

Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, la kétamine, ou à l'un des excipients
- Patients pour qui une augmentation de la pression artérielle 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).

Conduites à tenir issues des mises en garde spéciales

L'efficacité de SPRAVATO® pour la prévention du suicide ou la réduction des pensées ou des comportements suicidaires n'a pas été démontrée et l'utilisation de SPRAVATO® 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 SPRAVATO®.

Surveillance étroite des patients, en particulier des patients à haut risque (antécédents d'événements liés au suicide ou degré significatif d'idées suicidaires), en particulier 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.

Altérations des fonctions neuropsychiatriques et motrices

SPRAVATO® peut être à l'origine de somnolence, sédation, symptômes dissociatifs, troubles de la perception, sensation vertigineuse, vertiges et anxiété, pouvant 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.

Dépression respiratoire

De rares cas de sédation profonde ont été rapportés. Le risque de sédation peut être augmenté par l'utilisation concomitante de SPRAVATO® et de dépresseurs du système nerveux central. Une surveillance étroite de la sédation et de la dépression respiratoire est requise.

Effet sur la pression artérielle

SPRAVATO® 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. Une augmentation importante de la pression artérielle peut survenir après toute séance de traitement. SPRAVATO® est contre-indiqué chez les patients pour lesquels une augmentation de la pression artérielle

- ou de la pression intracrânienne constitue un risque grave. Avant de prescrire SPRAVATO®, les patients présentant d'autres affections cardiovasculaires et cérébrovasculaires doivent être attentivement examinés afin de déterminer si les bénéfices potentiels de SPRAVATO® sont supérieurs à ses risques.

Chez les patients dont la pression artérielle est jugée élevée avant initiation de SPRAVATO®, une adaptation du mode de vie et/ou des traitements pharmacologiques peuvent être envisagés pour réduire la pression artérielle ; la décision de différer le traitement doit être prise selon rapport bénéfice/risque.

La pression artérielle doit être surveillée après administration, et mesurée environ 40 minutes après et ensuite selon la clinique jusqu'à baisse des valeurs. En cas de pression artérielle élevée sur une période de temps prolongée, solliciter rapidement l'assistance de personnel expérimenté.

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

SPRAVATO® doit être instauré uniquement si bénéfice supérieur au risque, et administré dans un environnement où un équipement de réanimation approprié et des professionnels de santé ayant suivi une formation en réanimation cardiopulmonaire sont présents.

Exemples d'affections à prendre en considération :

- Insuffisance pulmonaire significative, y compris la BPCO ;
- Apnée du sommeil avec obésité morbide (IMC ≥ 35) ;
- Bradyarythmie ou tachyarythmie non contrôlée conduisant à une instabilité hémodynamique ;
- 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).

Pour plus d'informations sur ces risques identifiés et avant toute prescription, consultez les mesures additionnelles de réduction des risques visant à promouvoir le bon usage et vous informer sur les risques associés à SPRAVATO®.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi (suite)

Abus, dépendance, sevrage

Évaluer avant la prescription de SPRAVATO® le risque d'abus ou de mésusage (risque accru en cas d'antécédents d'abus de substance ou de pharmacodépendance) ; surveiller pendant le traitement le développement de ces comportements, y compris le comportement de recherche de drogues.

Autres populations à risque

SPRAVATO® doit être utilisé avec prudence et après une évaluation favorable du rapport bénéfice/risque en cas de :

- 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

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

Symptômes des voies urinaires

Surveillez les symptômes des voies urinaires et de la vessie au cours du traitement et orienter le patient vers un professionnel de santé approprié lorsque les symptômes persistent.

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. 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.

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 : SPRAVATO® peut être à l'origine de somnolence, sédation, symptômes dissociatifs, troubles de la perception, sensation vertigineuse, vertiges et anxiété. 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.

Effets indésirables

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 %).

EI Très fréquents (≥ 1/10) :

Affections psychiatriques : dissociation

Affections du système nerveux : sensation vertigineuse, céphalées, dysgueusie, somnolence, hypoesthésie

Affections de l'oreille et du labyrinthe : vertiges

Affections gastro-intestinales : nausées, vomissements

Investigations : élévation de la pression artérielle.

Pour plus d'informations sur ces risques identifiés et avant toute prescription, consultez les mesures additionnelles de réduction des risques visant à promouvoir le bon usage et vous informer sur les risques associés à SPRAVATO®.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi (suite)

El Fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) :

Affections psychiatriques : anxiété, humeur euphorique, état confusionnel, déréalisation, irritabilité, hallucinations y compris hallucinations visuelles, agitation, illusion, crise de panique, altération de la perception du temps

Affections du système nerveux : paresthésie, sédation, tremblements, altération mentale, léthargie, dysarthrie, troubles de l'attention

Affections oculaires : vision trouble

Affections de l'oreille et du labyrinthe : hyperacousie, acouphène

Affections cardiaques : tachycardie

Affections vasculaires : hypertension

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : inconfort nasal, irritation de la gorge, douleur oropharyngée, sécheresse nasale y compris croûtes nasales, prurit nasal

Affections gastro-intestinales : bouche sèche, hypoesthésie buccale

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : hyperhidrose

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.

Pour plus d'information sur les effets indésirables peu fréquents ou rares, consultez le résumé des caractéristiques du produit.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Dissociation

La dissociation (27 %) a été l'un des effets psychologiques les plus fréquents de l'eskétamine. 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 heure après l'administration et une tendance à la diminution de la sévérité a été observée avec le temps lors de traitements répétés.

Sédation/Somnolence

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 heure 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.

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 heure après l'administration chez les patients recevant SPRAVATO® et des antidépresseurs oraux. 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'eskétamine 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 à long terme avec l'eskétamine, 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.

Pour plus d'information sur les effets indésirables peu fréquents ou rares, consultez le résumé des caractéristiques du produit.

Pour plus d'informations sur ces risques identifiés et avant toute prescription, consultez les mesures additionnelles de réduction des risques visant à promouvoir le bon usage et vous informer sur les risques associés à SPRAVATO®.