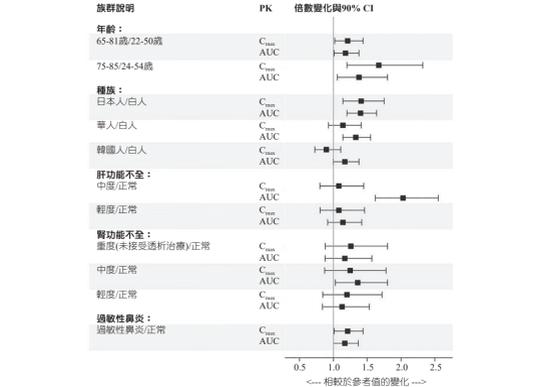


未因性別和總體重(>39至170公斤)而出現在任何明顯差異。目前並無任何針對接受腎臟透析治療之病人或重度(Child-Pugh C級)肝功能不全病人使用SPRAVATO[®]藥劑的臨床經驗。

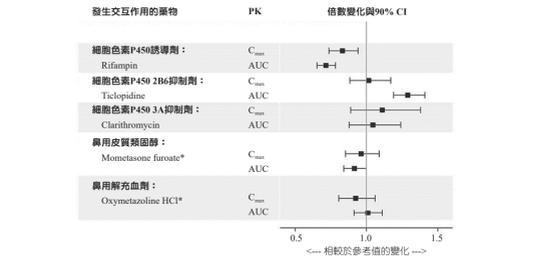
圖1：特定族群對Esketamine之藥物動力學的影響



藥物交互作用研究

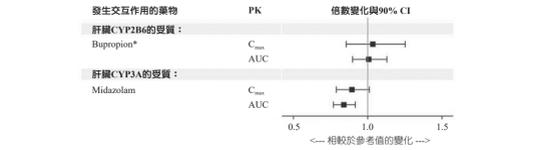
其他藥物對藥內投予esketamine之暴露量的影響繪列於圖2。SPRAVATO[®]對其他藥物的影響繪列於圖3。根據這些結果，並無任何藥物-藥物交互作用具有臨床上的意義。

圖2：併用藥物對Esketamine之藥物動力學的影響



*於藥內投予esketamine前1小時給藥

圖3：Esketamine對併用藥物之藥物動力學的影響



*評估esketamine誘導細胞色素P450之可能性。連續2週，每週兩次，藥內投予esketamine (84毫克)。於基礎期及投予最後一劑esketamine的24小時後投予bupropion或midazolam。

體外研究

酶系統：Esketamine對人類肝細胞中的CYP2B6與CYP3A4會產生中度的誘導作用。Esketamine及其主要代謝物並不會誘導CYP1A2的作用。Esketamine及其主要活性代謝物並不會對CYPs與UGTs產生抑制作用。除了noresketamine會對CYP3A4產生微弱的可逆性抑制作用之外。

運輸蛋白系統：Esketamine並非P-糖蛋白(P-gp；多藥藥物抗性蛋白1)、乳癌抗性蛋白(BCRP)或有機陰離子運輸蛋白(OATP) 1B1或OATP 1B3等運輸蛋白的作用受質。Esketamine及其主要活性代謝物並不會抑制這些運輸蛋白或多重藥物與毒藥排出蛋白1 (MATE1)與MATE2-K或有機陽離子運輸蛋白2 (OCT2)、OAT1或OAT3的作用。

13 非臨床毒理學

致突變性、致突變性、生育力損害

致突變性

一項2年大量致突變性試驗顯示，每日一次藥內投予劑量相當於4.5、15及45毫克/公斤/日(esketamine (以200公克大鼠為基準))，並不會增加腫瘤的發生率。在最高劑量下，esketamine的AUC暴露量要低於人體最高建議劑量(MRHD) 84毫克所達到的暴露量(AUC)。一項以基因轉殖(Tg.rash2)小鼠進行的6個月試驗顯示，每日一次皮下注射最高達75毫克/公斤/日(在第17週期間降至40毫克/公斤/日)的esketamine，並不會增加腫瘤的發生率。

致突變性

在Ames試驗中，不論是否經過代謝活化處理，esketamine都不具致突變性。在一項顯微性體外微核試驗中，經過代謝活化處理，esketamine被觀察到具有基因毒性作用。不過，分別在一項大鼠活體骨髓微核試驗及一項以大鼠肝細胞進行的活體Comet分析中，經靜脈投予的esketamine並不具基因毒性。

生育力損害

對公鼠和母大鼠於交配前、交配期間、持續到懷孕第7天，藥內投予劑量相當於4.5、15及45毫克/公斤/日的esketamine (以200公克大鼠為基準)，依據這些劑量平均AUC暴露量，分別約相當於人體最高建議劑量(MRHD) 84毫克/日的0.05、0.3及0.6倍。在45毫克/公斤/日的高劑量下，觀察到動情週期不規則的現象。在≥15毫克/公斤/日的劑量下，觀察到交配時間延遲現象，但對交配或生育力指標並無整體性的影響。交配與生育力的未觀察到不良反應劑量(NOEL)為45毫克/公斤/日，相當於esketamine MRHD劑量84毫克/日之暴露量的0.6倍。

13.2 動物毒理學及成藥理學

神經毒性

在一項對成年母大鼠藥內投予esketamine的單劑量神經毒性試驗中，在最高相當於對200公克大鼠投予45毫克/公斤的估計劑量下，並未發現大腦神經細胞空泡化的現象，安全範圍分別相當於MRHD84毫克/日所達到之AUC與C_{max}。臨床暴露量的1.8倍與4.5倍。在另一項對成年母大鼠藥內投予esketamine的單劑量神經毒性試驗中，在最高相當於對200公克大鼠投予270毫克/公斤的劑量下，並未發現神經細胞壞死的現象，安全範圍分別相當於MRHD 84毫克/日所達到之AUC與C_{max}暴露量的18倍與23倍。這項試驗並未進行神經細胞空泡化的檢查。

一項以成年大鼠進行的單劑量神經毒性試驗顯示，皮下注射消旋ketamine之後，在60毫克/公斤的劑量下，會導致大鼠後腦部皮質第Ⅲ層發生神經細胞空泡化，但不會導致神經細胞壞死。在這項試驗中，空泡化的NOAEL劑量

為15毫克/公斤。估計有50%的暴露量是來自esketamine，因此，神經細胞空泡化NOAEL劑量的AUC與C_{max}暴露量分別相當於MRHD 84毫克/日之暴露量的1.6倍及4.5倍；神經壞死方面，NOAEL劑量的AUC與C_{max}暴露量則分別相當於MRHD的10倍與16倍。目前並不清楚這些發現與人類的關聯性。

14 臨床研究

14.1 出現急性自殺想法或行為之重鬱症病人的憂鬱症狀

有兩項相同的第3期短期(4週)隨機、雙盲、多中心、安慰劑對照研究(SUI3001 (NCT03039192)與SUI3002 (NCT03097133))針對患有中至重度MDD (MADRS總分>28)並有活耀之自殺想法與意圖的成人進行SPRAVATO[®]的評估。在這些研究中，病人分別使用SPRAVATO[®] 84毫克或安慰劑鼻噴劑每週兩次，治療4週。投予第一劑之後，對無法耐受84毫克劑量的病人，可允許劑量降低一次，至SPRAVATO[®] 56毫克。所有病人都接受完整的標準照護治療，包括最初的精神科病房住診，以及依據研究者的決定開始使用或優化已使用的口服抗憂鬱劑(AD) (AD單一療法或AD加強藥物)。使用SPRAVATO[®]安慰劑完成4週治療期之後，繼續進行研究追蹤至少90天。

在SUI3001與SUI3002中，SPRAVATO[®]加強標準照護治療與安慰劑鼻噴劑加標準標準照護治療組病人的基礎期人口統計學特性與疾病特性大致相當。病人的中位年齡為40歲(範圍：18至64歲)，61%為女性；73%為高加索人，6%為黑人；有63%的病人先前曾試圖自殺至少一次。在進入研究之前，有92%的病人正在接受抗憂鬱劑治療。在研究期間，成為標準照護治療的一部份，有40%的病人接受AD單一療法，54%的病人接受AD和增強藥物治療，並有6%的病人接受AD單一療法/AD和增強藥物治療。主要療效指標為投予第一劑24小時後(第2天)的MADRS總分相較於基礎期的變化。在SUI3001與SUI3002中，和安慰劑鼻噴劑加標準照護治療比較，SPRAVATO[®]加標準照護在主要療效指標都呈現出具有統計意義的較慢性病(參見表6)。

表6：主要療效指標結果：投予第一劑24小時後之MADRS總分相較於基礎期之變化 (研究SUI3001與SUI3002)					
研究編號	治療組[†]	病人人數	基礎期評分平均值(SD)	基礎期至投予第一劑24小時後之變化的LS平均值(SE)	LS平均值的差異(95% CI)[‡]
SUI3001	SPRAVATO [®] 84毫克 + SOC [‡]	111	41.3 (5.87)	-15.9 (1.04)	3.8 (-6.56; -1.09)
	安慰劑鼻噴劑 + SOC	112	41.0 (6.29)	-12.0 (1.02)	-
SUI3002	SPRAVATO [®] 84毫克 + SOC [‡]	113	39.4 (5.21)	-16.0 (1.02)	-3.9 (-6.60; -1.11)
	安慰劑鼻噴劑 + SOC	113	39.9 (5.76)	-12.2 (1.05)	-

SD=標準偏差；SE=標準誤差；LS平均值=最小平方平均值；CI=信賴區間；SOC=標準照護。

[†]SOC治療包括最初的精神科病房住院，以及新開始使用或優化已使用的口服抗憂鬱劑(抗憂鬱劑單一療法或抗憂鬱劑單一療法和增強藥物)。

[‡]最小平方平均值相較於基礎期之變化的差異(SPRAVATO[®]+SOC減安慰劑鼻噴劑+SOC)。

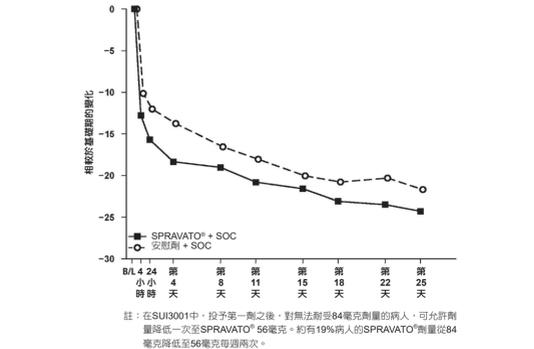
[§]SPRAVATO[®]+SOC在統計學上顯著優於安慰劑鼻噴劑+SOC。

次要療效指標為投予第一劑24小時後(第2天)的修訂版自殺嚴重程度臨床整體評估量表(CGI-SS-r)評分的變化。CGI-SS-r是一種由醫師進行評分的單一項目量表，用以評估病人目前之自殺想法與行為的嚴重程度。CGI-SS-r的評分範圍為0至6分，評分越高表示自殺想法與行為越嚴重。在SUI3001與SUI3002中，和安慰劑鼻噴劑加標準照護治療比較，SPRAVATO[®]加強標準照護在改善CGI-SS-r方面並未呈現出較佳性。

治療反應的發生時程

在SUI3001與SUI3002中，SPRAVATO[®]相較於安慰劑的治療差異在4小時後開始可觀察到。在4小時至第25天之間，SPRAVAT[®]組與安慰劑組都持續獲得改善；兩組之間的差異到第25天大致維持不變，並未出現隨時間而增加的現象。圖4為SUI3001中主要療效指標(MADRS總分變化)隨時間變化圖形。

圖4：SUI3001中MADRS總分相較於基礎期隨時間變化的最小平方平均值(全分析集)



註：在SUI3001中，投予第一劑之後，對無法耐受84毫克劑量的病人，可允許劑量降低一次至SPRAVATO[®] 56毫克。約有19%病人的SPRAVATO[®]劑量從84毫克降低至56毫克每週兩次。

14.2 特殊安全性研究

對駕駛能力的影響

有兩項研究評估SPRAVATO[®]對駕駛技能的影响；其中一項是針對患有重鬱症的成人病人所進行的研究，另一項是針對健康受試者所進行的研究。道路駕駛能力的評估依據為平均橫向位移標準偏差(SDLP)，這是一項駕駛能力減弱的評估指標。

有一項單盲安慰劑對照研究，針對25位重鬱症成人病人，評估單劑84毫克SPRAVATO[®]鼻噴劑對次日駕駛能力的影響，以及重複投予84毫克SPRAVATO[®]鼻噴劑對第六天駕駛能力的影響。在藥物治療階段採用一種含酒精飲料做為活性對照品。在投藥後18小時，投予劑量84毫克SPRAVATO[®]鼻噴劑後的SDLP和安慰劑大致相當。在多數治療階段中，在第11天、第18天及第25天的投藥後6小時，重複投予84毫克SPRAVATO[®]鼻噴劑後的SDLP和安慰劑大致相當。

有一項隨機、雙盲、交叉、安慰劑對照研究，針對23位健康受試者評估單劑84毫克esketamine鼻噴劑對駕駛能力的影響。採用mirtazapine (30毫克)做為活性對照藥物。於投予SPRAVATO[®]或mirtazapine的8小時後進行駕駛能力評估。投予SPRAVATO[®]鼻噴劑8小時後的SDLP和安慰劑大致相當。有2位受試者在接受SPRAVATO[®]之後因出現投藥後不良反應並感到無法開車而停止駕駛試驗；其中一位受試者通報眼睛後面有壓力及手脚發軟異常。另一位受試者則通報眼睛合併光敏感及焦慮的現象。

15 包裝規格/儲存與操作

SPRAVATO[®]鼻噴劑為含有esketamine hydrochloride的水溶液，盛裝於鼻噴霧器中的附有瓶蓋的玻璃小瓶中。每支鼻噴霧器可發送兩次噴霧，共有28毫克esketamine (32.3毫克esketamine hydrochloride)。

SPRAVATO[®]的包裝規格為：

每一支28毫克鼻噴霧器包裝於密封箔包中。

貯存

請存放在30°C以下。應放置於孩童無法取得之處。

處理

應依據第三級管制藥品之設施程序及適用的地方法規，以充分安全、負責及正確的方式處理SPRAVATO[®]鼻噴霧器。

16 病人諮詢須知

建議病人詳閱用藥指南。

鎮靜與駕駛

應告知病人，SPRAVATO[®]可能會引發鎮靜、解離症狀、知覺障礙、頭暈、眩暈及焦慮的反應。應告知病人，他們必須接受健康照護人員的觀察，直到這些反應緩解(參見**加權警語**、**警語及注意事項(5.1、5.2)**)。

發生濫用、誤用及依賴的可能性

應告知病人，SPRAVATO[®]可能會被濫用或引發依賴，是一種管制物質(參見**警語及注意事項(5.3)**、**藥物濫用與依賴(9)**)。

自殺想法與行為

應囑咐病人，及照顧者注意是否出現自殺傾向的緊急狀況，特別是開始治療的早期期間與調整劑量時(參見**加權警語和警語及注意事項(5.4)**)。

血壓升高

應告知病人SPRAVATO[®]會導致血壓升高。應告知病人，每次療程後，他們必須接受健康照護人員的觀察，直到這些反應緩解(參見**警語及注意事項(5.9)**)。

駕駛及操作機械的能力損傷

應告知病人，SPRAVATO[®]可能會影響他們的駕駛或操作機械的能力。應囑咐病人不要從事需要完全警覺與運動協調能力且具有潛在危險的活動，如駕駛機動車輛或操作機械，直到經過充分睡眠後的第二天。應建議病人在每次治療後要另外找人開車送他們回家(參見**警語及注意事項(5.7)**)。

懷孕

應告知孕婦和具有生育能力的婦女，胎兒可能面臨的風險。應囑咐病人，如果他們在使用SPRAVATO[®]治療期間懷孕或準備懷孕，一定要告知他們的健康照護人員(參見**特定族群之使用(8.1)**)。

授乳

應囑咐病人，在使用SPRAVATO[®]治療期間不要繼續哺乳(參見**特定族群之使用(8.2)**)。

製造廠及初級包裝廠：Renaissance Lakewood LLC

廠址：1200 Paco Way, Lakewood, New Jersey (NJ) 08701, United States

次級包裝廠：(1) Janssen Cilag Manufacturing, LLC

(2) Janssen Ortho LLC

廠址：(1)(2) State Road 933, KM 0.1, Mamey Ward, Gurabo, Puerto Rico, 00778

藥商：廣生股份有限公司

地址：台北市中山區民生東路三段2號10樓及11樓

電話：0800-211-688

版本：USPI Jul 2020_v2101

© Johnson & Johnson Taiwan Ltd. 2021

2101