RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

SPRAVATO 28 mg, solution pour pulvérisation nasale.

2. COMPOSITION

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

	Quantité en mg pour un dispositif
Esketamine HCL	37.1[c]

[c] : Le contenu déclaré, équivalent à 32,2 mg d'esketamine base, comprend un surremplissage pour assurer une dose nominale délivrée de 28 mg d'esketamine base

Liste des excipients :

- Monohydrate d'Acide citrique
- Edétate disodique (EDTA)
- Hydroxyde de sodium
- Eau pour préparations injectables

3. FORME PHARMACEUTIQUE ET PRÉSENTATION

Forme pharmaceutique :

Solution pour pulvérisation nasale.

Solution aqueuse transparente, incolore.

Présentation :

Boîte de 1 et 3 dispositifs pour pulvérisation nasale.

4. DONNÉES 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 Spravato doit être prise par un psychiatre.

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 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 par Spravato doivent être pris en compte (voir rubrique 4.4). Spravato 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, Spravato 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

Episode dépressif caractérisé résistant

Les recommandations posologiques pour Spravato 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 de Spravato 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 de Spravato 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 Spravato, 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 de Spravato.

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.

Patients d'origine japonaise

L'efficacité de Spravato chez les patients japonais a été étudiée, mais n'a pas été démontrée (voir rubrique 5.1).

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

Spravato 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 par Spravato 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 2.
- 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,
- Evénement 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 Spravato 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 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.

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 Sparavo 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. Aucun cas de dépression respiratoire n'a été observé au cours des essais cliniques portant sur l'eskétamine en pulvérisation nasale (Spravato) ; 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 (voir rubrique 4.5). Une surveillance étroite de la sédation et la dépression respiratoire est requise.

Effet sur la pression artérielle

Spravato peut entrainer 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. Spravato est contre-indiqué 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 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 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 Spravato. Si la pression artérielle est élevée avant l'administration de Spravato, la décision de différer le traitement par Spravato 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 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 ≥ 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 Spravato. Avant la prescription d'un traitement par Spravato, 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 Spravato 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.

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 tranylcypromine, 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'eskétamine 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 (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 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**
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
Affections oculaires		vision trouble	
Affections de l'oreille et du labyrinthe	vertiges	acouphène, hyperacousie	
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	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		

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 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

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.

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'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 menés à long terme, 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.

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 : Agence Marocaine du Médicament et des Produits de santé (AMMPS) - Site internet : https://ammps.gov.ma

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 suprathérapeutique 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 (AMPAR) 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 Spravato ont été évaluées dans cinq études cliniques de Phase 3 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 Spravato.

L'efficacité et la sécurité de Spravato 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

Spravato a été évalué 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 Spravato 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 Spravato 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 Spravato 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 Spravato 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 Spravato 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 Spravato 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 Spravato prenaient 84 mg. Dans l'étude TRD3002, eskétamine 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 Spravato plus un nouvel AD oral par comparaison à un nouvel AD oral (ISRN : 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 Spravato 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 Spravato 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 Spravato 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 ≥ 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 Spravato 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 Spravato 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*							
		Nombre de patients (%)					
		Taux de réponse†					**Taux de rémission‡**
N° de l'étude	**Groupe de traitement§**	**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 ≥ 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

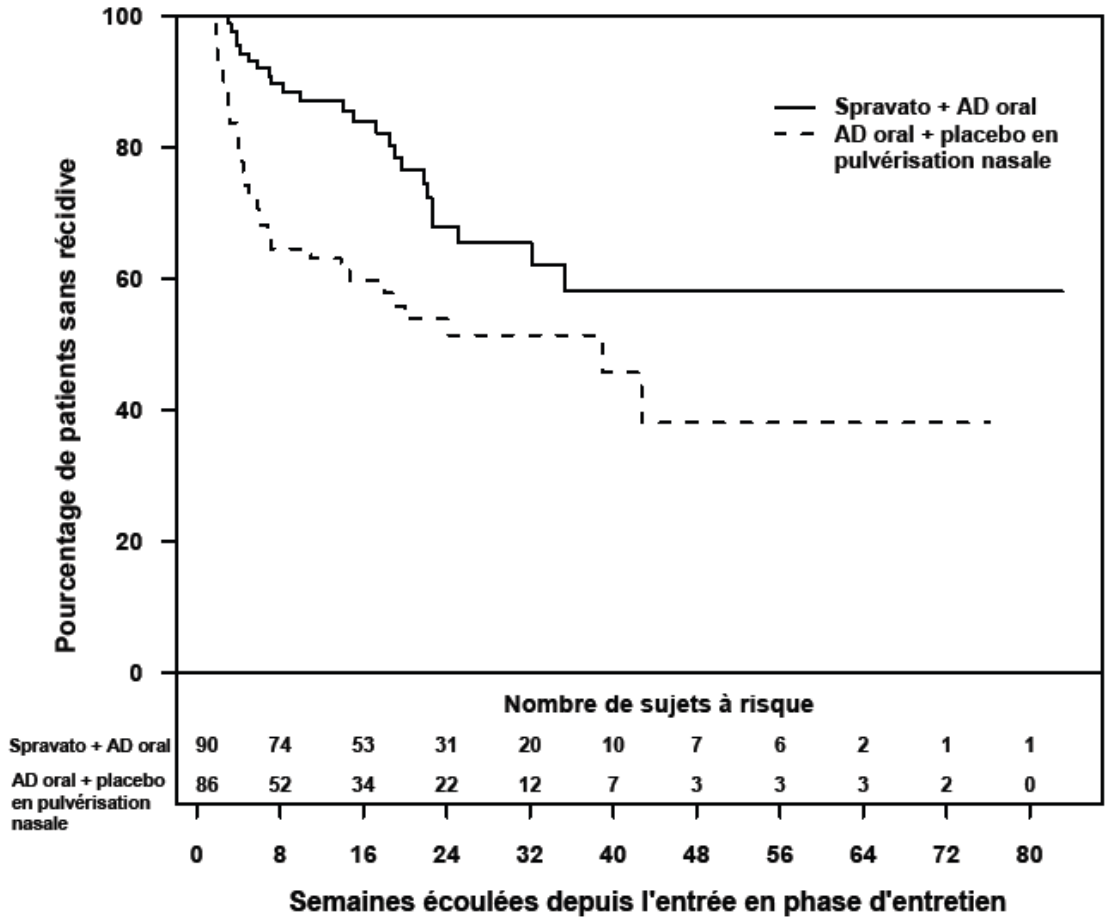
Étude de prévention des rechutes

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 Spravato (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 ≥ 50% du score total MADRS). Les patients répondeurs (455) ont continué à recevoir le traitement par Spravato plus AD oral dans une phase d'optimisation de 12 semaines. Après la phase d'induction, les patients recevaient Spravato 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 Spravato ou arrêter Spravato 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 ≥ 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 Spravato 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 Spravato 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)

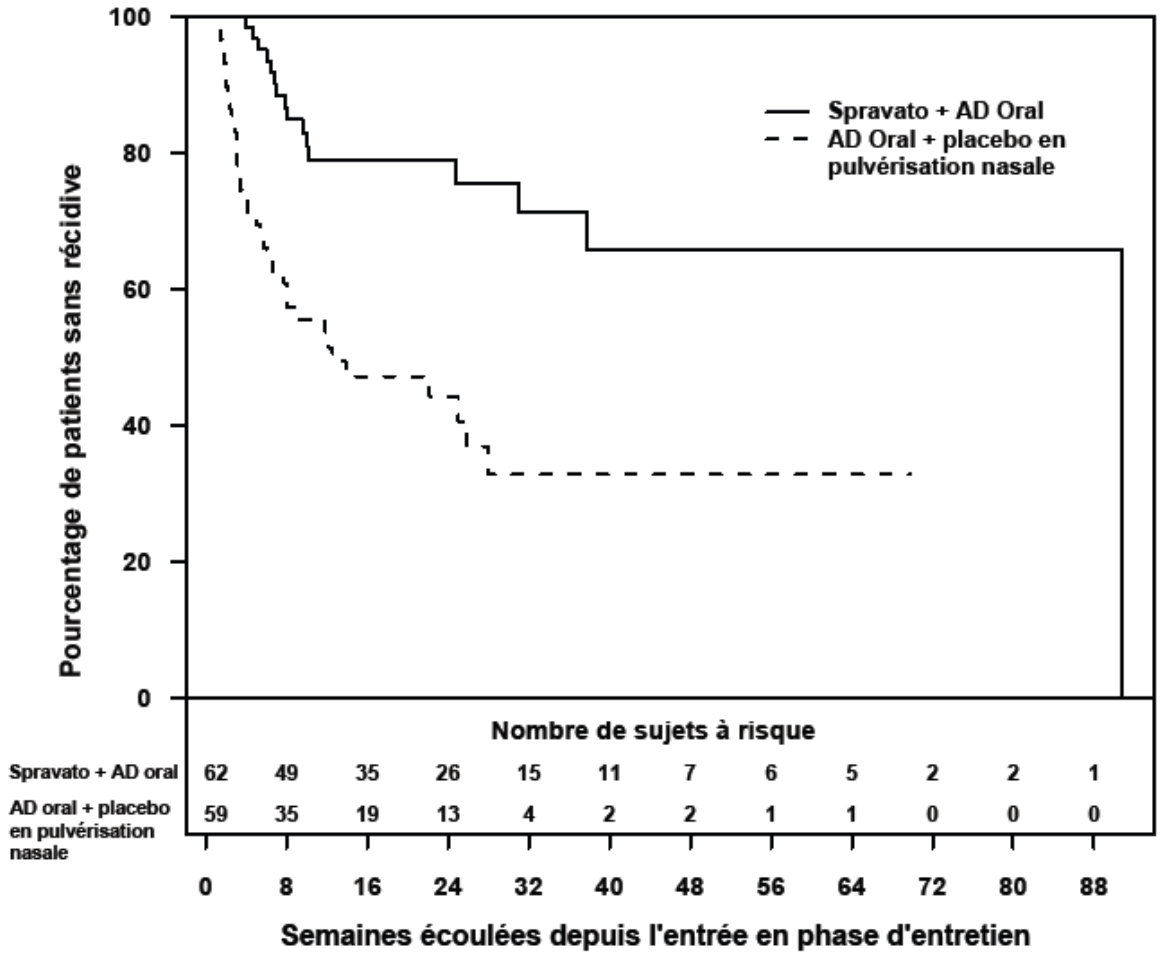


Pour les patients en rémission stable, le taux de rechute basé sur les estimations de Kaplan-Meier au cours des périodes de suivi de 12 et 24 semaines en double aveugle, était respectivement de 13% et 32% dans le groupe Spravato et de 37% et 46% dans le groupe placebo en pulvérisation nasale.

Réponse stable

Les résultats d'efficacité étaient également similaires pour les patients présentant une réponse stable ayant poursuivi le traitement par Spravato 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 Spravato 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 Spravato 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 Spravato plus AD oral, la durée médiane d'exposition à Spravato 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 Spravato pendant plus de 6 mois et 7,9% des patients ont reçu Spravato 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%)

Population japonaise

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 Spravato 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 Spravato 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 Spravato plus antidépresseur oral par rapport à antidépresseur oral plus placebo en pulvérisation nasale (Tableau 8).

Tableau 8 : Résultats du critère principal d'efficacité pour la variation du score total MADRS pour l'étude TRD2005 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 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.*

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 Spravato 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 Spravato 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 Spravato 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 9).

Tableau 9 : 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 À95 %)[§]**
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

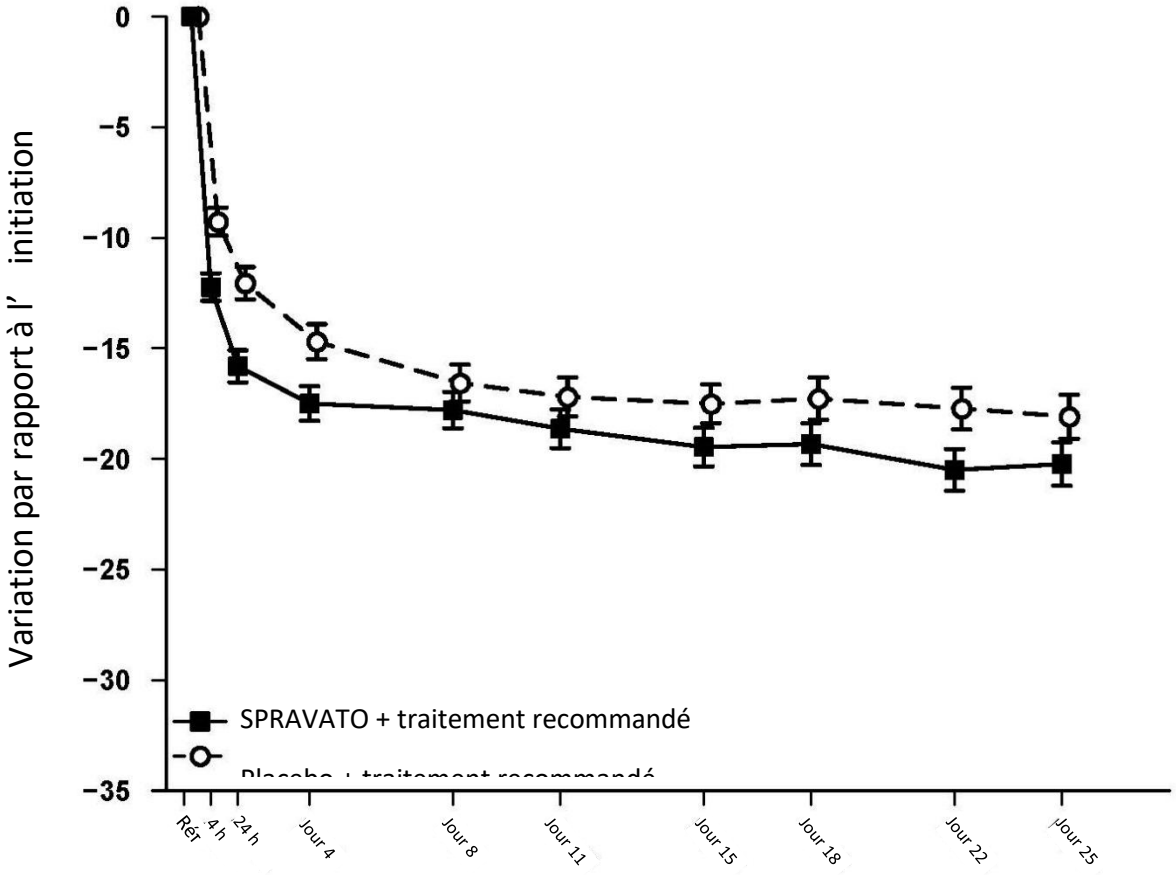
¶ Groupes de traitement qui étaient statistiquement et significativement supérieurs au placebo en pulvérisation nasale + prise en charge standard

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 Spravato associé 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 Spravato 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 Spravato 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 Spravato + 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 10).

Tableau 10 : 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 Spravato 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'eskétamine administrés en pulvérisation nasale est d'environ 48%.

L'eskétamine 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 entrainé des augmentations dose-dépendantes de la concentration plasmatique maximale (Cmax) 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 Cmax 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 Cmax 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 Cmax 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 Cmax 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 [CLCR] 88 à 140 mL/min), la Cmax de l'eskétamine était supérieure de 20 à 26% en moyenne chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère (CLCR, 58 à 77 mL/min), modérée (CLCR, 30 à 47 mL/min) ou sévère (CLCR, 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 Cmax 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 Cmax 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 (sévère) (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 Cmax 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 Cmax 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 Cmax et l'ASC24h 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. Incompatibilités

Sans objet.

6.2. Durée de conservation

3 ans

6.3. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.4. 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.

Boites de 1 ou 3 dispositifs pour pulvérisation nasale.

6.5. Précautions particulières d'élimination

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

7. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Tableau A – Liste I

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché au Maroc : MAPHAR S.A

Date de publication : Septembre 2026