précédent.**

Surdosage

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**.

*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.

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.

Surdosage - Prise en charge

Pas d'antidote spécifique

Envisager la possibilité d'une implication de plusieurs médicaments.

Traitement des symptômes cliniques et une surveillance appropriée.



Liens utiles et sources:

- [RCP](#)
- [Guide à destination des professionnels de santé](#)