

核准日期：2023 年 04 月 17 日

修改日期：2023 年 05 月 12 日



盐酸艾司氯胺酮鼻喷雾剂说明书

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用

警示语

- **本品仅限在医疗机构内使用，必须在医务人员的直接监督下进行给药**
- **镇静**
使用本品后患者有发生镇静的风险（见【注意事项】）。
- **分离症状**
使用本品后患者有发生分离症状或知觉变化的风险（见【注意事项】）。
由于存在镇静和分离症状的风险，必须在每次治疗期间监测患者，对患者进行评估，以确定患者临床稳定可以离开医疗机构（见【注意事项】）。
- **滥用和误用**
本品有滥用和误用的风险。对于滥用风险较高的患者，在开具本品处方前应考虑本品的风险和获益。监测患者是否出现滥用和误用的体征和症状（见【注意事项】）。
- **自杀意念和行为**
在短期研究中，抗抑郁药使儿童和年轻成人患者出现自杀意念和行为的风险增加。密切监测所有接受抗抑郁药治疗的患者是否出现临床恶化、以及自杀意念和行为。本品未被批准用于儿童患者（见【注意事项】）。

【药品名称】

通用名称：盐酸艾司氯胺酮鼻喷雾剂

英文名称：Esketamine Hydrochloride Nasal Spray

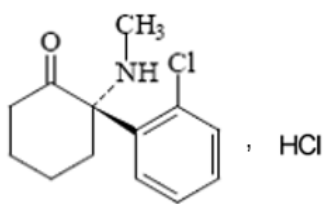
汉语拼音：Yansuan Aisilü'antong Bipenwuji

【成份】

本品活性成份为盐酸艾司氯胺酮。

化学名称：(S) -2-（氯苯基）-2-（甲氨基）环己酮盐酸盐

化学结构式：



分子式：C₁₃H₁₆ClNO·HCl

分子量：274.2

辅料：一水枸橼酸、依地酸二钠、氢氧化钠、注射用水

【性状】

本品内容物为无色至微黄色的澄明液体。

【适应症】

本品与口服抗抑郁药联合，缓解伴有急性自杀意念或行为的成人抑郁症患者的抑郁症状。

尚未证实本品在预防自杀或减少自杀意念或行为方面的有效性（见【临床试验】）。如果临床需要，即使患者在本品初次给药后症状出现改善，也并不排除住院的必要性。

本品未被批准用作麻醉剂。

【规格】

0.2ml：28mg（按 C₁₃H₁₆ClNO 计），2 喷，每喷含 14mg（按 C₁₃H₁₆ClNO 计）

【用法用量】

开始治疗前和治疗期间的重要注意事项

本品仅限在医疗机构内使用，必须在医务人员的直接监督下进行给药。治疗包括在监督下进行本品鼻腔内给药和给药后观察。

治疗前后血压评估

- 在本品给药前测量血压（见【注意事项】）。
- 如果基线血压升高（例如收缩压 > 140 mmHg，舒张压 > 90 mmHg），则应考虑短期血压升高的风险以及本品治疗对患者的获益（见【注意事项】）。如果血压或颅内压升高可能造成严重风险，请勿使用本品（见【禁忌】）。
- 本品给药后约 40 分钟（对应 C_{max}）重新测量血压，随后根据临床需要测量血压。

- 如果患者血压下降，且患者临床表现稳定，则患者可以在给药后监测期结束时离院；如果不是，则继续监测（见【注意事项】）。

给药前食物和液体摄入建议

因为有些患者在使用本品后可能会出现恶心和呕吐（见【不良反应】），建议患者在给药前至少 2 小时避免进食，并在给药前至少 30 分钟避免饮用液体。

鼻用皮质类固醇或鼻血管收缩药

在给药日需使用鼻用皮质类固醇或鼻血管收缩药的患者，应在至少早于本品给药前 1 小时使用这些药物（见【药理毒理】）。

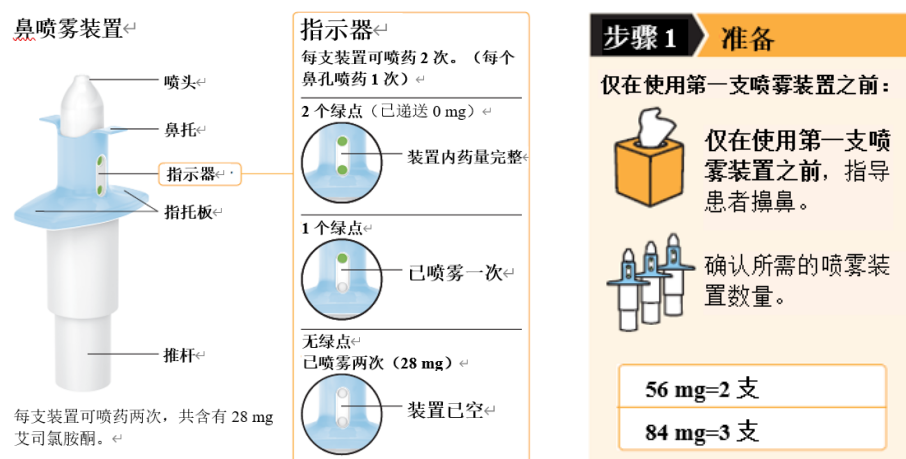
用量

本品与口服抗抑郁药联合给药。

本品的推荐剂量为 84 mg，每周两次，持续给药 4 周。根据耐受性，剂量可减少至 56 mg 每周两次。本品治疗 4 周后，应评价治疗获益的证据，以确定是否需要继续治疗。尚未系统评价本品联合口服抗抑郁药超过 4 周治疗伴有急性自杀意念或行为的成人抑郁症患者的抑郁症状。

给药说明

本品仅供经鼻腔喷雾给药。1 支喷雾剂共含有 28 mg 艾司氯胺酮。为了防止药液丢失，在给药前请勿调试本品装置。使用 2 支喷雾剂（56 mg 剂量）或 3 支喷雾剂（84 mg 剂量），各支喷雾剂使用之间需间隔 5 分钟。请遵循这些给药说明，并在给药前阅读使用说明：

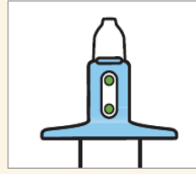


步骤 2 准备喷雾装置



医务人员：

- 检查有效期（“EXP”）。如果过期，更换新的喷雾装置。
- 撕开泡罩，取出喷雾装置。



医务人员：

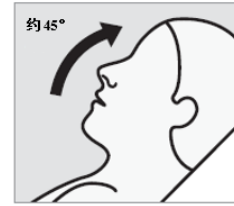
- 请勿调试喷雾装置，这会导致药液丢失。
- 检查确定指示器显示 2 个绿点。如果不是，按要求处理该喷雾装置并更换新的喷雾装置。
- 将喷雾装置交给患者。

步骤 3 患者准备



指导患者：

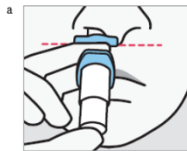
- 如图所示，手持喷雾装置，拇指轻置于推杆上。
- 不要按下推杆。



指导患者：

- 给药时将头后倾约 45 度，以保持药物在鼻内。

步骤 4 患者每个鼻孔喷药一次



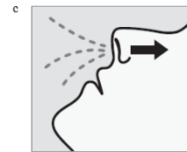
指导患者：

- 将喷头直接插入第一个鼻孔。
- 鼻托应接触鼻孔处皮肤。



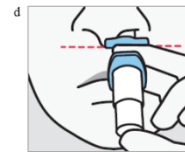
指导患者：

- 堵住另一侧鼻孔。
- 用鼻子吸气，同时按压推杆，直到按不动即可。



指导患者：

- 喷药后轻轻吸气，以保持药物在鼻内。



指导患者：

- 换一只手，将喷头插入第二个鼻孔。
- 重复步骤 4 以进行第二次喷药。

步骤 5 确认给药完成和休息



医务人员：

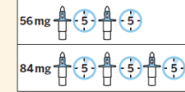
- 取回患者的喷雾装置。
- 检查指示器未显示绿点。如果有一个绿点，让患者再次对第二个鼻孔喷药。
- 请再次检查指示器以确认装置已空。



指导患者：

- 用舒适的体位（最好是半卧位）休息，每支喷雾装置之间间隔 5 分钟。
- 如有药液滴出，用纸巾擦拭鼻子。
- 不要擤鼻子。

下一支喷雾装置



医务人员：

- 使用下一个喷雾装置时，重复步骤 2-5。

重要：确保患者使用每支喷雾装置之间间隔五分钟，以使药物吸收。

处置

本品属于第一类精神药品，请按照相关法规处理本品使用过的装置。

给药后观察

在每次治疗期间（给药期间和给药后），医务人员应观察患者，直至基于临床判断认为患者病情稳定。指导患者用药后不要参与有潜在危险的活动（包括但不限于驾驶机动车或操作机械），须经过充分睡眠，直到次日方可从事此类活动。（见【注意事项】）

错过治疗周期

如果患者错过原计划治疗周期，只要其抑郁症状未恶化，则该患者可继续当前的给药方案。

【不良反应】

不良反应是指根据现有不良事件信息的综合评估，认为与艾司氯胺酮的使用存在合理相关性的不良事件。在个体病例中，不能可靠地确定与艾司氯胺酮的因果关系。此外，由于临床试验的条件各异，因此一种药物在临床试验中观察到的不良反应率不能直接与另一种药物在临床试验中的不良反应率进行比较，并且可能无法反映临床实践中观察到的不良反应率。

临床试验数据

在来自五项 III 期研究（三项短期研究 NCT02417064、NCT02418585、NCT02422186 和两项长期研究 NCT02493868、NCT02497287）和一项 II 期剂量范围探索研究（NCT01998958）的 1709 例患者中评价了本品的安全性，这些抑郁症患者在当前抑郁发作期对至少 2 种不同抗抑郁药剂量和治疗持续时间均充分治疗效果不佳。在已完成的 III 期研究中，所有接受艾司氯胺酮治疗的患者，479 例（29.9%）接受了至少 6 个月的治疗，178 例（11.1%）接受了至少 12 个月的治疗。

在来自两项 III 期研究（NCT03039192 和 NCT03097133）和一项 II 期研究（NCT02133001）的 262 例诊断为伴有自杀意念和意图的抑郁症患者中，评价了本品的安全性。

导致停药的不良事件

在成人（NCT02417064/NCT02418585 汇总）和老年（NCT02422186）患者中进行的短期研究中，接受本品联合口服抗抑郁药治疗且因不良事件而导致停药的患者百分比，在成人患者和老年人患者中分别为 4.6% 和 5.6%。与之相比，接受安慰剂鼻喷雾剂联合口服抗抑郁药的成人和老年患者中该百分比分别为 1.4% 和 3.1%。在一项长期研究中，接受本品联合口服抗抑郁药和安慰剂鼻喷雾剂联合口服抗抑郁药的患者中，因不良事件而停药的比例相似，分别为 2.6% 和 2.1%。在五项 III 期研究（NCT02417064、NCT02418585、NCT02493868、NCT02497287 和 NCT02422186）中，导致超过 2 例患者（>0.1%）停用本品的不良事件包括（按频率降序排列）：焦虑、抑郁、血压升高、头晕、自杀意念、分离症状、恶心、呕吐、头痛、肌肉无力、眩晕、高血压、惊恐发作和镇静。

在汇总的 III 期研究（NCT03039192/NCT03097133）中，在诊断为伴有自杀意念和意图的抑郁症患者中，本品联合标准治疗（SOC）组和安慰剂联合标准治疗组中发生导致停药的不良事件的患者比例分别为 6.2% (14/227) 和 3.6% (8/225)。本品联合标准治

疗组和安慰剂联合标准治疗组中分别有 6.2% (14/227) 和 3.6% (8/225) 发生导致停药的不良事件。本品联合标准治疗组中导致 >1 例受试者停药的不良事件包括：分离症状、血压升高、人格解体 / 现实解体和恶心。

常见的不良反应

在接受本品联合口服抗抑郁药治疗的患者中最常见的不良反应（发生率≥10%且大于安慰剂鼻喷雾剂联合口服抗抑郁药组）为分离症状、头晕、恶心、镇静、头痛、味觉障碍、感觉减退、眩晕、焦虑、血压升高和呕吐。大多数不良反应为轻度或中度，在给药当天给药后报告，并在当天消退。

表 1 显示了所有剂量水平的本品联合口服抗抑郁药治疗的患者中发生率大于安慰剂鼻喷雾剂联合口服抗抑郁药治疗的患者的不良反应及其发生率。

表 1：在接受任何剂量本品联合口服抗抑郁药治疗的患者中发生且发生率大于安慰剂鼻喷雾剂联合口服抗抑郁药治疗组的不良反应*

	双盲人群		开放性人群	
	本品联合口服抗抑郁药 (N=849)	安慰剂鼻喷雾剂联合口服抗抑郁药 (N=742)	本品联合口服抗抑郁药 (N=1335)	所有本品人群 (N=1971)
精神疾病				
分离症状 [†]	351 (41.3%)	67 (9.0%)	512 (38.4%)	821 (41.7%)
焦虑 [†]	108 (12.7%)	54 (7.3%)	161 (12.1%)	271 (13.7%)
欣快感	41 (4.8%)	6 (0.8%)	51 (3.8%)	94 (4.8%)
情绪困扰 [†]	26 (3.1%)	4 (0.5%)	33 (2.5%)	61 (3.1%)
各类神经系统疾病				
头晕 [†]	293 (34.5%)	71 (9.6%)	491 (36.8%)	747 (37.9%)
镇静 [†]	200 (23.6%)	66 (8.9%)	321 (24.0%)	510 (25.9%)
头痛 [†]	172 (20.3%)	114 (15.4%)	294 (22.0%)	468 (23.7%)
味觉障碍 [†]	170 (20.0%)	88 (11.9%)	207 (15.5%)	350 (17.8%)
感觉减退 [†]	139 (16.4%)	11 (1.5%)	204 (15.3%)	321 (16.3%)
困倦 [†]	64 (7.5%)	28 (3.8%)	97 (7.3%)	167 (8.5%)
精神损害 [†]	39 (4.6%)	10 (1.3%)	61 (4.6%)	96 (4.9%)
构音不良 [†]	21 (2.5%)	2 (0.3%)	37 (2.8%)	59 (3.0%)
震颤 [†]	19 (2.2%)	11 (1.5%)	28 (2.1%)	52 (2.6%)
眼震	3 (0.4%)	0	10 (0.7%)	13 (0.7%)
耳及迷路疾病				
眩晕 [†]	133 (15.7%)	17 (2.3%)	211 (15.8%)	321 (16.3%)
心脏器官疾病				
心动过速 [†]	15 (1.8%)	4 (0.5%)	19 (1.4%)	36 (1.8%)
呼吸系统、胸及纵隔疾病				
咽喉刺激 [†]	71 (8.4%)	32 (4.3%)	117 (8.8%)	183 (9.3%)
鼻腔不适 [†]	60 (7.1%)	38 (5.1%)	96 (7.2%)	150 (7.6%)
胃肠道系统疾病				
恶心	218 (25.7%)	60 (8.1%)	321 (24.0%)	532 (27.0%)
呕吐	82 (9.7%)	18 (2.4%)	123 (9.2%)	210 (10.7%)
口干	34 (4.0%)	14 (1.9%)	42 (3.1%)	79 (4.0%)
唾液分泌过多	7 (0.8%)	1 (0.2%)	5 (0.4%)	11 (0.6%)
皮肤及皮下组织疾病				
多汗 [†]	36 (4.2%)	11 (1.5%)	56 (4.2%)	96 (4.9%)
肾脏及泌尿系统疾病				

尿频 [†]	21 (2.5%)	6 (0.8%)	43 (3.2%)	65 (3.3%)
排尿困难	10 (1.2%)	0	29 (2.2%)	39 (2.0%)
全身性疾病及给药部位各种反应				
醉酒感	32 (3.8%)	2 (0.3%)	31 (2.3%)	60 (3.0%)
感觉异常	29 (3.4%)	4 (0.5%)	53 (4.0%)	77 (3.9%)
乏力	11 (1.3%)	3 (0.4%)	38 (2.8%)	49 (2.5%)
步态障碍	5 (0.6%)	2 (0.3%)	6 (0.4%)	11 (0.6%)
各类检查				
血压升高 [†]	105 (12.4%)	34 (4.6%)	166 (12.4%)	258 (13.1%)

* 注：双盲人群中包括下列研究：NCT01998958（双盲治疗期）、NCT02417064、NCT02418585、NCT02493868（维持治疗期）、NCT02422186、NCT02133001、NCT03039192、NCT03097133。开放性人群包括以下研究：NCT01998958（开放性治疗期）、NCT02493868（直接入组患者的导入和最佳剂量调整期数据）、NCT02497287。“所有本品人群”包括 NCT01998958、NCT02417064、NCT02418585、NCT02493868、NCT02497287、NCT02422186、NCT02133001、NCT03039192、NCT03097133 任何阶段的本品组的所有患者。

[†] 下列术语为合并术语：

分离症状包括：分离症状；人格解体 / 现实解体障碍；失实感；分离性障碍；重现；幻觉；幻听；幻视；错觉；躯体幻觉；混合幻觉；听觉过敏；耳鸣；复视；视物模糊；眼部不适；畏光；视觉损害；感觉迟钝；口腔感觉迟钝；感觉异常；口腔感觉异常；咽部感觉异常；时间感知变化；白日梦；妄想性知觉；发热感；寒冷感；体温变化感。

焦虑包括：焦虑；预期性焦虑；焦虑障碍；广泛性焦虑障碍；激越；恐惧；紧张；不安；惊恐发作；惊恐障碍；惊恐反应；紧张不安；易激惹；精神性震颤；精神运动功能亢进。

情绪困扰包括：情绪困扰；哭；烦躁不安。

头晕包括：头晕；体位性头晕；操作致头晕；劳力性头晕。

镇静包括：镇静；嗜睡；意识状态改变；意识水平下降；睡眠过度；木僵。

头痛包括：头痛；窦性头痛。

味觉障碍包括：味觉障碍；味觉减退。

感觉减退包括：感觉减退；口腔感觉减退；牙齿感觉减退；咽部感觉减退；鼻内感觉减退。

困倦包括：困倦；疲乏；倦怠；精神运动性阻滞。

精神损害包括：精神损害；意识模糊状态；注意障碍。

构音不良包括：构音不良；言语障碍；口齿迟钝。

震颤包括：震颤；意向性震颤。

眩晕包括：眩晕；位置性眩晕。

心动过速包括：窦性心动过速；心动过速；心率增加；期外收缩。

鼻腔不适包括：鼻腔不适；鼻结痂；鼻干燥；鼻瘙痒

咽喉刺激包括：咽喉刺激；口咽疼痛。

多汗包括：多汗；冷汗。

尿频包括：尿频；排尿障碍；尿急。

血压升高包括：血压升高；收缩压升高；舒张压升高；高血压；高血压性心脏病；高血压危象。

分离症状 / 知觉变化

本品最常见的心理效应是分离症状 / 知觉变化（包括时间、空间扭曲和错觉）、现实解体和人格解体。这些不良反应报告为一过性和自限性，发生在给药当天。在所有研究中，严重程度为重度的分离症状的发生率低于 4%。分离症状通常在给药后 1.5 小时消退，重复治疗时其严重程度存在随时间推移而降低的趋势。

镇静 / 嗜睡

镇静和嗜睡不良反应的严重程度主要为轻度或中度，在给药当天发生，并在当天自行消退。镇静作用通常在给药后 1.5 小时消退。长期治疗期间，嗜睡的发生率随时间相对稳定。在镇静病例中，没有观察到呼吸窘迫症状，且血流动力学参数（包括生命体征

和氧饱和度)处于正常范围内。在上市后使用期间,在本品与其他中枢神经抑制剂联合使用的个别病例中以及患有合并症(如肥胖、焦虑、心血管和呼吸系统疾病)的患者中观察到呼吸抑制,但尚未确定因果关系。这些事件本质上是一过性的,在言语/触觉刺激或吸氧后消退。

认知受损

在短期研究(NCT02417064、NCT02418585和NCT02422186)中,使用本品联合口服抗抑郁药治疗并未影响成年患者的任何认知功能,并且与老年患者的任何系统性认知变化无关。与之一致地,在长期研究(NCT02493868和NCT02497287)中,相对于基线的表现,各认知测试在每个治疗阶段都有轻微的改善或保持稳定。在老年亚组(≥ 65 岁)中,从第20周开始至研究结束,观察到反应时间减慢,但其他认知测试的表现保持稳定。

血压变化

在接受本品联合口服抗抑郁药的患者中,经安慰剂校正的收缩压和舒张压(SBP和DBP)随时间的平均升高值如下:给药后40分钟SBP升高约7-9 mmHg, DBP升高4-6 mmHg,给药后1.5小时SBP升高2-5 mmHg, DBP升高1-3 mmHg。

表 2: 在双盲、随机对照、短期试验 NCT02417064、NCT02418585 和 NCT02422186 中,与安慰剂鼻喷雾剂联合口服抗抑郁药相比,本品联合口服抗抑郁药治疗成人患者的血压升高情况

	<65 岁患者		≥ 65 岁患者	
	本品联合口服抗抑郁药 N=346	安慰剂联合口服抗抑郁药 N=222	本品联合口服抗抑郁药 N=72	安慰剂联合口服抗抑郁药 N=65
收缩压				
≥ 180 mmHg	9 (3%)	---	2 (3%)	1 (2%)
升高 ≥ 40 mmHg	29 (8%)	1 (0.5%)	12 (17%)	1 (2%)
舒张压				
≥ 110 mmHg	13 (4%)	1 (0.5%)	---	---
升高 ≥ 25 mmHg	46 (13%)	6 (3%)	10 (14%)	2 (3%)

恶心和呕吐

本品可引起恶心和呕吐(表 3)。这些事件大多数发生在给药当天,并于同一天消退,在给药期间,大部分受试者的中位持续时间不超过 1 小时。在短期研究中,从治疗第一周开始给药期间恶心和呕吐报告率随时间而降低,在长期治疗期间也是如此。

表 3: 双盲、随机对照固定剂量 NCT02417064 研究中恶心和呕吐的发生率和严重程度

		恶心		呕吐	
治疗(联合口服抗抑郁药)					
	N	全部	重度	全部	重度
本品 56 mg	115	31 (27%)	0	7 (6%)	0

本品 84 mg	116	37 (32%)	4 (3%)	14 (12%)	3 (3%)
安慰剂鼻喷雾剂	113	12 (11%)	0	2 (2%)	0

鼻腔内给药耐受性和嗅觉

在各项研究中，绝大多数接受艾司氯胺酮治疗的患者鼻部检查无异常结果。对于存在鼻部检查异常（包括流涕、鼻结痂或鼻红斑）的患者，所有事件的严重程度均为轻度（除少数为中度外）。III 期研究中，最常报告（至少 5% 的患者报告）的中度或重度给药后鼻腔症状为后鼻滴流、味觉障碍和鼻塞。其他中度或重度鼻部症状包括：流鼻涕、咳嗽、鼻内干燥和喷嚏。此外，评估了嗅觉随时间的变化，在 NCT02493868 的双盲维持治疗期，未观察到接受本品联合口服抗抑郁药治疗的患者与接受安慰剂鼻喷雾剂联合口服抗抑郁药治疗的患者之间存在差异。

体重

在短期或长期给药期间，本品未对体重产生具有临床意义的影响。在 NCT02493868 的双盲维持治疗期，体重增加 $\geq 7\%$ 的患者比例在本品联合口服抗抑郁药组和安慰剂鼻喷雾剂联合口服抗抑郁药组间相当（分别为 13.9% 和 13.3%）。在开放性长期研究 NCT02497287 中，体重增加或减少 $\geq 7\%$ 的患者比例相当（分别为 7.4% 和 9.1%）。在 NCT02497287 中，在导入期和维持治疗期，本品联合口服抗抑郁药治疗期间的平均体重保持稳定（第 28 天与基线相比的平均变化 $\pm$ 标准差为 -0.29 ± 2.15 kg，第 48 周相比基线为 0.44 ± 5.83 kg）。

实验室检查

尚未发现本品与任何有临床意义的血清生化、血液学或尿液检查实验室参数的变化相关。

【禁忌】

以下患者禁用本品：

- 动脉瘤性血管疾病（包括胸、腹主动脉、颅内及外周动脉血管）或动静脉畸形（见【注意事项】）
- 脑内出血史（见【注意事项】）
- 对艾司氯胺酮、氯胺酮或任何辅料产生超敏反应。

【注意事项】

本品仅限在医疗机构内使用，必须在医务人员的直接监督下进行给药。

1. 镇静

在临床试验中，根据改良警觉/镇静评分（MOAA/S），48%至 61%的接受本品治疗的患者出现镇静（见【不良反应】），以及 0.3%至 0.4%的接受本品治疗的患者出现意识丧失（MOAA/S 评分为 0）。

由于患者可能出现延迟或长时镇静，医务人员必须在每次给药后监测患者，进行评估以确定患者临床稳定且可以离开医疗机构的时间（见【用法用量】）。

本品和中枢神经系统（CNS）抑制剂合用时，密切监测镇静症状（见【药物相互作用】）。

2. 分离症状

本品最常见的心理效应是分离症状/知觉变化（包括时间、空间扭曲和错觉）、现实解体 and 人格解体（根据由临床医师评定的分离症状量表，61%至 84%的接受本品治疗的患者出现分离症状或知觉变化）（见【不良反应】）。鉴于其有可能诱导分离效应，在使用本品之前，应仔细评估患有精神疾病的患者；只有当获益大于风险时才应开始本品治疗。

由于存在分离症状的风险，医务人员必须在每次给药后监测患者，进行评估以确定患者临床稳定且可以离开医疗机构的时间（见【用法用量】）。

3. 滥用和误用

本品含有艾司氯胺酮，属于第一类精神药品，有滥用和流弊风险。在使用本品之前，评估每位患者的滥用或误用风险，并在治疗期间监测所有接受本品给药的患者是否出现相应行为或病症（包括觅药行为）。有药物滥用或依赖史的患者有更大的风险。因此，在治疗有物质使用障碍史的患者之前，应仔细权衡获益风险，并监测滥用或依赖体征。（详见【药物滥用和药物依赖】）

4. 自杀意念和行为

在抗抑郁药物（选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂（SSRI）和其他类别的抗抑郁药）的安慰剂对照试验的汇总分析中，包括约 77,000 例成年患者和 4,500 例儿童患者，结果显示，24 岁及以下患者的自杀意念和行为的发生率高于安慰剂治疗的患者。不同药物导致自杀意念和行为的风险存在很大差异，但在大多数研究药物中，年轻患者的自杀意念和行为风险增加。不同适应症的自杀意念和行为的绝对风险存在差异，其中抑郁症患者的

发生率最高。表 4 提供了每 1000 例接受治疗的患者中药物组与安慰剂组间有自杀意念和行为的病例数的差异。

表 4: 抗抑郁药安慰剂对照试验汇总中，有自杀意念或行为的儿童*和成人患者人数的风险差异

年龄范围（岁）	每 1000 例接受治疗的患者中药物组与安慰剂组间有自杀意念或行为的患者人数的差异
	比安慰剂组多
<18	14 例患者
18-24	5 例患者
	比安慰剂组少
25-64	1 例患者
≥65	6 例患者

* 本品未被批准用于儿童患者。

尚不清楚儿童、青少年和年轻人自杀想法和行为的风险是否会延伸到长期用药（即超过四个月）。然而，在抑郁症成人中进行的安慰剂对照维持研究有大量证据表明，抗抑郁药延缓了抑郁症的复发，并且抑郁症本身是自杀想法和行为的危险因素。

监测所有抗抑郁药治疗的患者是否出现临床恶化和自杀意念和行为，特别是在药物治疗的最初几个月和改变剂量时。建议患者的家属或护理人员监测患者的行为变化，并通知医务人员。对于抑郁症持续恶化的患者或用药期间出现自杀意念或行为的患者，可考虑改变他们的治疗方案，包括可停用本品和/或伴随的口服抗抑郁药。

抑郁与自杀想法、自我伤害和自杀（自杀相关事件）的风险增加相关。在出现明显缓解前，这种风险持续存在，因此，应对患者进行密切监测。根据一般临床经验，在康复早期自杀风险可能增加。

已知具有自杀相关事件史或在开始治疗前表现出显著自杀意念的患者出现自杀想法或自杀未遂的风险较大，在治疗期间应对其进行密切监测。

5. 血压升高

在所有推荐剂量下，本品均引起收缩压和/或舒张压（血压）升高。本品给药后约 40 分钟血压升高达峰值，持续约 1-2 小时（见【不良反应】）。

在治疗的前 4 周内，大约 8%至 19%的接受本品治疗的患者和 1%至 4%的接受安慰剂治疗的患者至少出现一次以下情况：在给药后至少 1.5 小时内收缩压增加超过 40 mmHg 和/或舒张压增加 25 mmHg。即使先前给药时观察到对血压的影响较小，但任何一次给药均可能引起血压的显著升高。本品禁止用于血压或颅内压升高可导致严重风险

的患者（例如动脉瘤性血管疾病、动静脉畸形、脑内出血史）（见【禁忌】）。在开具本品处方之前，应仔细评估患有其他心血管和脑血管疾病的患者，以确定本品的可能获益是否超过其风险。

在使用本品之前评估血压。对于本品给药前血压升高的患者（一般指南原则：> 140/90 mmHg），在开始用本品治疗前，应考虑通过调整生活方式和 / 或药物治疗降低血压；做出延迟本品治疗的决定时，应考虑个体患者的获益和风险平衡。

本品给药后监测患者血压至临床表现稳定（见【用法用量】）。在给药后 40 分钟左右测量血压，随后根据临床需要测量血压，直至血压下降。如果血压仍然很高，请立即向血压管理经验丰富的执业医师寻求帮助。出现高血压危象（例如胸痛，呼吸短促）或高血压脑病（例如突然剧烈头痛、视觉障碍、癫痫发作、意识减弱或局灶性神经损伤）症状的患者应立即转诊接受紧急治疗。

本品与精神兴奋剂或单胺氧化酶抑制剂（MAOIs）合并用药时，应密切监测血压（见【药物相互作用】）。

在有高血压脑病史的患者中，需要更密切的监测，包括更频繁的血压和症状评估，因为这些患者发生高血压脑病的风险增加，即使是血压小幅上升也有导致高血压脑病的风险。

6. 认知受损

短期认知受损

在健康志愿者中进行的研究中，本品单次给药后 40 分钟导致认知能力下降。与安慰剂治疗的受试者相比，本品治疗的受试者在给药后 40 分钟完成认知测试时更费力。给药后 2 小时，本品组和安慰剂组的认知能力和脑力劳动相当。给药后 4 小时，两组的嗜睡水平相当。

长期认知受损

据报道，长期误用或滥用氯胺酮会导致长期认知和记忆受损。在为期一年的开放性、安全性研究中，未观察到本品对认知功能的不良效应；然而，本品对认知功能的长期效应评估尚未超过一年。

7. 驾驶和操作机械能力受损

进行了两项安慰剂对照研究以评估本品对驾驶能力的影响（见【临床试验】）。在给药后 6 小时和 18 小时，本品 84mg 的效应与安慰剂相当。然而，其中一项研究中两例接受本品治疗的受试者由于本品相关的不良反应而在给药后 8 小时停止驾驶测试。

本品给药前，告知患者不要参与需要充分警觉和运动协调能力的潜在危险活动（包括但不限于驾驶机动车或操作机器），经过充分睡眠后，直到次日方可从事此类活动。

8. 溃疡性或间质性膀胱炎

在长期未依说明书用药或误用/滥用氯胺酮的患者中报告过溃疡性或间质性膀胱炎病例。在本品的临床研究中，本品治疗的患者下尿路症状（尿频、排尿困难、尿急、夜尿症和膀胱炎）的发生率高于安慰剂治疗的患者（见【不良反应】）。所有研究（其中包括治疗长达 1 年的研究）中均未观察到与艾司氯胺酮相关的间质性膀胱炎。

在本品治疗期间监测尿路和膀胱症状，并根据临床指征转诊至合适的专科医师。

9. 胚胎-胎儿毒性

根据已发表的妊娠动物接受氯胺酮（阿氯胺酮和艾司氯胺酮的外消旋混合物）给药的研究结果，孕妇使用本品时可能对胎儿造成伤害。告知孕妇，婴儿在子宫内暴露于本品存在潜在风险。建议育龄妇女考虑计划生育和避孕（见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

10. 肝损害

中度肝损害患者的艾司氯胺酮的平均 AUC 和 $t_{1/2}$ 数值高于肝功能正常患者（见【药理毒理】）。接受本品治疗的中度肝损害患者可能需要对不良反应监测更长时间。

未在重度肝损害（Child Pugh 评分 C）患者中进行本品研究。不建议在该人群中使用本品（见【药理毒理】）。

11. 请将本品放在儿童不能接触的地方。

12. 其他风险人群

如发生下述情况，应谨慎使用本品。在开具本品处方前，应仔细评估这些患者，仅在获益大于风险时才能开始治疗：

- 目前患有精神病或具有精神病史。
- 目前有躁狂或双相障碍，或具有躁狂或双相障碍病史。
- 未得到充分治疗的甲状腺功能亢进。
- 显著的肺功能不全。

- 患者存在未控制的心动过缓或快速性心律失常导致的血流动力学不稳定。
- 脑损伤史、高血压脑病、脑室分流鞘内治疗史，或任何其他与颅内压升高相关的疾病。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

1. 妊娠

风险总结

妊娠期间不建议使用本品。无法根据妊娠妇女使用本品的有限数据确定重大出生缺陷、流产或母体或胎儿不良结局风险的药物相关性结论。根据已发表的妊娠动物接受氯胺酮（阿氯胺酮和艾司氯胺酮的外消旋混合物）给药的研究结果，孕妇使用本品时可能对胎儿造成伤害（参见【药理毒理】）。告知孕妇，婴儿在子宫内暴露于本品存在潜在风险。妊娠期间未治疗的抑郁会对母亲造成风险（参见【临床试验】）。如果女性在接受本品治疗期间怀孕，应终止艾司氯胺酮治疗，并告知患者用药对胎儿的潜在风险。

已发表的妊娠灵长类动物研究表明，在脑发育高峰期间使用阻断 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸（NMDA）受体的药物会加速后代脑发育过程中的神经元凋亡。没有灵长类动物妊娠暴露数据可对应于人类妊娠后期之前的时期（参见【孕妇及哺乳期妇女用药】章节的哺乳项）。

在家兔胚胎-胎仔生殖研究中，在母体毒性剂量下观察到骨骼畸形，当氯胺酮以未观察到不良反应的剂量（NOAEL）鼻腔内给药，艾司氯胺酮暴露量约为人体最大推荐剂量（MRHD：84 mg/天）的 0.3 倍。此外，妊娠和哺乳期间妊娠大鼠接受与 MRHD 暴露量相似的艾司氯胺酮鼻腔内给药，导致幼鼠在断奶前期感觉运动发育延迟，以及在断奶后期运动活动减少。

尚不清楚目标人群出现重大出生缺陷和流产的估算的背景风险。所有妊娠均有出生缺陷、胚胎丢失或其他不良结局的背景风险。在美国普通人群中，临床上认定的妊娠出现重大出生缺陷和流产的预估背景风险分别为 2-4% 和 15-20%。

临床注意事项

母体和/或胚胎-胎儿的疾病相关风险

在 201 例孕妇中进行了一项前瞻性纵向研究，这些孕妇有抑郁症病史，她们处于稳定期且在怀孕初期服用抗抑郁药。怀孕期间停用抗抑郁药的女性比继续使用抗抑郁药的

女性更容易出现抑郁症复燃。在妊娠和产后停止或改变抗抑郁药物治疗时，应考虑抑郁未治疗的风险。

2. 哺乳

风险总结

艾司氯胺酮存在于人乳汁中。没有关于本品对母乳喂养婴儿或泌乳产生影响的数据。已发表的幼年动物研究报告了神经毒性（参见【药理毒理】）。由于可能存在神经毒性，因此不建议患者在本品治疗期间哺乳。

3. 具有生育能力的女性和男性

避孕

根据已发表的动物生殖研究，孕妇使用本品可能会对胚胎和胎儿造成伤害（参见【注意事项】）。然而，尚不清楚这些动物研究结果与使用推荐临床剂量治疗的育龄妇女之间的关系。育龄女性在本品治疗期间应考虑计划生育和避孕。为避免胎儿暴露于艾司氯胺酮，应建议有生育能力的女性在使用本品治疗期间以及末次治疗后 6 周内采取高效的避孕措施。

【儿童用药】

尚未确定本品在不满 18 岁患者中的安全性和有效性。

【老年用药】

在接受本品给药的 III 期临床研究患者（N=1601）中，194 例（12%）患者≥65 岁，25 例（2%）患者≥75 岁。65 岁及以上患者和 65 岁以下患者的安全性特征没有总体差异。

与年轻成人患者相比，老年患者的艾司氯胺酮 C_{max} 和 AUC 均值更高（参见【药理毒理】）。

【药物相互作用】

1. 中枢神经系统抑制剂

与中枢神经系统抑制剂（如苯二氮卓类药物、阿片类药物、酒精）合并使用可能会增加发生镇静的风险（见【注意事项】）。本品和中枢神经系统（CNS）抑制剂合用时，密切监测镇静症状。

2. 精神兴奋剂

与精神兴奋剂（如安非他明、哌甲酯、莫达非尼、阿莫达非尼）合并用药可能会导致血压升高（见【注意事项】）。本品和精神兴奋剂合用时，应密切监测血压。

3. 单胺氧化酶抑制剂（MAOIs）

与单胺氧化酶抑制剂（MAOIs）同时使用可能会导致血压升高（见【注意事项】）。本品和 MAOIs 合用时，应密切监测血压。

【药物滥用和药物依赖】

本品含有艾司氯胺酮，属于第一类精神药品，有滥用和流弊风险。

滥用

有药物滥用或依赖史的个体其滥用和误用本品的风险更大。滥用是指有意将药物用于非治疗性目的（即使仅发生一次），因其可产生心理或生理效应。误用是指出于治疗目的，个体未按照医务人员规定的方式使用药物，或在非处方条件下使用药物。对于有物质（包括酒精）使用障碍史的个体，在用药之前建议谨慎考虑。

通过本产品的设计以及在专业医务人员的监督下给药，最大限度减少了本品滥用、误用和流弊的可能性。

本品可能会引起各种症状，包括焦虑、烦躁不安、定向力障碍、失眠、重现、幻觉、漂浮感、隔离和精神恍惚。建议监测滥用和误用体征。

滥用风险研究

在有感知改变药物（包括氯胺酮）用药史的娱乐性多药使用者（n=34）中进行了艾司氯胺酮和氯胺酮的交叉、双盲滥用风险研究。氯胺酮是阿氯胺酮和艾司氯胺酮的外消旋混合物，已知有滥用风险。在该研究中，单剂量鼻腔内艾司氯胺酮（84 mg 和 112 mg，分别为最大推荐剂量和最大推荐剂量的 1.3 倍）的“当前药物喜好”和“再次用药”平均得分与静脉输注氯胺酮（0.5 mg/kg，输注 40 分钟）对照组的这些评分相似。然而，与安慰剂组相比，艾司氯胺酮和氯胺酮组的这些分数更高。与 84 mg 剂量的艾司氯胺酮鼻腔内给药组和氯胺酮静脉给药组相比，112 mg 剂量的艾司氯胺酮鼻腔内给药组的“幻觉”、“漂浮感”、“疏离”和“精神恍惚”得分明显较高。

依赖性

长期使用氯胺酮会产生躯体依赖。躯体依赖是由于反复使用药物而产生的生理适应结果，表现为突然停药或药物剂量骤减后的戒断症状和体征。停止艾司氯胺酮治疗后 4

周内没有观察到戒断症状。长期频繁（超过每周一次）大剂量氯胺酮用药停止后报告了戒断症状。如果类似滥用艾司氯胺酮，也可能出现这种戒断症状。报告的与每日服用大剂量氯胺酮相关的戒断症状包括渴望、疲乏、食欲差和焦虑。因此，在停用药物后，应监测艾司氯胺酮治疗的患者的躯体依赖症状和体征。

据报道，长期使用氯胺酮会产生耐受性。耐受性是一种生理状态，其特征在于重复给药后对药物的反应降低（即必须使用较高剂量的药物才能产生过去较低剂量的效应）。预计长期使用艾司氯胺酮会产生类似的耐受性。

【药物过量】

在本品的临床研究中，未报告用药过量病例。通过本产品的的设计以及在医务人员的监督下给药可使患者过量使用本品的可能性降至最低（参见【用法用量】）。

症状和体征

高于最大推荐剂量 84 mg 的艾司氯胺酮鼻喷雾剂临床试验经验有限。在健康志愿者中试验的艾司氯胺酮鼻喷雾剂最大单剂量为 112 mg，未显示毒性和 / 或不良临床结局的证据。然而，与推荐的剂量范围相比，112 mg 艾司氯胺酮鼻喷雾剂与更高不良反应发生率相关，包括头晕、多汗、嗜睡、感觉减退、感觉异常、恶心和呕吐。

治疗

对于艾司氯胺酮用药过量，尚无特定解毒剂。如出现用药过量，应考虑多次用药的可能性。本品用药过量的管理应包括治疗临床症状和相关监测。应持续进行密切监督和监测，直至患者康复。

【临床药理】

作用机制

艾司氯胺酮是外消旋氯胺酮的 S 对映体，是 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸 (NMDA) 受体（一种离子型谷氨酸受体）的非选择性、非竞争性拮抗剂。艾司氯胺酮的主要循环代谢产物（去甲艾司氯胺酮）在同一受体上表现出活性，但亲和力较低。

药效学

心脏电生理学

在 60 例健康受试者中进行了一项随机、双盲、安慰剂和阳性对照（莫西沙星 400 mg）、4 阶段、交叉研究，评价了艾司氯胺酮（84 mg 鼻喷雾剂和 0.8 mg/kg 艾司氯胺酮静脉输注 40 分钟）对 QTc 间期的影响。在鼻喷和静脉输注治疗组均观察到大幅心率增

加(>10 bpm)。非临床和临床数据的总体证据表明,在艾司氯胺酮治疗剂量下,QTc 间期没有出现有临床意义的延长。

药代动力学

艾司氯胺酮在 28 mg - 84 mg 剂量范围内暴露量随剂量增加而增加。在 28 mg 至 56 mg 或 84 mg 剂量范围内, C_{max} 和 AUC 增加比例低于剂量增加比例,但在 56 mg 至 84 mg 剂量范围内几乎与剂量成比例增加。每周两次给药后未观察到血浆中艾司氯胺酮蓄积。

吸收

鼻喷雾剂给药后的平均绝对生物利用度约为 48%。

艾司氯胺酮达到最大血浆浓度的时间为鼻喷雾剂末次给药后 20-40 分钟。

艾司氯胺酮 C_{max} 和 AUC_{∞} 的受试者间变异性分别为 27%-66%和 18%-45%。 C_{max} 和 AUC_{∞} 的受试者内变异性分别约为 15%和 10%。

分布

静脉给药的艾司氯胺酮的稳态分布容积均值为 709 L。

艾司氯胺酮的蛋白结合率约为 43%-45%。

去甲艾司氯胺酮的脑/血浆浓度比值比艾司氯胺酮低 4-6 倍。

消除

鼻腔内给药达到 C_{max} 后,艾司氯胺酮血浆浓度呈双相降低,最初 2-4 小时内快速下降,平均终末半衰期($t_{1/2}$)范围为 7-12 小时。静注给药后,艾司氯胺酮的平均清除率约为 89 L/小时。主要代谢物去甲艾司氯胺酮的血浆消除速度比艾司氯胺酮慢。去甲艾司氯胺酮血浆浓度呈双相降低,最初 4 小时内快速下降,平均终末半衰期 $t_{1/2}$ 约为 8 小时。

代谢

艾司氯胺酮主要通过细胞色素 P450 (CYP) 酶 CYP2B6 和 CYP3A4 代谢为去甲艾司氯胺酮代谢物,其次是 CYP2C9 和 CYP2C19。去甲艾司氯胺酮通过 CYP 依赖性途径代谢,随后的某些代谢物发生葡萄糖醛酸化。

排泄

不到 1%的鼻腔内给药艾司氯胺酮以原形药经尿液排泄。静脉或口服给药后,艾司氯胺酮衍生代谢物主要在尿液中回收($\geq 78\%$ 的放射性标记物剂量),较少在粪便中回收($\leq 2\%$ 的放射性标记物剂量)。

特殊人群

图 1 总结了艾司氯胺酮在特殊人群中的暴露量。基于群体药代动力学（PK）分析，未观察到本品在不同性别和总体重（>39-170kg）特殊人群中的药代动力学出现显著差异。没有使用本品治疗肾透析患者或重度（Child-Pugh C 级）肝损害患者的临床经验。

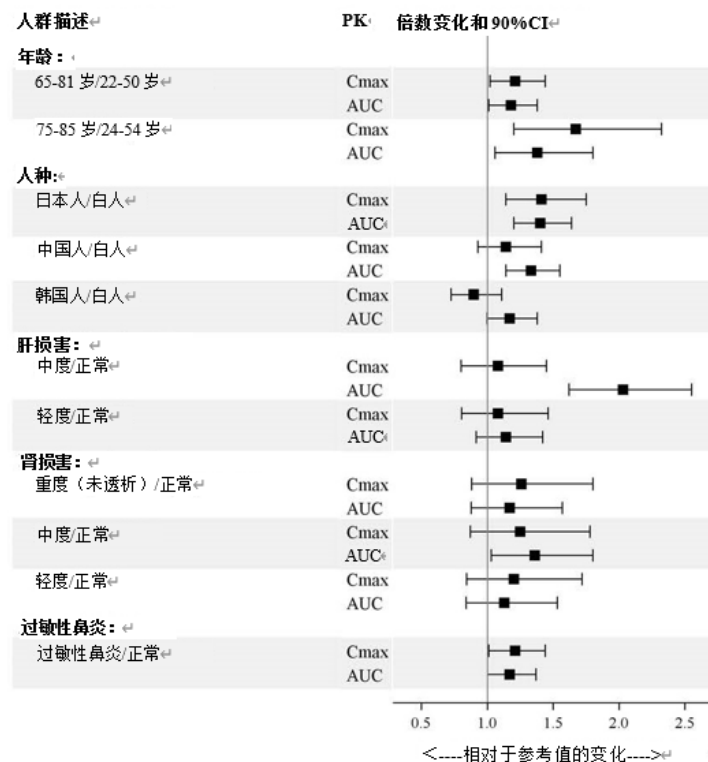


图 1: 特殊人群对艾司氯胺酮药代动力学的影响

药物相互作用

其他药物对鼻腔内给药艾司氯胺酮暴露量的影响总结于图 2。本品对其他药物暴露量的影响总结于图 3。基于这些结果，没有药物相互作用具有临床意义。

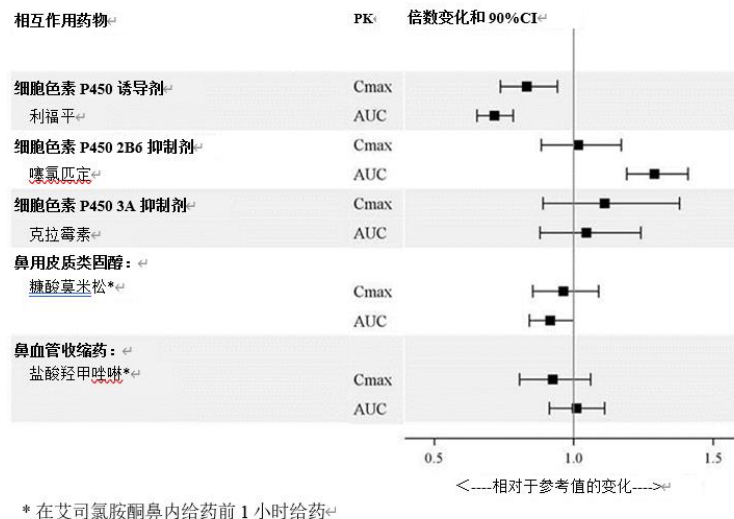


图 2：合并用药对艾司氯胺酮药代动力学的影响

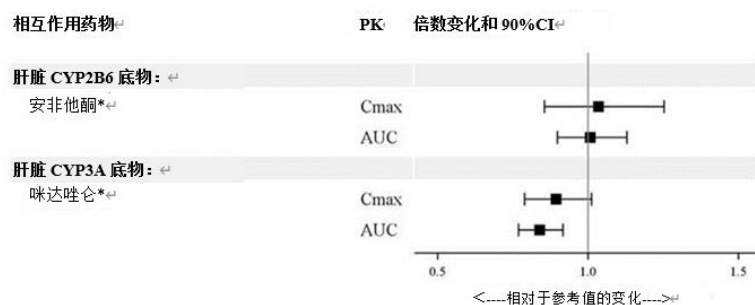


图 3：艾司氯胺酮对合并用药的药代动力学影响

体外研究

酶系统：艾司氯胺酮对人肝细胞中的 CYP2B6 和 CYP3A4 有中度诱导作用。艾司氯胺酮及其主要代谢物对 CYP1A2 无诱导作用。除去甲艾司氯胺酮对 CYP3A4 有较弱的可逆性抑制作用以外，艾司氯胺酮及其主要循环代谢物对 CYP 和 UGT 无潜在抑制作用。

转运蛋白系统：艾司氯胺酮不是转运蛋白 P-糖蛋白（P-gp；多药耐药蛋白 1）、乳腺癌耐药蛋白（BCRP）、有机阴离子转运蛋白（OATP）1B1 或 OATP1B3 的底物。艾司氯胺酮及其主要循环代谢物不会抑制这些转运蛋白或多药及毒素外排转运蛋白 1（MATE1）和 MATE2-K，或有机阳离子转运蛋白 2（OCT2）、OAT1 或 OAT3。

遗传药理学

未发现影响本品药代动力学和伴随口服抗抑郁药治疗的遗传变异。

【临床试验】

伴有急性自杀意念或行为的抑郁症患者的抑郁症状

两项相同的 III 期短期(4 周)随机、双盲、多中心、安慰剂对照研究,即 NCT03039192 和 NCT03097133,在有主动自杀意念和意图的中重度抑郁症(MADRS 总分>28)成人患者中评估了艾司氯胺酮的有效性和安全性。在这些研究中,患者接受艾司氯胺酮 84 mg 或安慰剂鼻喷雾剂治疗,每周两次,持续 4 周。第一次给药后,如果患者无法耐受 84 mg 的剂量,允许一次性剂量降低至艾司氯胺酮 56 mg。所有患者均接受综合标准治疗,包括开始精神科住院治疗和研究者确定的新启用或优化的口服抗抑郁药(抗抑郁药单药治疗或抗抑郁药强化治疗)。完成艾司氯胺酮/安慰剂 4 周治疗后,研究随访持续至第 90 天。

NCT03039192 和 NCT03097133 中患者的基线人口统计学和疾病特征在艾司氯胺酮联合标准治疗或安慰剂鼻喷雾剂联合标准治疗组之间相似。患者的中位年龄为 40 岁(范围: 18-64 岁), 61%为女性; 73%为高加索人, 6%为黑人; 63%的患者既往至少有一次自杀未遂。入组研究前, 92%的患者正在接受抗抑郁治疗。在研究期间, 作为标准治疗的一部分, 40%的患者接受了抗抑郁药单药治疗, 54%的患者接受了抗抑郁药联合强化治疗, 6%的患者接受了抗抑郁药单药治疗/抗抑郁药联合强化治疗。

主要疗效指标为首次给药后 24 小时(第 2 天) MADRS 总分较基线的变化。在 NCT03039192 和 NCT03097133 研究中, 艾司氯胺酮联合标准治疗在主要疗效指标上显示出较安慰剂鼻喷雾剂联合标准治疗的统计学优效性(见表 5)。

表 5: 主要疗效结果: 首次给药后 24 小时 MADRS 总分较基线变化

(NCT03039192 和 NCT03097133)

研究编号	治疗组 [§]	患者人数	基线均分 (SD)	首次给药后 24 小时较基线变化的 LS 均值 (SE)	LS 均值差异 (95% CI) [†]
NCT03039192	艾司氯胺酮 84 mg 联合标准治疗 [‡]	111	41.3 (5.87)	-15.9 (1.04)	-3.8 (-6.56; -1.09)
	安慰剂鼻喷雾剂联合标准治疗	112	41.0 (6.29)	-12.0 (1.02)	-
NCT03097133	艾司氯胺酮 84 mg 联合标准治疗 [‡]	113	39.4 (5.21)	-16.0 (1.02)	-3.9 (-6.60; -1.11)
	安慰剂鼻喷雾剂联合标准治疗	113	39.9 (5.76)	-12.2 (1.05)	-

SD = 标准差; SE = 标准误; LS 均值 = 最小二乘均值; CI = 置信区间; SOC = 标准治疗。

§ 标准治疗包括开始精神科住院治疗和新启用或优化的口服抗抑郁药（抗抑郁药单药治疗或抗抑郁药单药治疗强化治疗）。

† 最小二乘均值较基线变化的差异（艾司氯胺酮 + 联合标准治疗减去安慰剂鼻喷雾剂联合标准治疗）。

‡ 艾司氯胺酮联合标准治疗在统计学上显著优于安慰剂鼻喷雾剂联合标准治疗。

次要疗效指标是首次给药后 24 小时（第 2 天）临床总体印象-自杀倾向严重程度-修订版（CGI-SS-r）评分的变化。CGI-SS-r 是一项由临床医师评定的单项评估，用于评定患者自杀想法和行为的当前严重程度。CGI-SS-r 得分范围为 0-6，得分越高表示自杀想法和行为越严重。在 NCT03039192 和 NCT03097133 研究中，艾司氯胺酮联合标准治疗在改善 CGI-SS-r 方面未显示优于安慰剂鼻喷雾剂联合标准治疗。

治疗反应的经时变化

在 NCT03039192 和 NCT03097133 研究中，从 4 小时开始观察到艾司氯胺酮与安慰剂相比的治疗差异。在 4 小时至第 25 天期间，艾司氯胺酮组和安慰剂组均持续改善；组间差异持续存在，但直至第 25 天未随时间增加。图 4 描述了 NCT03039192 研究中主要疗效指标 MADRS 总分变化的时程。

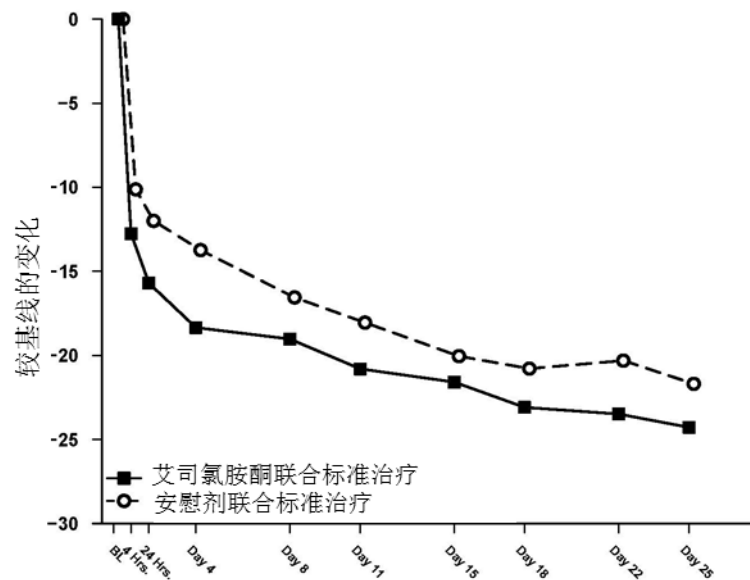


图 4： NCT03039192 中 MADRS 总分随时间较基线变化的最小二乘均值（全分析集）

*注：在 NCT03039192 研究中，首次给药后，如果患者无法耐受 84 mg 的剂量，允许一次性剂量降低至艾司氯胺酮 56 mg。约 19% 的患者接受艾司氯胺酮剂量从 84 mg 降低至 56 mg，每周两次。

特殊安全性研究

对驾驶的影响

进行了两项研究以评估艾司氯胺酮对驾驶能力的影响，即一项针对抑郁症成年患者的研究和一项针对健康受试者的研究。道路驾驶表现通过平均车道偏离标准差（SDLP）来评估，这是衡量驾驶能力受损的指标。

在对 25 例患有抑郁症的成年患者进行的单盲、安慰剂对照研究中，评估了艾司氯胺酮 84 mg 单次鼻腔内给药对第二天驾驶表现的影响，以及艾司氯胺酮 84 mg 重复鼻腔内给药对当天驾驶表现的影响。单次给药时，使用含乙醇饮料作为阳性对照。给药后 18 小时，艾司氯胺酮 84 mg 鼻喷雾剂单次给药组的 SDLP 与安慰剂组相似。多次给药时，在第 11 天、第 18 天和第 25 天给药后 6 小时，艾司氯胺酮 84 mg 多次鼻腔内给药组的 SDLP 与安慰剂组相似。

一项在 23 例健康受试者中进行的随机、双盲、交叉、安慰剂对照研究，评估了艾司氯胺酮 84 mg 鼻喷雾剂单次给药对驾驶能力的影响。将米氮平（30 mg）用作阳性对照。在艾司氯胺酮或米氮平给药后 8 小时评估驾驶表现。艾司氯胺酮鼻喷雾剂给药后 8 小时的 SDLP 与安慰剂组相似。两例受试者在接受艾司氯胺酮后因出现给药后不良反应，觉得无法驾驶，而停止了驾驶测试；一例受试者报告双眼压迫感和手足感觉异常，另一例受试者报告头痛伴光敏感和焦虑。

【药理毒理】

药理作用

艾司氯胺酮是外消旋氯胺酮的 S 对映体，是一种 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸（NMDA）受体（一种离子型谷氨酸受体）的非选择性、非竞争性拮抗剂。艾司氯胺酮发挥抗抑郁作用的机制尚不清楚。艾司氯胺酮的主要循环代谢产物（去甲艾司氯胺酮）在同一受体上表现出活性，但亲和力较低。

毒理研究

遗传毒性

艾司氯胺酮 Ames 试验、大鼠体内微核试验和大鼠体内肝细胞彗星试验结果为阴性；在一项筛选性的体外微核试验中，艾司氯胺酮在代谢活化条件下结果为阳性。

生殖毒性

雄性和雄性大鼠于交配前和交配期间（雌性大鼠给药至妊娠第 7 天）鼻内给予艾司氯胺酮 4.5、15、45 mg/kg/天（大鼠体重以 200 g 计），以平均血浆暴露量（AUC）计，分别约为人最大推荐剂量（MRHD）84 mg/天的 0.05、0.3、0.6 倍，45 mg/kg/天剂量下可见动情周期不规则，≥15 mg/kg/天剂量下可见交配时间延长，但总体上对交配或生育力指数无影响。交配和生育力的未见不良影响剂量（NOAEL）为 45 mg/kg/天，为 MRHD 下艾司氯胺酮暴露量的 0.6 倍。

根据已发表的试验，雌性猴在妊娠晚期静脉注射给予麻醉剂量的外消旋氯胺酮，在胎仔脑中可见神经元细胞死亡。该脑发育期对应于人类的妊娠晚期。这些发现的临床意义尚不清楚；然而，幼龄动物试验提示神经细胞凋亡与长期认知缺陷相关。

妊娠大鼠于器官发生期鼻内给予外消旋氯胺酮 15、50、150 mg/kg/天，未见胚胎/胎仔发育毒性，外消旋氯胺酮的 NOAEL 为 150 mg/kg/天，估计暴露量的 50%来自艾司氯胺酮，该剂量下艾司氯胺酮 AUC 为 MRHD 下 AUC 的 12 倍。免于妊娠第 6~18 天鼻内给予外消旋氯胺酮 10、30、100 mg/kg/天，由于妊娠兔死亡率过高，给药 5 天后将高剂量从 100 mg/kg 降低至 50 mg/kg。≥30 mg/kg/天剂量下可见骨骼畸形，并见母体毒性。骨骼畸形的 NOAEL（10mg/kg/天）下艾司氯胺酮的 AUC 为 MRHD 下 AUC 的 0.3 倍。

大鼠从妊娠第 6 天至哺乳期第 20 天鼻内给予艾司氯胺酮 4.5、15、45 mg/kg/天（大鼠体重以 200 g 计），AUC 分别为 MRHD 的 0.07、0.5 和 0.7 倍。≥15 mg/kg/天剂量下可见母体毒性。离乳前时期所有剂量组幼仔中均可见产生 Preyer 反应反射的年龄呈剂量依赖性延迟，这种感觉/运动发育评估从出生后（PND）第 9 天开始测试，与大多数对照组动物于 PND 14 测试结果正常化相比，给药组动物于 PND 19 测试结果正常化，该离乳前时期的幼仔感觉/运动反应延迟未确定 NOAEL。离乳后，≥15 mg/kg（为 MRHD 下 AUC 的 0.5 倍）剂量下可见幼仔运动活动减少。离乳后母体毒性和运动活动降低的 NOAEL 为 4.5 mg/kg/天，该剂量下 AUC 为 MRHD 下 AUC 的 0.07 倍。

已发表的幼龄动物试验表明，在脑快速发育或突触发生期间给予阻断 NMDA 受体的药物（如氯胺酮），可导致发育中的脑出现广泛的神经元和少突胶质细胞丢失，以及突触形态和神经发生的改变。基于种属间的比较，这些变化的易损性窗口被认为与妊娠晚期到生命最初几个月的暴露有关，但该窗口在人类中可能会延伸到大约 3 岁。

致癌性

大鼠每日一次经鼻给予艾司氯胺酮 4.5、15、45 mg/kg/天（大鼠体重以 200 g 计），连续给药 2 年，未见肿瘤发生率增加，高剂量下艾司氯胺酮的 AUC 低于 MRHD84 mg 下的人体 AUC。Tg.rasH2 转基因小鼠每日一次皮下注射给予艾司氯胺酮，连续给药 6 个月，最高剂量为 75 mg/kg/天（第 17 周降低至 40 mg/kg/天），未见肿瘤发生率增加。

神经毒性

在一项成年雌性大鼠单次鼻内给予艾司氯胺酮的神经毒性试验中，给药剂量达 45 mg/kg（大鼠体重以 200 g 计），未见脑内神经元空泡化，该剂量下 AUC 和 C_{max} 分别为 MRHD 下相应值的 1.8 和 4.5 倍。另一项成年雌性大鼠单次鼻内给予艾司氯胺酮的神经毒性试验中，给药剂量达 270 mg/kg（大鼠体重以 200 g 计），未见神经元坏死，该剂量下 AUC 和 C_{max} 为 MRHD 下相应值的 18 倍和 23 倍，该试验未检查神经元空泡。

在一项成年大鼠单次皮下注射给予外消旋氯胺酮的神经毒性试验中，在 60 mg/kg 剂量下大脑压后皮质的第 1 层可见神经元空泡，未见神经元坏死，神经元空泡的 NOAEL 为 15 mg/kg，估计暴露量的 50%来自艾司氯胺酮，神经元空泡的 NOAEL 下的 AUC 和 C_{max} 分别为 MRHD 下相应值的 1.6 倍和 4.5 倍，神经元坏死的 NOAEL 下的 AUC 和 C_{max} 分别是 MRHD 下相应值的 10 倍和 16 倍。这些发现与人的相关性尚不明确。

【贮藏】

密闭，不超过 30°C 保存。不得冷藏或冷冻。

【包装】

中硼硅玻璃管制玻璃瓶、氯化丁基橡胶活塞和双剂量药用喷雾剂泵。每支喷雾剂单个包装于铝箔铝和聚氯乙烯的密封泡罩中。

1 支/盒；2 支/盒；3 支/盒。

【有效期】

36 个月

【执行标准】

药品注册标准：JX20230031

【批准文号】

国药准字：HJ20230041

【进口准许证号】

TPI20230501

【上市许可持有人】

名称: Janssen-Cilag International NV

注册地址: Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, 比利时

【生产企业】

企业名称: Renaissance Lakewood LLC

生产地址: 1200 Paco Way, Lakewood, 08701 New Jersey, 美国

【包装厂】

名称: Janssen-Ortho, LLC

包装地址: State Road 933 Km 0.1, Mamey Ward, Gurabo, 00778 Puerto Rico, 美国

【分包装厂】

名称: 西安杨森制药有限公司

分包装地址: 陕西省西安市高新区草堂科技产业基地草堂四路 19 号

【境内联系人】

名称: 西安杨森制药有限公司

注册地址: 陕西省西安市高新区草堂科技产业基地草堂四路 19 号, 陕西省西安市
高新区高新五路 4 号汇诚国际 17F

邮政编码: 710304

电话和传真号码: 400 888 9988; (029) 82576616

网址: <http://www.xian-janssen.com.cn>

*****END OF DOCUMENT*****