



Guide à destination des professionnels de santé

Initiation et suivi d'un traitement par SPRAVATO®

Veillez consulter ce guide d'initiation et de suivi avant de prescrire, délivrer ou administrer SPRAVATO® et remettre à vos patients le document qui leur est destiné.

Diffusé sous l'autorité de l'ANSM.

JANSSEN-CILAG, Société par Actions Simplifiées au capital social de 2.956.660 Euros, immatriculée au Registre du Commerce et des Sociétés de Nanterre sous le n° B 562 033 068, dont le Siège Social est au 1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003, 92787 Issy-les-Moulineaux.

Spravato®
(eskétamine)
solution pour pulvérisation nasale

janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
of **Джонсон-Джонсон**

CP-141920 - 03/2020



Introduction

SPRAVATO® contient comme principe actif, l'eskétamine. L'eskétamine est l'énantiomère S de la kétamine racémique. Il s'agit d'un antagoniste non sélectif et non compétitif des récepteurs NMDA*, récepteurs ionotropiques au glutamate. Par l'inhibition des récepteurs NMDA, l'eskétamine produit une augmentation transitoire de la libération du glutamate conduisant à des augmentations de la stimulation des récepteurs AMPAR**, entraînant à son tour des augmentations de la signalisation neurotrophique qui pourraient contribuer à la restauration de la fonction synaptique.

Ce guide a pour objectif de vous informer sur les risques identifiés liés à l'utilisation de SPRAVATO® et de vous accompagner sur l'administration, la surveillance et le suivi de SPRAVATO® pour en garantir le bon usage. Il s'inscrit dans le cadre des mesures additionnelles de réduction du risque.

Veillez remettre aux patients et/ou aidants le guide destiné aux patients et recommandez-leur de le lire.

Veillez tamponner également les deux feuillets médecin généraliste et psychiatre de ville.

* N-méthyl-D-aspartate

** acide-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique

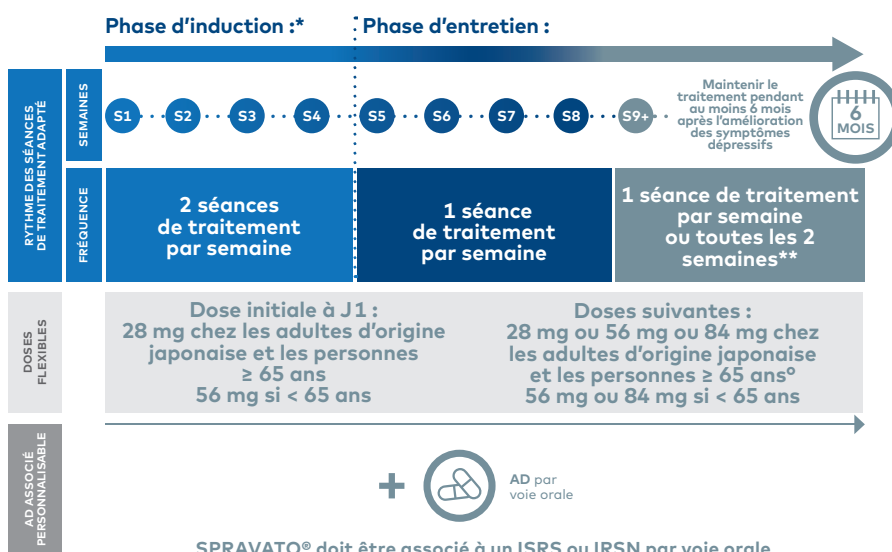
Quels sont les patients éligibles ?

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 (AD) différents au cours de l'épisode dépressif actuel modéré à sévère (voir rubrique « Propriétés pharmacodynamiques » du RCP).

La décision de prescrire SPRAVATO[®] doit être prise par un psychiatre hospitalier et son suivi doit être effectué par un professionnel de santé qualifié dans la prise en charge de la pression artérielle.

Quels sont le schéma thérapeutique et la posologie de SPRAVATO® ?

SPRAVATO® 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 de SPRAVATO® et une période d'observation post-administration. L'administration et l'observation post-administration de SPRAVATO® doivent avoir lieu à l'hôpital (ou en clinique).



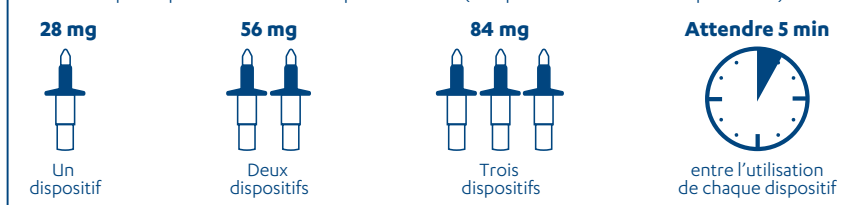
^o Toutes les modifications de dose doivent être effectuées par paliers de 28 mg.

* 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.

Un dispositif pour pulvérisation nasale contient 28 mg de SPRAVATO®

Chaque dispositif contient deux pulvérisations (une pulvérisation dans chaque narine).



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 en se basant sur l'efficacité et la tolérance de la dose précédente.

Que dois-je faire si mon patient manque une séance de traitement ?

Si le patient a manqué une ou deux séances de traitement, la prochaine séance doit être programmée à la date à laquelle la séance de traitement suivante était programmée sur la base de la fréquence de traitement actuelle. Si le patient a manqué plus de 2 séances de traitement, il peut être approprié selon le jugement clinique d'adapter la dose ou la fréquence d'administration de SPRAVATO®.

Quels sont les éléments à prendre en considération avant d'initier un traitement par SPRAVATO® ?



Absence de 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)



Vérifier que les patientes ne sont pas enceintes ou n'allaitent pas

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

Si la patiente débute une grossesse pendant le traitement par SPRAVATO®, le traitement doit être arrêté et elle doit être informée dès que possible du risque potentiel pour le fœtus et des options cliniques/thérapeutiques.

En cas d'allaitement, une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre ou 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 mère.



Le risque d'abus et de dépendance doit être évalué chez chaque patient avant la prescription et tout au long du traitement par SPRAVATO®.

Mises en garde spéciales pour les patients présentant des affections cardiovasculaires ou respiratoires cliniques significatives ou instables :

Ne commencez le traitement par SPRAVATO® chez les patients présentant des affections cardiovasculaires ou respiratoires cliniquement significatives ou instables que si le bénéfice est supérieur au risque. Chez ces patients, 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 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 \geq 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).

Quels sont les conseils à donner au patient avant la séance de traitement ?

Certains patients peuvent présenter des nausées ou des vomissements après l'administration de SPRAVATO®.



Pas de nourriture
2 heures avant
l'administration



Aucun corticoïde
nasal ou
décongestionnant
nasal
1 heure avant
l'administration



Pas de boisson
30 minutes avant
l'administration



La conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines nécessite une totale vigilance et une coordination motrice absolues. Avisez les patients de ne pas conduire ni utiliser de machines avant le lendemain de l'administration de SPRAVATO® et après un sommeil réparateur.

Quels sont les éléments à prendre en considération avant l'administration ?

Avant l'administration

- Discuter des effets indésirables possibles avec le patient.
- Mesurer la tension artérielle du patient et s'assurer qu'elle est dans des limites acceptables permettant l'administration de SPRAVATO®⁽¹⁾ par exemple :
 - < 140/90 mmHg pour les patients < 65 ans
 - < 150/90 mmHg pour les patients ≥ 65 ans

Si la tension artérielle est élevée, une décision de retarder le traitement doit être envisagée en tenant compte du rapport bénéfice/risque pour le patient.

- Avant la mise en place d'un traitement par SPRAVATO®, le risque d'abus ou de dépendance doit être évalué chez chaque patient.
- Confirmer que le patient a bien suivi vos conseils⁽¹⁾ :
 - Ne pas manger dans les 2 heures précédant l'administration
 - Aucun corticoïde nasal ou décongestionnant nasal 1h avant l'administration
 - Ne pas boire dans les 30 minutes précédant l'administration.

Comment administrer SPRAVATO® ? (1)

ÉTAPE 1 Se préparer

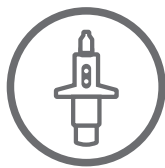


Demander au patient de se moucher avant le premier dispositif uniquement.

28 mg = 1 dispositif

56 mg = 2 dispositifs

84 mg = 3 dispositifs



Confirmer le nombre de dispositifs requis.



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.

ÉTAPE 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 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.

 Action du professionnel de santé

 Action du patient

ÉTAPE 4 Le patient réalise une pulvérisation dans chaque narine



Indiquer au patient de :

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



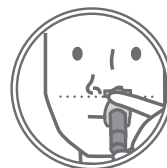
Fermer la narine opposée.

Inspirer par le nez tout en appuyant à fond sur le piston jusqu'à la butée.



Renifler doucement

après la pulvérisation pour maintenir le médicament à l'intérieur du nez.



Changer de main pour insérer la pointe dans la seconde narine.

Répéter l'étape 4 pour délivrer la seconde pulvérisation.

ÉTAPE 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.



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.

Que faut-il savoir sur la période post-administration ?

Après chaque administration de SPRAVATO®, le patient doit rester sous la surveillance d'un professionnel de santé qualifié, jusqu'à ce qu'il soit jugé cliniquement stable et en mesure de quitter l'établissement.

L'autorisation de quitter l'établissement doit être prise par le professionnel de santé en charge du patient. Une « grille d'évaluation d'aptitude à quitter l'établissement » est disponible à la fin de ce guide pour vous aider.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients présentant une dépression résistante traités par SPRAVATO® étaient une sensation vertigineuse (30 %), des nausées (27 %), une dissociation (26 %), des céphalées (24 %), une somnolence (18 %), des vertiges (18 %), une dysgueusie (17 %), une hypoesthésie (11 %) et des vomissements (10 %).

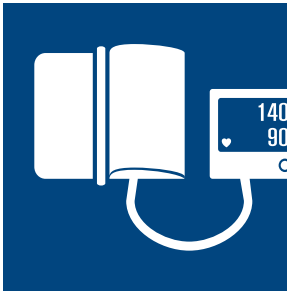
Pendant cette période post-administration, l'apparition des effets indésirables suivants doit être particulièrement surveillée :



Dissociation



Sédation/somnolence



Modifications de
la pression artérielle



Abus/dépendance

Vous trouverez dans les pages suivantes, les manifestations cliniques et les modalités de prise en charge pour réduire ces 4 principaux risques.



La conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines nécessite une totale vigilance et une coordination motrice absolues. Avisez les patients de ne pas conduire ni utiliser de machines avant le lendemain de l'administration de SPRAVATO® et après un sommeil réparateur.



► Dissociation

En quoi consistent les effets dissociatifs ?

Les effets dissociatifs s'expriment de plusieurs manières*. Ils peuvent inclure des distorsions transitoires du temps et de l'espace, un changement de perception affectant les sensations, la vision ou l'audition (par exemple les sons paraissent plus bruyants, les couleurs paraissent plus lumineuses) ou la sensation subjective d'être en dehors de son environnement ou de son propre corps.†

La dissociation est un état non psychotique. Certaines personnes l'ont décrite comme une expérience positive ou négative, mais elle était transitoire et généralement d'intensité réduite après l'administration répétée de SPRAVATO®. (1)



Quelles sont les personnes présentant un risque de dissociation ?

Il est important d'examiner les antécédents médicaux du patient et ses éventuels facteurs de risque (2,3) :

- Trouble de stress post-traumatique (TSPT)
- Maltraitance ou événements traumatiques dans l'enfance
- Troubles alimentaires
- Troubles d'usage de substance (dont alcool)
- Alexithymie
- Anxiété et troubles de l'humeur

* Inclut amnésie, dépersonnalisation, déréalisation et troubles de l'identité(5)

† Veuillez vous reporter au RCP de SPRAVATO® pour une liste complète des symptômes de dissociation

Comment se sont manifestés les effets dissociatifs dans les études cliniques?

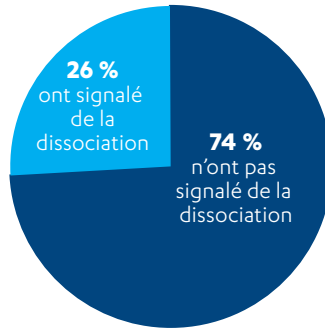
Dans des essais cliniques de phase 3, 26% des patients ont présenté des effets dissociatifs après l'administration de SPRAVATO®, sur la base de la déclaration des événements indésirables (Figure 1A).⁽¹⁾

La plupart des événements indésirables liés à la dissociation ont été signalés comme étant d'intensité légère ou modérée, avec moins de 4% des événements signalés comme graves dans les études de phase 3.⁽¹⁾

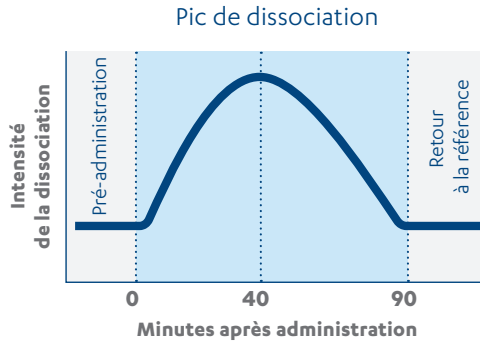
Les symptômes dissociatifs disparaissaient en général 1,5 heures après l'administration (Figure 1B) et une tendance à la diminution de la sévérité a été observée avec le temps lors de traitements répétés.⁽¹⁾

Figure 1

A. Les patients signalant une expérience de dissociation ⁽¹⁾



B. La dissociation est généralement transitoire ⁽⁴⁾



Comment évaluer et prendre en charge les effets dissociatifs ?

Il n'y a pas de recommandations spécifiques pour la prise en charge des effets dissociatifs; cependant, les professionnels de santé impliqués dans les essais cliniques conseillent :

• Avant l'administration

- Informer le patient qu'il pourra expérimenter des effets dissociatifs. Le rassurer sur le fait qu'ils seront transitoires;
- Choisir un environnement sûr, confortable et calme pour l'administration de SPRAVATO®; éviter les lumières vives ou d'éventuels stimuli excessifs environnants;
- Suggérer au patient de se concentrer sur des pensées positives ou d'écouter de la musique.

• Après l'administration

- Identifier les symptômes dissociatifs et proposer au patient un soutien s'il est inquiet;
- Rassurer le patient en l'informant que ces symptômes devraient disparaître relativement rapidement;
- En cas d'expérience dissociative visuelle, conseiller au patient de ne pas fermer les yeux;
- Surveiller le patient jusqu'à ce qu'il soit jugé cliniquement apte à partir.



La conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines nécessite une totale vigilance et une coordination motrice absolues. Avisez les patients de ne pas conduire ni utiliser de machines avant le lendemain de l'administration de SPRAVATO® et après un sommeil réparateur.

► Troubles de la conscience (sédation)

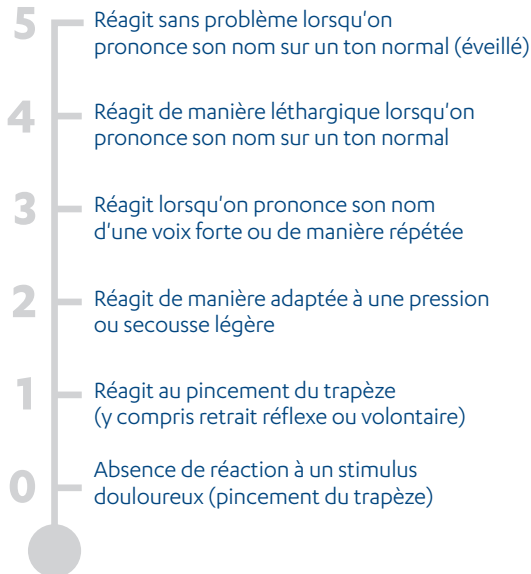
En quoi consistent ces troubles ?

Les troubles de la conscience comprennent communément les symptômes suivants : sédation, altération de la conscience, fluctuation de la conscience, faible niveau de conscience et perte de conscience, léthargie, somnolence, assoupissement et stupeur. ⁽⁵⁾

Lors des essais cliniques, les patients ont principalement présenté des états de sédation/somnolence.

Leur sévérité peut aller d'une somnolence légère à une perte de conscience/anesthésie et peut être évaluée par l'échelle MOAA/S* ci-dessous.

Echelle MOAA/S ⁽⁶⁾



*MOAA/S : Modified Observer's Assessment of Alertness and Sedation



Quelles sont les personnes présentant un risque de sédation ?

Quels sont les facteurs qui augmentent le risque de sédation ?

- Certains médicaments déprimeurs du SNC, tels que les benzodiazépines ou les opioïdes peuvent augmenter la sédation. Si votre patient prend ces médicaments, surveillez étroitement les signes de sédation après l'administration de SPRAVATO®. ⁽¹⁾
- L'alcool peut également augmenter la sédation. ⁽¹⁾ Conseillez à vos patients d'éviter la consommation d'alcool un jour avant et après le traitement par SPRAVATO®.

Le risque de sédation peut être augmenté chez les patients présentant des mises en gardes spéciales (cf page 7).

Il est important de prendre en considération le rapport bénéfice risque de chaque patient lors de l'initiation du traitement par SPRAVATO®.



*Modified Observer's Assessment of Alertness and Sedation

Comment se sont manifestés les troubles de la conscience dans les études cliniques?

Les effets indésirables de type sédation (9,1 %) et somnolence (18,0 %) 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.

Aucune dépression respiratoire n'a été observée, et les paramètres hémodynamiques sont demeurés dans les limites de la normale.⁽¹⁾

Comment évaluer et prendre en charge la sédation ?

• Avant l'administration

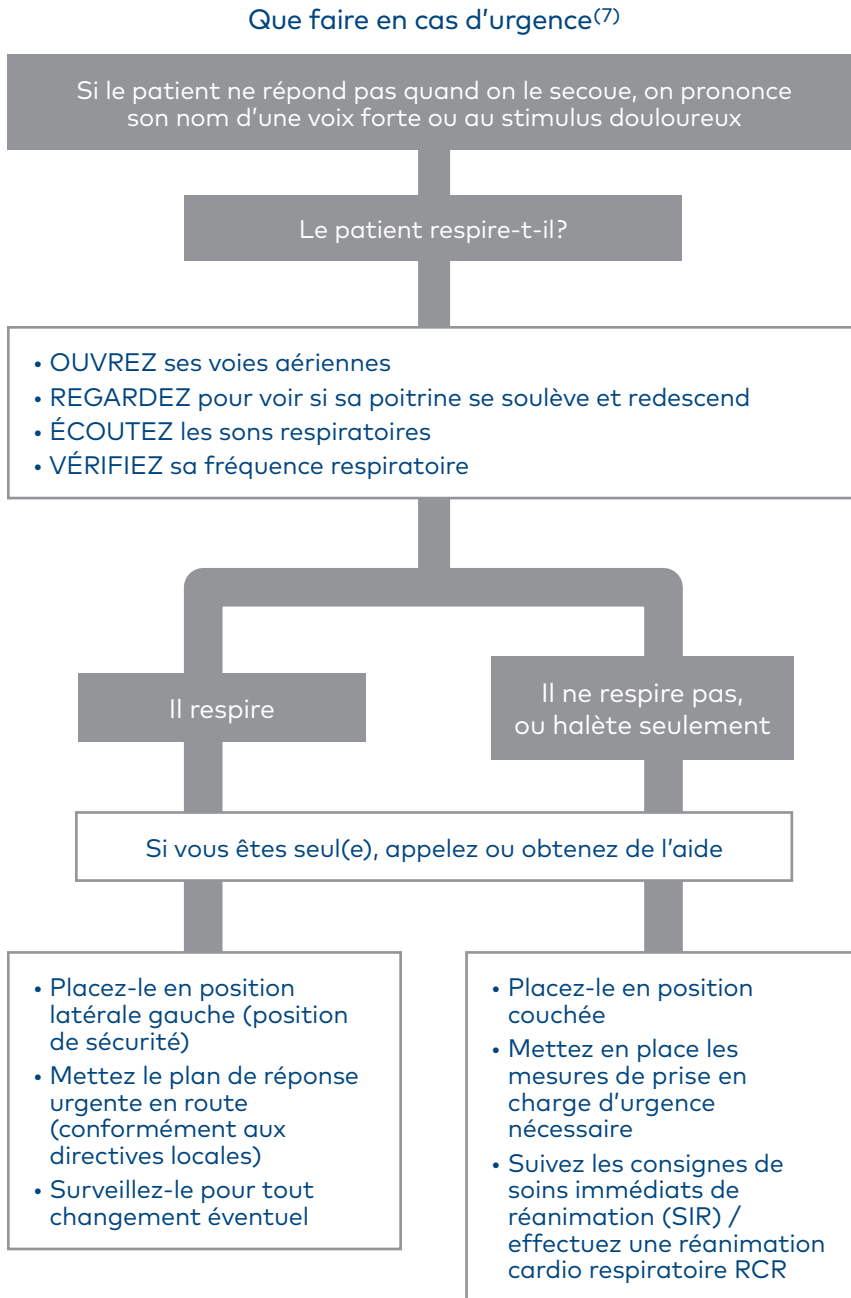
- Vérifier les traitements concomitants et évaluer le rapport bénéfique/risque pour chaque patient.
- Assurer une étroite surveillance si le(s) traitement(s) concomitant(s) est(sont) susceptible(s) d'augmenter le risque de sédation.
- Informer le patient qu'il pourra être dans un état sédatif après l'administration mais que cela sera transitoire.
- Veiller à fournir un environnement sûr et sécurisé pour l'administration de SPRAVATO®.

• Après l'administration

- Le patient doit être surveillé par un professionnel de santé.
- L'éventuelle sédation doit être régulièrement évaluée chez le patient par la mesure de sa réponse aux stimuli.
- En cas de perte de conscience, surveiller étroitement le patient pour une dépression respiratoire et une modification des paramètres hémodynamiques (voir la Figure 2 à titre indicatif).
- Surveiller le patient jusqu'à ce qu'il soit jugé cliniquement apte à quitter l'établissement.

* Provenant des essais TRANSFORM-1 et -2

Figure 2



► Augmentation de la pression artérielle



Quelles sont les personnes présentant un risque d'augmentation de la pression artérielle ?

Contre-indications

- SPRAVATO® est contre-indiqué chez les patients pour lesquels une augmentation de la pression artérielle ou de la pression intracrânienne présente un risque grave ⁽¹⁾, dont les suivants :
 - Patients atteints d'une maladie vasculaire de type anévrisme (notamment des vaisseaux artériels intracrâniens, thoraciques ou périphériques, ou de l'aorte abdominale)
 - Patients présentant des antécédents d'hémorragie intracérébrale
 - Événement cardiovasculaire récent (dans les 6 semaines), y compris infarctus du myocarde (IDM)

- Les patients présentant des affections cardiovasculaires et cérébrovasculaires ou des événements cardiovasculaires récents, ou ayant des affections dans lesquelles une augmentation de la pression artérielle présente un risque grave, doivent être soigneusement évalués avant de prescrire SPRAVATO®, et le traitement instauré uniquement si les bénéfices l'emportent sur le risque.
- Ne commencez le traitement par SPRAVATO® chez les patients présentant des affections cardiovasculaires ou respiratoires cliniquement significatives ou instables que si le bénéfice est supérieur au risque. Chez ces patients, 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 présents. Se référer à la page 7 pour les affections à prendre en considération.

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, phénézine).

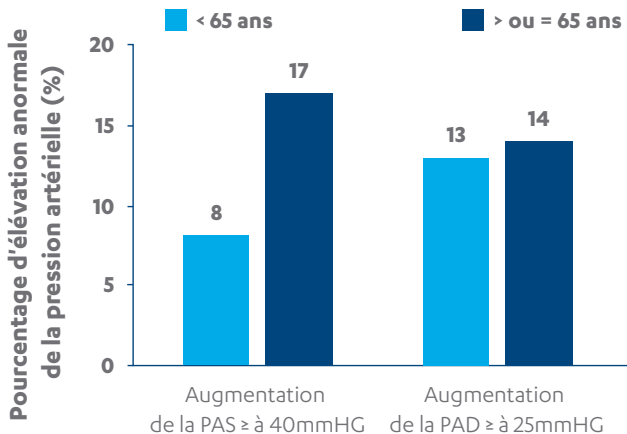
Comment s'est manifestée l'augmentation de la pression artérielle dans les études cliniques?

- L'administration de SPRAVATO® peut transitoirement augmenter la pression artérielle pendant environ 1 à 2 heures. (1)
- Dans les essais cliniques, la fréquence des élévations nettement anormales de la pression artérielle (PAS augmentation de ≥ 40 mmHg et PAD augmentation de ≥ 25 mmHg) était plus importante chez les patients de plus de 65 ans par rapport à ceux de moins de 65 ans (Figure 3A).
- L'incidence des augmentations de la PAS (≥ 180 mmHg) était de 3 % et celle des augmentations de la PAD (≥ 110 mmHg) était de 4 %.

Comme la dissociation, l'augmentation de la pression artérielle a atteint un pic environ 40 minutes après l'administration (Figure 3B), était transitoire et la plupart du temps de sévérité légère à modérée.

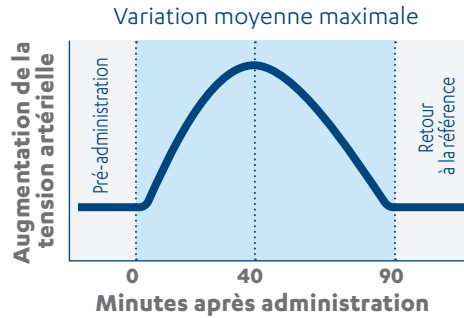
Figure 3

A. Pourcentage d'élévation anormale de la pression artérielle chez les patients recevant SPRAVATO® + antidépresseur oral



PAS : pression artérielle systolique
PAD : pression artérielle diastolique

B. Variation de la tension artérielle sous SPRAVATO®(4)



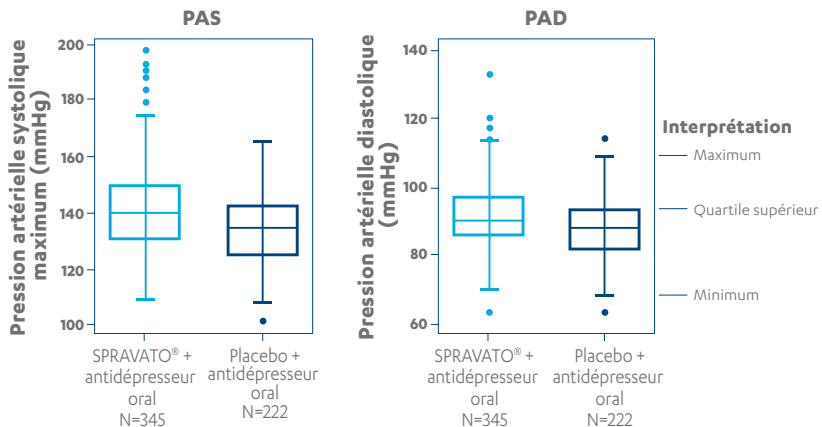
Lors des essais cliniques, les augmentations de la pression artérielle systolique et de la pression artérielle diastolique (PAS et PAD) au fil du temps étaient

- d'environ 7 à 9 mmHg pour la PAS et d'environ 4 à 6 mmHg pour la PAD 40 minutes après l'administration,
- d'environ de 2 à 5 mmHg pour la PAS et de 1 à 3 mmHg pour la PAD 1,5 heures après l'administration.

La moyenne de la PAS et de PAD maximum chez les patients ayant moins de 65 ans est illustrée figure 4.

Figure 4

Moyenne de la pression artérielle maximum post-administration(8)



PAS : pression artérielle systolique
PAD : pression artérielle diastolique

Comment évaluer et surveiller l'augmentation de la pression artérielle ?

• Avant l'administration :

- La pression artérielle doit être vérifiée avant l'administration de SPRAVATO®.
- Si elle est élevée (voir la figure 6 pour les valeurs recommandées), veuillez la reprendre et/ou envisager une adaptation du mode de vie ou un traitement antihypertenseur pour réduire la pression artérielle avant d'initier le traitement par SPRAVATO®.

• Après l'administration :

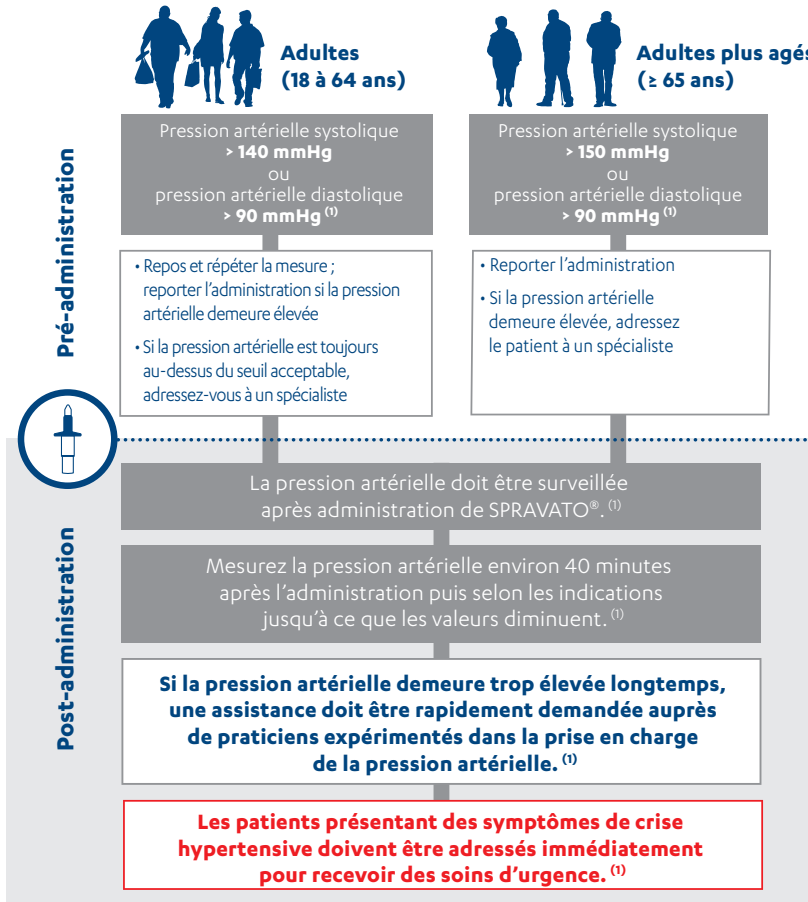
- La pression artérielle doit être mesurée environ 40 minutes après l'administration.
- En cas d'augmentation :
 - > La pression artérielle doit être remesurée (au moins avant la sortie de l'hôpital) pour garantir son retour à la normale.
 - > Si la pression artérielle reste élevée sur une période de temps prolongée, sollicitez rapidement l'assistance de personnel expérimenté dans la prise en charge de l'hypertension artérielle. D'autres informations sur la prise en charge de l'hypertension peuvent être trouvées dans les recommandations de la Société européenne de cardiologie (ESC) (www.escardio.org).

Comment reconnaître une crise hypertensive :

- Surveiller les signes d'un épisode hypertensif :⁽⁹⁾
 - Céphalées
 - Douleur thoracique
 - Essoufflement
 - Vertiges
 - Nausées
- Les patients ayant des symptômes de crise hypertensive doivent être adressés immédiatement en soins d'urgence.

Figure 5

Surveillance et prise en charge d'une pression artérielle élevée



► Abus/Dépendance

Comment se sont manifestés les signes d'abus et de dépendance pendant les essais cliniques ?

- La kétamine, mélange racémique d'arkétamine et d'eskétamine,⁽¹⁾ est un médicament pour lequel des abus ont été rapportés. Elle est connue pour son usage récréatif.⁽¹⁰⁾
- Les patients sous SPRAVATO® (eskétamine) pourraient donc présenter un risque d'abus ou de dépendance.⁽¹⁾
- En pratique clinique, le risque d'abus et de dépendance lié à SPRAVATO® doit être réduit par une administration supervisée.⁽¹⁾

- 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.
- L'occurrence d'effets indésirables pouvant être associés à un abus de traitement a été analysée au cours des essais cliniques SPRAVATO®. Les plus fréquents étaient : somnolence, étourdissement et dissociation.
- Les effets indésirables étaient pour la plupart transitoires et d'intensité légère à modérée.
- D'après les données issues des essais cliniques, le risque d'apparition de symptômes de sevrage est faible.

Comment réduire le risque d'abus et de dépendance ?

- Le potentiel d'abus ou de dépendance de SPRAVATO® est réduit par son mode d'administration qui doit se faire uniquement en milieu hospitalier et sous la surveillance d'un professionnel de santé.⁽¹⁾ Les patients ne peuvent pas l'utiliser seul à la maison.
- Le dispositif est à usage unique. Après utilisation, le volume résiduel est minime et le dispositif doit être détruit conformément à la réglementation applicables aux stupéfiants.
- Identifier les patients présentant un risque accru d'abus ou de dépendance.



Quelles sont les personnes présentant un risque d'abus ou de dépendance ?

- Évaluer **scrupuleusement le risque d'abus et de dépendance** chez chaque patient avant de prescrire SPRAVATO®. Les personnes ayant des antécédents de trouble d'usage de substance (médicaments, substances illicites, alcool) peuvent présenter un risque accru d'abus et de dépendance de SPRAVATO®.⁽¹⁾

Comment évaluer et surveiller les signes d'abus et de dépendance ?

- Surveillez à chaque administration la survenue de comportements d'abus ou de dépendance.
- Les signes d'abus et de dépendance peuvent comprendre : la demande insistante d'obtenir une dose plus élevée ou des prises plus fréquentes sans nécessité médicale, des signes de manque (besoin irrépressible, anxiété, tremblements, sueurs et palpitations). Si les patients ont des signes de cystite interstitielle, cela pourrait être un signe de consommation de kétamine illégale (aucun cas de cystite interstitielle liée à SPRAVATO® n'a été observé dans aucun des essais cliniques⁽¹⁾).
- Si un abus ou une dépendance est suspecté, surveillez les symptômes et consultez un spécialiste en addictologie.

Circuit du médicament

SPRAVATO® est un médicament soumis à prescription médicale restreinte : la prescription est réservée aux spécialistes en psychiatrie.

SPRAVATO® est réservé à l'usage hospitalier (prescription, délivrance et administration hospitalières).

SPRAVATO® contient de l'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.

- ▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.
Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique « Effets indésirables » pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

Afin de réduire le risque de détournement, la gestion hospitalière de SPRAVATO® doit suivre la réglementation des stupéfiants (registre des stupéfiants, stockage réservé et sécurisé, destruction).

Comment signaler les événements indésirables ?

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé www.signalement-sante.gouv.fr.

Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>.

Déroulement d'une séance de traitement en un coup d'œil



Préparation	Pré-administration
<ul style="list-style-type: none">• Évaluez scrupuleusement les patients éligibles : comorbidités, traitements concomitants et leur risque individuel pour les quatre risques importants identifiés• Discutez des quatre risques identifiés avec le patient et expliquez-lui les symptômes qu'ils pourraient ressentir• Informez le patient d'éviter :<ul style="list-style-type: none">– de manger dans les 2 heures précédant l'administration– la prise de corticoïdes ou de décongestionnants administrés par voie nasale dans l'heure précédant l'administration– de boire dans les 30 minutes précédant l'administration• Demandez au patient de prévoir d'utiliser les transports publics ou de s'organiser pour que quelqu'un le ramène à son domicile après l'administration	<ul style="list-style-type: none">• Choisissez un environnement sûr et calme pour l'administration de SPRAVATO®• Mesurez la pression artérielle et vérifiez qu'elle est dans les limites acceptables• Assurez-vous que le patient sait comment s'auto-administrer SPRAVATO®• Confirmez qu'avant l'administration de SPRAVATO®, le patient a évité :<ul style="list-style-type: none">– de manger dans les 2 heures– la prise de corticoïdes ou de décongestionnants administrés par voie nasale dans l'heure– de boire dans les 30 minutes



Administration

- Préparez le patient
- Préparez le dispositif
- Effectuez l'auto-administration
- Confirmez l'administration

Pour plus d'informations sur les différentes étapes de l'administration, consultez le schéma en page 10

Post-administration

- Contrôlez régulièrement le patient pour d'éventuels effets indésirables
- Mesurez la pression artérielle environ 40 minutes après l'administration puis selon les indications cliniques jusqu'à ce que les valeurs diminuent

Patients prêts à partir

- Utilisez la grille d'aptitude à quitter l'établissement permettant de vous aider à déterminer si le patient est apte à sortir
- Confirmez que la pression artérielle est normale
- Assurez-vous que le patient est cliniquement stable avant qu'il ne rentre chez lui
- Vérifiez ce que le patient a prévu pour rentrer à son domicile : transports publics (de préférence accompagné par une tierce personne) ou raccompagné à son domicile

Références

1. Résumé des Caractéristiques du produit SPRAVATO®.
2. Duman RS. F1000Research 2018; 7: F1000 Faculty Rev-659.
3. Maaranen P, *et al.* Aust N Z J Psychiatry 2005;39:387–394.
4. Bennabi *et al.* Clinical guidelines for the management of treatment-resistant depression: French recommendations from experts, the French Association for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology and the fondation FondaMental. BMC Psychiatry 2019;19:262.
5. Williamson D, *et al.* Poster 236. Congrès Psych 2018. Orlando, ÉTATS-UNIS. 25-28 octobre 2018.
6. Williamson D, *et al.* Poster. Congrès scientifique annuel de l'International Society for CNS Clinical Trials and Methodology (ISCTM) 2019. Washington DC, ÉTATS-UNIS. 20 février 2019.
7. Janssen Cilag International NV. Données internes. RF-82799
8. Janssen. Présentation de l'eskétagamine. l'Advisory Committee de la FDA 2018. Disponible sur <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/PsychopharmacologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM631430.pdf>. Consulté en juillet 2019.
9. Daly E, *et al.* Poster W68. Congrès annuel de l'American Society of Clinical Psychopharmacology (ASCP) 2018, Miami Beach, États-Unis 30 mai 2018.
10. Ochs-Ross R, *et al.* Poster W27. Congrès annuel de l'American Society of Clinical Psychopharmacology (ASCP) 2018, Miami Beach, États-Unis. 30 mai 2018.

Grille d'évaluation

Aptitude à quitter l'établissement

À chaque séance de traitement, le patient doit rester sous la surveillance d'un professionnel de santé pendant et après l'administration de SPRAVATO®, jusqu'à ce qu'il soit cliniquement stable et autorisé à quitter l'établissement de santé selon l'évaluation du médecin.

La grille d'évaluation suivante permet de guider le médecin quant à sa décision de laisser le patient quitter l'établissement de santé selon son évaluation clinique.

Évaluation clinique	OUI
1 Troubles de la perception et symptômes dissociatifs transitoires (dissociation) : Confirmez-vous que votre patient ne présente plus de symptômes dissociatifs ou troubles de la perception qui pourraient altérer ses fonctions cognitives et motrices	<input type="checkbox"/>
2 Troubles de la conscience (sédation) : Confirmez-vous que le patient est totalement réveillé et répond aux stimuli (ex : parole, secousse légère...)	<input type="checkbox"/>
3 Augmentation de la pression artérielle : Confirmez-vous que les valeurs de la pression artérielle sont à un niveau acceptable?	<input type="checkbox"/>
4 Autres effets indésirables : Confirmez-vous que tout autre effet indésirable a été résolu?	<input type="checkbox"/>
Le patient	
1 Avez-vous conseillé à votre patient de ne pas prendre des dépresseurs du système nerveux central (notamment des boissons contenant de l'alcool) 24h après l'administration de SPRAVATO®?	<input type="checkbox"/>
2 Avez-vous conseillé à votre patient de ne pas entreprendre de conduire un véhicule ou utiliser une machine avant le lendemain de l'administration et un repos réparateur?	<input type="checkbox"/>
3 Votre patient s'est-il arrangé pour retourner à son domicile en transport ou accompagné d'une personne véhiculée?	<input type="checkbox"/>
Aptitude à quitter l'établissement	
Selon votre jugement clinique, pensez-vous que votre patient soit apte à quitter l'établissement?	<input type="checkbox"/>



La conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines nécessite une totale vigilance et une coordination motrice absolues. Avisez les patients de ne pas conduire ni utiliser de machines avant le lendemain de l'administration de SPRAVATO® et après un sommeil réparateur.

Notes



Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publique du médicament en flashant ce QR code ou directement sur le site internet : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>