

戒必適 膜衣錠 0.5 毫克

戒必適 膜衣錠 1 毫克

CHAMPIX® Film Coated Tablet (varenicline) 0.5 mg

CHAMPIX® Film Coated Tablet (varenicline) 1 mg

0.5 毫克 衛署藥輸字第 024649 號

1 毫克 衛署藥輸字第 024648 號

本藥須由醫師處方使用

1 適應症

戒菸輔助劑。

2 劑量與用法

2.1 成年人的一般使用劑量

戒菸治療比較可能成功用於那些有強烈戒菸動機以及獲得額外建議和支持的病人。應提供病人適當的衛教資料和諮詢以支持其戒菸。

病人應預設一個停止吸菸的日期，並在這個日期之前一週開始投藥。病人另可以選擇開始服用 CHAMPIX，然後在療程的第 8 天到第 35 天之間任選停止吸菸日期。

CHAMPIX 應在飯後口服，並以一整杯水配服。

CHAMPIX 的建議使用劑量如下表，先經過一週的劑量調整後，再改為每日兩次服用 1 mg。

第 1-3 天	每日一次 0.5 mg
第 4-7 天	每日兩次 0.5 mg
第 8 天-治療結束	每日兩次 1 mg

病人應使用 CHAMPIX 治療 12 週。

病人若未能在 12 週的初始治療期間成功戒菸或治療後又菸癮復發，一旦造成戒菸失敗的因素得以被確認並處置，應該鼓勵這些病人繼續嘗試戒菸。

病人若確定自己無法或不願意突然戒除，請考慮以 CHAMPIX 配合逐步戒菸。病人在開始使用 CHAMPIX 最初 4 週內，應配合減少相較於基準點之 50% 的抽菸量、再於接下來 4 週內額外減少 50%，接著持續減少以達 12 週時完全戒除的目標。接著繼續以 CHAMPIX 治療 12 週，使治療總時間達 24 週。請鼓勵病人在準備好時，嘗試提早戒菸[參見臨床試驗(14.5)]。

病人若無法忍受 CHAMPIX 的不良反應，可以暫時或永久調降劑量。

2.2 特殊族群

腎功能受損病人

輕度至中度腎功能受損病人無須調整劑量。

對於嚴重腎功能受損的病人(估計肌酸酐廓清率低於每分鐘 30 mL)，CHAMPIX 的建議起始劑量為每日一次 0.5 mg，病人接著可以視需要調整至最大劑量每日兩次 0.5 mg。正在進行血液透析的末期腎病(ESRD)病人若對本藥耐受度良好，可以使用最大劑量每日一次 0.5 mg [參見特殊族群之使用(8.6)、臨床藥理學(12.3)]。

年老病人及肝功能受損病人的投與

肝功能受損病人無須調整劑量。由於年老病人比較可能發生腎功能下降，因此選擇投與劑量時應特別小心，監測腎功能可能有助於投與劑量的決定 [參見特殊族群之使用(8.5)]。

兒童使用

CHAMPIX 用於兒童病人的療效尚未證實，因此 CHAMPIX 不建議用於 18 歲以下的病人。

3 劑型與劑量規格

膠囊狀雙凸錠劑：0.5 毫克(呈白色或灰白色，其中一面有內凹的「Pfizer」字樣，另一面有內凹的「CHX 0.5」字樣)與 1 毫克(呈淡藍色，其中一面有內凹的「Pfizer」字樣，另一面有內凹的「CHX 1.0」字樣)。

4 禁忌

CHAMPIX 禁用於已知曾對 CHAMPIX 產生嚴重過敏反應或皮膚反應的病人。

5 警語和注意事項

5.1 包含自殺在內的神經精神不良事件

接受 CHAMPIX 治療的病人曾通報發生嚴重的神經精神不良事件 [參見不良反應(6.2)]。上市後的通報包括情緒改變(包括憂鬱和狂躁)、精神異常、幻覺、偏執、妄想、殺人意念、侵略性、敵意、易怒、焦慮和恐慌，以及自殺意念、自殺未遂和自殺。某些戒菸病人可能發生尼古丁戒斷症狀，包含憂鬱情緒。曾有戒菸者在未使用藥物戒菸的過程中出現情緒低落的案例，但極少有自殺意念。然而，在使用 CHAMPIX 但仍持續抽菸的病人曾出現前述的部分不良事件。

神經精神不良事件曾發生於伴有或未伴隨原有精神疾病的病人；某些病人有精神疾病惡化的狀況。

有些神經精神不良事件，包括不尋常且有時候針對自己或他人的攻擊性行為，可能因為併用酒精而惡化 [參見警語和注意事項(5.3)、不良反應(6.2)]。

觀察病人是否出現神經精神不良事件。應告知病人及照護者，若病人有平時未觀察到的情緒激動、情緒低落或行為改變，或是病人出現自殺意念或自殺行為時，建議病人應停

止服用 CHAMPIX 並立即與醫療人員聯繫。健康照護提供者應評估症狀的嚴重性、病人能從治療中獲益的程度，考量的選項包括調降劑量、在嚴密監控下繼續治療、或終止治療。在許多上市後案例中，有停用 CHAMPIX 後症狀緩解的報告，但仍有某些案例症狀一直存在，因此，應持續監控並且提供支持性照護，直至症狀緩解為止。

CHAMPIX 的神經精神安全性以一項涵蓋無神經精神病史病人(非精神性群組，N=3912)與具有神經精神病史病人(精神性群組，N=4003) 的隨機分組、雙盲、活性劑及安慰劑對照研究進行評估。在非精神性群組中，CHAMPIX 並無伴隨由焦慮、憂鬱、感覺異常、敵意、易怒、侵略性、妄想、幻覺、殺人意念、狂躁、恐慌與煩躁所組成之臨床上顯著神經精神不良事件綜合性指標發生率的增加。在精神性群組中，相較於非精神性群組，各治療組的通報事件都較多，且相較於安慰劑組，各活性治療組的綜合性指標事件發生率較高：與安慰劑相比的風險差異 (RD) (95%CI) 分別為 CHAMPIX 2.7% (-0.05, 5.4)、bupropion 2.2% (-0.5, 4.9)，以及經皮尼古丁貼片 0.4% (-2.2, 3.0)。

在非精神性群組中，嚴重神經精神事件報告率為 CHAMPIX 治療組 0.1%、安慰劑治療組 0.4%。在精神性群組中，嚴重神經精神事件報告率為 CHAMPIX 治療組 0.6%，包含 0.5% 精神性入院。在安慰劑治療組，嚴重神經精神事件發生於 0.6% 的病人，其中 0.2% 需要精神性入院 [參見臨床試驗(14.10)]。

5.2 癲癇

在臨床試驗期間及上市後使用經驗中，曾有接受 CHAMPIX 治療的病人癲癇發作的報告。有些病人原本並無癲癇發作病史，而其他病人的癲癇發作病史時間久遠或控制良好。在大部份病例中，癲癇發作出現在治療第一個月內。對於有癲癇發作病史或其他可能降低癲癇發作閾值之因素的病人，開立 CHAMPIX 處方前應衡量此項潛在風險和效益。應告知病人，若治療期間癲癇發作，應停用 CHAMPIX 並立即聯絡醫療照護人員 [參見不良反應(6.2)]。

5.3 酒精交互作用

目前已有病人在使用 CHAMPIX 期間經歷酒精毒性作用增強的上市後通報案例。部份案例描述有不尋常有時甚至是攻擊性的行為，且經常伴隨對事件失憶。應告知病人在使用 CHAMPIX 期間減少飲酒量，直到確認 CHAMPIX 是否會影響其對酒精耐受度為止 [參見不良反應(6.2)]。

5.4 意外傷害

目前已有使用 CHAMPIX 病人有關交通意外、差點造成交通事故(near-miss)或其他意外傷害的上市後通報案例。在某些案例中，病人通報有嗜睡、暈眩、失去意識或注意力難以集中而造成事故，或顧慮駕駛或操作機械時可能的傷害。應建議病人在未知 CHAMPIX 對自身的可能影響時，於駕駛或操作機械或參與其他具潛在危險性活動時宜小心謹慎。

5.5 心血管事件

一項 CHAMPIX 針對心血管 (CV) 風險所進行的全面性評估顯示，患有 CV 疾病並同時接受 CHAMPIX 治療的病人可能會增加 CV 的風險；不過，這些疑慮須與戒菸的健康效益一併考量。過去在隨機對照試驗 (RCT) 和 RCT 的統合分析中，CHAMPIX 的 CV 風險曾經被評估過。在一項針對穩定型心血管疾病並同時接受 CHAMPIX 治療之病人所進行的戒菸試驗中，CV 事件整體而言並不頻繁；但非致死性心肌梗塞 (MI) 和非致死性中風之發生率高於接受安慰劑治療者。所有因 CV 造成的死亡率在接受 CHAMPIX 治療的病人中較低 [參見**臨床試驗 (14.8)**]。這些試驗被納入針對 15 項對各臨床族群所進行之 CHAMPIX 療效試驗統合分析中，該分析顯示主要不良心血管事件 (MACE) 的危險比升高為 1.95；但此發現並未達統計顯著 (95% CI: 0.79, 4.82)。在一項大型上市後神經精神病學之安全性試驗結果，曾在試驗期間及 28 週無治療延伸期內對病人進行一項經判定之 MACE 事件的分析。結果很少 MACE 事件在試驗期間發生；因此，上述發現並沒有為了解 Champix 與 CV 風險的關係有重大貢獻。指示病人在發生新的 CV 症狀或原有 CV 症狀惡化時告知醫護人員，並且在發生 MI 或中風的徵象和症狀時立即就醫 [參見**臨床試驗 (14.10)**]。

5.6 夢遊

在使用 CHAMPIX 的病人中曾有通報夢遊案例。部分案例曾提到對自己、他人或財物做出有害行為。請指示病人如果發生夢遊，應停用 CHAMPIX 並告知其醫護人員 [參見**不良反應 (6.2)**]。

5.7 血管性水腫和過敏反應

在上市後通報案例中，有接受 CHAMPIX 治療病人發生包括血管性水腫的過敏反應。臨床徵候包括臉部、口腔(舌頭、嘴唇和齒齦)、四肢末端和頸部(喉嚨和喉頭)腫脹 [參見**不良反應 (6.2)**]。有少數因呼吸困難危及生命而需要急救的血管性水腫通報案例。病人若有這些症狀，應指示病人停用 CHAMPIX 並立即尋求醫療照護。

5.8 嚴重皮膚反應

目前上市後通報案例中，曾有使用 CHAMPIX 病人發生極罕見但嚴重之皮膚反應，包括 Stevens- Johnson 症候群和多型性紅斑 [參見**不良反應 (6.2)**]。由於這些皮膚反應會危及生命，請指示病人在初次皮膚起疹伴隨黏膜損傷或任何其他過敏徵象出現時，應立即停用 CHAMPIX，並聯絡病人醫療照護人員。

5.9 噁心

噁心是使用 CHAMPIX 治療時最常見於報告的不良反應。噁心症狀一般描述為輕度或中度，而且通常為暫時性，不過對某些病人，噁心症狀會持續幾個月之久。噁心的發生率與劑量有關，初始劑量調整(initial dose-titration)有利於減少噁心的發生率。在初始劑量調整後使用每日兩次 1 mg 之最高建議劑量的病人中，噁心的發生率為 30%，在以相同給藥方式使用安慰劑的病人中則為 10%。在初始劑量調整後使用 CHAMPIX 每日兩次 0.5 mg

的病人中，噁心的發生率為16%，在使用安慰劑的病人中則為11%。在治療為期12週的研究中接受CHAMPIX每日兩次1 mg治療的病人約有3%因為噁心而中途退出試驗。對於無法忍受噁心的病人，應考慮調降劑量。

6 不良反應

下列嚴重不良反應皆為上市後使用經驗中所通報的不良反應，並且在本仿單的其它段落中有更為詳盡的說明：

- 神經精神不良事件，包括自殺 [參見警語和注意事項 (5.1)]
- 癲癇 [參見警語和注意事項 (5.2)]
- 酒精交互作用 [參見警語和注意事項 (5.3)]
- 意外傷害 [參見警語和注意事項 (5.4)]
- 心血管事件 [參見警語和注意事項 (5.5)]
- 夢遊 [參見警語和注意事項 (5.6)]
- 血管性水腫和過敏反應 [參見警語和注意事項 (5.7)]
- 嚴重皮膚反應 [參見警語和注意事項 (5.8)]

在上市前安慰劑對照研究中，與CHAMPIX相關的最常見不良事件(發生率>5%，且為安慰劑治療組發生率的至少兩倍)有噁心、異夢(逼真、不尋常或怪異的夢境)、便秘、脹氣和嘔吐。

在治療三個月的研究中，給予 CHAMPIX 每日兩次 1 mg 的病人因不良事件而中途退出試驗的比例約為 12%，安慰劑組則為 10%。其中最常導致接受 CHAMPIX 治療的病人中途退出試驗且停藥率高於安慰劑組的不良事件及其發生率如下：噁心(3%，安慰劑組為 0.5%)、失眠(1.2%，安慰劑組為 1.1%)和異夢(0.3%，安慰劑組為 0.2%)。

不管有無輔助治療，戒菸都可能引發尼古丁戒斷症狀，並曾伴隨出現既有精神疾病惡化的現象。

6.1 臨床試驗的經驗

由於臨床試驗的進行條件差異極大，在一種藥物之臨床研究中所觀察到的不良反應發生率，不可直接和另一種藥物之臨床試驗中的發生率進行比較，且可能無法反映臨床實務中所見的發生率。

在CHAMPIX上市前，超過4500名受試者使用CHAMPIX，其中超過450名接受治療為期至少24週，大約有100名接受治療長達一年。大部份研究的參與者接受治療的時間不超過12週。

與CHAMPIX治療相關的最常見不良事件是噁心，在使用建議劑量治療之病人中的發生率約為30%，在以相同給藥方式使用安慰劑的病人中則為10% [參見警語和注意事項 (5.9)]。

表1 所列為第一週採用調整劑量後繼續12週固定劑量上市前研究(研究2【僅限調整劑量組】、4和5) 中CHAMPIX組和安慰劑組的不良事件。不良事件是使用法規行動用醫學辭典(the Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA, 7.1版)來分類。

MedDRA高階分組用詞(High Level Group Terms, HLGT)在CHAMPIX投與每日兩次1 mg 劑量組病人的發生率 $\geq 5\%$, 且發生率較安慰劑組頻繁者會列於此表, 而其下所列的選用詞(Preferred Terms, PT)則為CHAMPIX組病人的發生率則須 $\geq 1\%$ (且較安慰劑組至少高0.5%)者。密切相關的選用詞如“失眠”、“入睡困難(initial insomnia)”、“易醒(middle insomnia)”、“早醒(early morning insomnia)”歸類為同組, 但是各個病人通報兩個或更多同組的不良事件時只視為發生一次。

表1: 固定劑量安慰劑控制性研究中因治療引起的常見不良事件發生率(%)(CHAMPIX 每日兩次 1 mg 組的發生率 $\geq 5\%$ 且較安慰劑組高的 HLGTs, 以及 CHAMPIX 每日兩次 1 mg 組的發生率 $\geq 1\%$ 且較安慰劑組至少高 0.5%的病人)

系統器官分類 高階分組用詞 選用詞	CHAMPIX 0.5 mg 每日兩次 N=129	CHAMPIX 1 mg 每日兩次 N=821	安慰劑 N=805
胃腸道			
胃腸道徵兆及症狀			
噁心	16	30	10
腹痛*	5	7	5
脹氣	9	6	3
消化不良	5	5	3
嘔吐	1	5	2
胃腸道蠕動/排便狀況			
便秘	5	8	3
胃食道逆流症	1	1	0
唾液腺狀況			
口乾	4	6	4
精神性病變			
睡眠障礙			
失眠**	19	18	13
異夢	9	13	5
睡眠障礙	2	5	3
夢魘	2	1	0
神經系統			
頭痛			
頭痛	19	15	13
神經性病變 NEC			

味覺障礙	8	5	4
嗜眠	3	3	2
倦怠	2	1	0
一般性病變			
一般性病變 NEC			
疲勞/不適/衰弱	4	7	6
呼吸/胸腔/縱隔			
呼吸系統病變 NEC			
鼻漏	0	1	0
呼吸困難	2	1	1
上呼吸道病變	7	5	4
皮膚/皮下組織			
表皮和皮膚狀況			
發疹	1	3	2
搔癢	0	1	1
代謝及營養			
食慾/一般性營養病變			
食慾增加	4	3	2
食慾降低/厭食	1	2	1

* 包括選用詞腹部不適（腹痛、上腹痛、下腹痛、腹部不適、腹部觸痛、腹脹）及胃部不適

** 包括選用詞失眠/入睡困難/易醒/早醒

較長期臨床上市前試驗不良事件的整體型式及發生頻率和表 1 所列非常相似，不過有幾個最常見的不良事件在長期使用之病人中的通報率較高(例如在一年研究中接受 CHAMPIX 每日兩次 1 mg 治療的病人約有 40%有噁心的不良事件通報，安慰劑治療組有 8%)。

下面所列為所有上市前臨床試驗期間，以及依據 18 項上市前、後安慰劑對照試驗的合併資料更新(包括將近 5000 名用 varenicline 治療的病人)病人接受 CHAMPIX 治療所通報的因治療引起之不良事件。不良事件使用 MedDRA 16.0 版分類。這些不良事件不包括那些已經列於前面不良事件表中或仿單其他部分提及的事件、與藥物治療相關性極微的事件、那些過於一般性而無太大意義的事件，以及那些僅有一個個案通報且缺乏急性威脅生命之實質可能性的事件。

血液及淋巴系統病變— 不常見：貧血、淋巴腺病變；罕見：白血球增多、脾腫大、血小板減少。

心臟病變— 不常見：心絞痛、心肌梗塞、心悸、心搏過速；罕見：急性冠狀動脈症候群、心律不整、心房纖維顫動、心搏徐緩、心臟撲動、肺心症、冠狀動脈疾病、心室性期外收縮。

耳及迷路病變— 不常見：耳鳴、眩暈；罕見：耳聾、梅尼爾氏症(Meniere's disease)。

內分泌病變— 不常見：甲狀腺病變。

眼睛病變— 不常見：結膜炎、眼睛刺激、眼睛痛、視力模糊、視覺損傷；罕見：暫時性目盲、囊下白內障(Cataract subcapsular)、乾眼、夜盲症、眼睛血管病變、畏光、飛蚊症(Vitreous floaters)。

胃腸道病變— 常見：腹瀉、牙痛；不常見：吞嚥困難、噯氣、胃炎、胃腸道出血、口腔潰瘍；罕見：小腸結腸炎、食道炎、胃潰瘍、小腸阻塞、急性胰臟炎。

一般性病變— 常見：胸痛；不常見：胸部不適、發寒、水腫、類流行感冒疾病、發熱。

肝膽病變— 罕見：膽囊病變。

實驗室檢查— 常見：肝功能檢查異常、體重增加；不常見：心電圖異常；罕見：肌肉酵素增加、尿液分析異常。

代謝及營養性病變— 不常見：糖尿病、低血糖、低血鉀；罕見：高血脂、低血鉀。

肌肉骨骼及結締組織病變— 常見：關節痛、背痛、肌肉痛；不常見：關節炎、肌肉痙攣、肌肉骨骼疼痛；罕見：肌炎、骨質疏鬆症。

神經系統病變— 常見：注意力障礙、頭暈；不常見：健忘、抽搐、偏頭痛、嗅覺異常、昏厥、顫抖；罕見：平衡障礙、腦血管意外、構音障礙、精神損害、多發性硬化症、第七對腦神經麻痺、眼球震顫、精神運動過度、精神運動技能障礙、足部躁動症候群、感覺障礙、暫時性腦缺血、視野缺損。

精神性病變— 不常見：解離、性慾減退、心情不穩、思考異常；罕見：思想遲緩、方位迷失、欣快情緒。

腎臟及泌尿道病變— 不常見：夜尿、頻尿、尿液異常；罕見：腎結石、多尿、急性腎衰竭、尿道症候群、尿液滯留。

生殖系統及乳房病變— 常見：月經異常；不常見：勃起功能障礙；罕見：性功能障礙。

呼吸、胸腔及縱隔病變— 常見：呼吸病變；不常見：氣喘、鼻出血、過敏性鼻炎、上呼吸道發炎；罕見：胸膜炎、肺栓塞。

皮膚及皮下組織病變— 不常見：痤瘡、皮膚乾燥、濕疹、紅斑、多汗症、蕁麻疹；罕見：光敏感反應、牛皮癬。

血管病變— 不常見：熱潮紅；罕見：血栓。

也曾進行的上市後試驗包括 (1)針對慢性阻塞性肺病(COPD)病人所進行的試驗、(2)針對身體大致健康之病人(和在上市前研究中的病人類似)所進行的試驗中研究過使用CHAMPIX的結果，最後這項試驗並允許病人在治療的第8天與第35天之間任選一個戒菸日期(「任選戒菸日期指示試驗」)、(3) 針對先前以CHAMPIX治療未成功戒菸，或是曾治療成功後復抽病人所進行的試驗(「再度治療研究」)、(4) 針對穩定型心血管疾病病人所進行的試驗、(5)針對穩定型思覺失調症或情感型思覺失調症病人所進行的試驗、(6) 針對重度鬱症病人所進行的試驗(7) 針對有或沒有精神疾病史的病人進行之上市後神經精神安全性結果試驗、(8) 用上市後神經精神學之安全性試驗結果的無治療延伸期以評估CV的安全性、(9) 針對無法或不願意突然戒菸且獲指示逐步戒菸病人的試驗(「逐步戒菸試驗」)。

在針對COPD病人所進行之試驗(1)於任選戒菸日期指示試驗中(2)及逐步戒菸試驗中的不良事件(9)，都和上市前研究中所觀察到的不良反應類似。再度治療研究中(3)，常見不良事件與先前通報相似。但除此之外，以varenicline 治療的病人，也很常通報腹瀉(6%，與安慰劑治療病人的4%)、憂鬱情感疾患及障礙(6%與1%)，以及其他情感性疾患及障礙(5%與2%)。

在針對穩定型心血管疾病病人進行的試驗中(4)，如表1和下方表2所示，所通報的心血管事件種類數與數量均比上市前試驗多。

表2：在針對穩定型心血管疾病病人中所進行之試驗中，該心血管死亡率及在任一治療組內發生率>1%的非致死性心血管事件發生率(%)

	CHAMPIX 1 mg BID N=353	安慰劑 N=350
在任一治療組內發生率≥1%的不良事件		
<i>治療後最多30天內</i>		
心絞痛	3.7	2.0
胸痛	2.5	2.3
周邊水腫	2.0	1.1
高血壓	1.4	2.6
心悸	0.6	1.1
判定因心血管死亡之比率（直到52週）	0.3	0.6
在任一治療組內發生率≥1%的非致死性嚴重心血管事件		
<i>治療後最多30天內</i>		
非致死性心肌梗塞	1.1	0.3
因心絞痛而住院	0.6	1.1
<i>治療後超過30天後，直到52週</i>		
需要接受冠狀動脈再暢通手術*	2.0	0.6
因心絞痛而住院	1.7	1.1
有新的周邊血管疾病（PVD）診斷，或因PVD手術而住院	1.4	0.6

*有些手術是非致死性心肌梗塞和心絞痛住院相關處置的一部分

在針對穩定型思覺失調症或分裂情感性疾患病人進行的試驗中(5)，128名服用抗精神病藥物的吸菸者，以2：1的比例被隨機分配至varenicline（每天2次，每次1 mg）或安慰劑

治療共12週，且該12週不追蹤用藥。在此試驗中，治療期間最常見的不良事件已列於下方表3。

表3：在針對穩定型思覺失調症或分裂情感性疾患病人進行的試驗中，治療期間常見的不良事件發生率 (%)

	CHAMPIX 1 mg BID N=84	安慰劑 N=43
在varenicline組內發生率≥10%的不良事件		
噁心	24	14
頭痛	11	19
嘔吐	11	9
發生率為≥5%且高於安慰劑組的精神不良事件		
失眠	10	5

在針對重鬱症病人進行的試驗中(6)，治療期間最常被通報的不良事件已列於下方表4。此外，在此試驗中接受varenicline治療的病人比起接受安慰劑的治療者，更可能被通報的事件其中一項與敵意和暴力有關（比例分別為3%與1%）。

表4：在針對重鬱症病人進行的試驗中，常見的治療期間發生之不良事件 (%)

	CHAMPIX 1 mg BID N=256	安慰劑 N=269
在任一治療組內發生率≥10%的不良事件		
噁心	27	10
頭痛	17	11
夢境異常	11	8
失眠	11	5
易怒	11	8
在任一治療組內發生率≥2%且未列於上方的精神不良事件		
憂鬱情緒疾患和異常	11	9
焦慮	7	9
躁動	7	4
緊繃	4	3

敵意	2	0.4
坐立不安	2	2

在針對無或有精神疾患病史病人進行的試驗中(7)，常見的不良事件發生率在接受 varenicline 治療的受試者中與上市前試驗結果相近。此試驗治療期間最常通報的不良事件已列於下方表5。

表5：在針對無或有精神疾患病史的病人進行的試驗中，治療期間發生之常見不良事件 (%)

	CHAMPIX 1 mg BID	安慰劑
在varenicline組內發生率≥10%的不良事件		
整個試驗族群，N	1982	1979
噁心	25	7
頭痛	12	10
在任一治療組內發生率≥2%的精神不良事件		
非精神群組，N	975	982
夢境異常	8	4
躁動	3	3
焦慮	5	6
憂鬱情緒	3	3
失眠	10	7
易怒	3	4
睡眠疾患	3	2
精神群組，N	1007	997
夢境異常	12	5
躁動	5	4
焦慮	8	6
憂鬱情緒	5	5
憂鬱	5	5
失眠	9	7
易怒	5	7
神經緊張	2	3
睡眠疾患	3	2

在上市後神經精神病學安全性的無治療延伸期中以評估CV安全性的結果(8)，在接受varenicline治療的受試者中最常見且在最後一劑治療後最多30天內發生的不良事件，該發生率與上市前試驗中所見相似。

6.2 上市後使用經驗

在 CHAMPIX 核准上市後使用經驗中，曾有下列不良事件通報案例。由於這些事件屬自願性通報，無法確知族群大小，因此不太可能估算出可靠的發生率或確立與藥物使用的因果關係。

目前已有使用CHAMPIX戒菸病人產生憂鬱、狂躁、精神異常、幻覺、偏執、妄想、殺人意念、易怒、敵意、焦慮和恐慌，以及自殺意念、自殺未遂和自殺的上市後通報案例 [參見警語和注意事項(5.1)]。

目前已有接受CHAMPIX治療的病人新發生癲癇或癲癇發作惡化的上市後通報案例 [參見警語和注意事項(5.2)]。

目前已有病人在使用CHAMPIX期間經歷酒精毒性作用增強的上市後通報案例。部份通報的神經精神事件，包括不尋常甚至是攻擊性的行為 [參見警語和注意事項(5.1)及(5.3)]。

目前已有過敏性反應的通報案例，包括血管性水腫 [參見警語和注意事項(5.7)]。

目前也有使用 CHAMPIX 發生嚴重皮膚反應的通報案例，包括 Stevens Johnson 症狀群和多型性紅斑 [參見警語和注意事項(5.8)]。

在使用 CHAMPIX 的病人中曾有發生心肌梗塞(MI)及腦血管意外(CVA，包括缺血性中風和出血性中風)的報告。在大部份的通報病例中，病人都是原先即患有心血管疾病且(或)併有其它的危險因子。雖然抽菸是發生 MI 與 CVA 的危險因子之一，但基於使用藥物與發生事件之間存有暫時性的關聯，因此不能排除 varenicline 在其中有促進作用的可能性 [參見警語和注意事項(5.5)]。

曾有開始使用 CHAMPIX 後的病人發生高血糖的通報案例。

過去在接受 CHAMPIX 治療的病人中，曾有夢遊的通報案例，而且有些案例導致病人對自己、他人或財物造成傷害 [參見警語和注意事項(5.6)]。

7 藥物交互作用

根據 varenicline 的特性和現有的臨床經驗，CHAMPIX 並無臨床上有意義的藥動學藥物交互作用 [參見臨床藥理學(12.3)]。

7.1 與其他戒菸藥物併用

CHAMPIX併用其他戒菸療法的安全性及有效性尚未研究。

Bupropion：Varenicline(每日兩次，每次1 mg)不會改變46名吸菸者投與bupropion(每日兩次，每次150 mg)到達穩定狀態時的藥動學性質。併用bupropion和varenicline的安全性尚未建立。

尼古丁替代療法(NRT)：雖然合併使用varenicline(每日兩次，每次1 mg)和尼古丁經皮貼片(每日21 mg)長達連續12天並未影響尼古丁的藥動學性質，噁心、頭痛、嘔吐、頭暈、消化不良和疲勞的發生率在兩者併用時比單獨使用NRT還高。在這項試驗中，併用varenicline和NRT的22名受試者中有8名(36%)因不良事件而中途退出試驗，相較安慰劑組17名受試者中則有1名(6%)中途退出試驗。

7.2 戒菸對其他藥物的影響

不管有無接受 CHAMPIX 治療，戒菸所導致的生理變化可能改變有些藥物的藥動學或藥效學性質，而可能需要調整劑量(例如：theophylline、warfarin 和 insulin)。

8 特殊族群之使用

8.1 懷孕

風險摘要

懷孕期間受到varenicline暴露後，現有資料並未顯示重大出生缺陷的發生風險高於抽菸婦女[參見資料]。

懷孕期間抽菸會對母體、胎兒與新生兒帶來風險 [參見臨床考量]。在動物研究中varenicline並未引起重大畸形，不過在曝藥量相當於人類最高建議劑量(Maximum Recommended Human Daily, MRHD)所達到之曝藥量的50倍下，於器官生成期間，對兔子投藥後曾導致胎兒體重減輕。此外，從器官生成時期至泌乳期間，對懷孕大鼠投予varenicline，在母體曝藥量相當於MRHD所達到之人體曝藥量的36倍下，曾對子代造成發育毒性 [參見資料]。

在懷孕期間抽菸的女性，其嬰兒發生口裂的背景風險估計值會比未抽菸的孕婦高出約30%。在適應症所指族群中，其他重大先天缺陷和流產的背景風險仍不明。於美國一般大眾之中，在臨床上確診的懷孕案例中，重大先天缺陷和流產的背景風險估計值分別為2-4%和15-20%。

臨床考量

疾病相關母體和/或胚胎/胎兒風險

懷孕期間抽菸會使口面裂、胎膜早破、前置胎盤、胎盤早剝、子宮外孕、胎兒生長受限和出生體重過輕、死胎、早產和妊娠長度縮短、新生兒死亡、嬰兒猝死症候群，以及嬰兒肺功能下降的風險上升。目前並不清楚以CHAMPIX在懷孕期間戒菸是否可降低上述風險。

資料

人體資料

一項使用丹麥和瑞典全國登錄資料庫進行的族群觀察性群組試驗，在曾接受varenicline暴露的女性（N=335，包含317名在第一孕期接受暴露的女性）與在懷孕期間抽菸的女性（N=78,412）和未抽菸的懷孕女性（N=806,438）之間，比較懷孕和生產結果。主要結果指標（重大畸形的盛行率）在包含抽菸和不抽菸的所有組別中都相似。不良孕產期結果的盛行率在有varenicline暴露的群組中未高於抽菸女性的群組，且在三個群組之間稍有不同。主要和次要結果指標的盛行率已列於表6。

表6：對於三個生產群組而言，主要和次要結果指標摘要

結果指標	Varenicline群組 (n=335)	抽菸群組 (n=78,412)	未抽菸群組 (n=806,438)
重大先天性畸形*	12/334 (3.6%)	3,382/78,028 (4.3%)	33,950/804,020 (4.2%)
死胎	1 (0.3%)	384 (0.5%)	2,418 (0.3%)
胎兒小於妊娠年齡	42 (12.5%)	13,433 (17.1%)	73,135 (9.1%)
早產	25 (7.5%)	6,173 (7.9%)	46,732 (5.8%)
早期破水	12 (3.6%)	4,246 (5.4%)	30,641 (3.8%)
嬰兒猝死症**	0/307 (0.0%)	51/71,720 (0.1%)	58/755,939 (<0.1%)

*僅包含群組中的活產案例。在第一孕期曾接受varenicline暴露之懷孕案例中的盛行率（11/317 [3.5%]）。

**丹麥的死亡資料有延遲，故群組人數較少。

試驗的限制包含無法偵測到非活產懷孕案例中發生的畸形，而且可能對結果和varenicline暴露或抽菸造成分類錯誤。

其他對曾接受varenicline暴露之懷孕女性進行的小型流行病學試驗，並未發現與重大畸形之間的相關性，故與丹麥和瑞典觀察性群組試驗的結果一致。這些試驗的方法限制包括樣本數小及欠缺合適的對照組。

整體而言，現有試驗無法明確建立或排除varenicline在懷孕期間的任何相關風險。

動物資料

懷孕大鼠和兔子曾在器官生成期間，分別投予每日口服劑量最高至15和30毫克/公斤的varenicline succinate。雖然在兩種物種中均未發生胎兒構造異常，但是兔子在最高劑量下(依AUC換算，曝藥量為1毫克每日兩次之MRHD在人體產生之曝藥量的50倍)，曾發生母體毒性(特徵為體重增加量減少)和胎兒體重減輕的現象。依AUC換算，當曝藥量為MRHD在人體產生之曝藥量的24倍時，兔子並未發生胎兒體重減輕的現象。

在一項出生前與出生後發育研究中，曾對懷孕大鼠於器官生成期直到授乳期間，投予每日口服劑量最高達15毫克/公斤的varenicline succinate。在每日15毫克/公斤的劑量下(依AUC換算，為MRHD所達到之人體曝藥量的36倍)，曾觀察到母體毒性(特徵為體重增加量減少)。不過，在每日15毫克/公斤的最高母體劑量下，子代有生育力降低和聽覺驚嚇反應升高的現象。

8.2 授乳

風險摘要

針對varenicline是否存在於人乳中、對哺乳嬰兒產生的影響，或對乳汁生成的影響，目前並無相關資料。在動物研究中，varenicline存在於授乳大鼠的乳汁中 [參見資料]。然而，由於泌乳的生理特性隨物種不同而有差異，因此動物資料無法可靠地用於預測人乳中的藥物濃度。由於缺乏授乳期間的臨床資料，因此無法明確判定CHAMPIX對哺乳中嬰兒所產生的風險；不過，仍應同時考量哺乳在發育和健康方面的益處、母體對於CHAMPIX的臨床需求，以及CHAMPIX或母親的潛在狀況對哺乳中兒童可能造成的任何不良反應。

臨床考量

由於針對varenicline是否存在於人乳中以及對哺乳中嬰兒產生的影響，目前仍無相關資料，因此授乳中的女性應監測其嬰兒是否發生癲癇和過度嘔吐，這是在使用的成年人中曾發生過的不良反應，也可能發生在哺乳中的嬰兒。

資料

在一項出生前和出生後發育研究中，曾對懷孕大鼠於妊娠期一直到授乳期間投予每日口服劑量最高達15毫克/公斤的varenicline succinate，哺乳中幼鼠的平均血清varenicline濃度為母體血清濃度的5-22%。

8.4 兒童使用

CHAMPIX不建議用於18歲以下的兒童病人，因為在此族群的療效尚未證實。

年齡 12 到 17 歲(含)兒童病人的 varenicline 單一劑量與多劑量藥物動力學已被研究，顯示血中濃度在每日給予 0.5 mg 到 2 mg 的劑量之間大致呈比例關係。以 AUC (0-24)來評估穩定狀態下的全身性曝藥量，顯示曝藥量在體重>55 公斤的青少年病人和成年病人族群相近。當給予每日兩次 (BID) 0.5 mg 的劑量時，平均而言，體重≤55 公斤青少年病人在穩定狀態下的 varenicline 每日曝藥量高於成年病人族群(約 40%)。

Varenicline 的療效及安全性在一項隨機分配、雙盲、安慰劑對照試驗進行評估，該試驗病人年齡為 12 到 19 歲，總計 312 名病人，在招募前 30 天每日平均至少抽 5 根香菸，Fagerstrom 尼古丁依賴量表 (Fagerstrom Test for Nicotine Dependence) 分數至少為 4，且過去至少有一次戒菸嘗試失敗。病人以年齡 (12 到 16 歲, n=216 及 17 到 19 歲, n=96) 及體重 (≤55 公斤及>55 公斤) 進行分層。隨機分配病人至 varenicline 二個劑量組其中一組 (依據體重調整以提供療效範圍 [依成人試驗] 內的血漿濃度) 及安慰劑組。病人接受治療持續 12 週，接著 40 週非治療期，並且整個試驗期間進行適合年齡的諮詢。試

驗結果顯示，第 9 到 12 週，12 到 19 歲受試者以任何試驗劑量的 varenicline 治療，相較於安慰劑之受試者，持續戒菸比例並未改善。本試驗的 varenicline 安全性與成人試驗觀察到的一致。

8.5 老年人使用

一項合併單劑量和多劑量藥動學研究顯示，16 名健康老年男性及女性吸菸者(年齡 65-75 歲)給予 varenicline 每日一次或兩次 1 mg 連續七天後的藥動學和較年輕受試者的相似。這些年老受試者和較年輕受試者所觀察到的安全性或有效性並無整體性差異，其他報告的臨床經驗也未在老年人和較年輕病人之間的反應發現顯著差異，但是仍不能排除有些老年人對本藥敏感性較高的可能性。

Varenicline 已知主要經由腎臟排泄，因此 CHAMPIX 在腎功能受損病人引起毒性反應的危險性可能較大。由於年老病人比較可能發生腎功能下降，因此選擇投與劑量時應特別小心，監測腎功能可能有助於投與劑量的決定 [參見劑量與用法(2.2)]。

建議老年病人無需調整劑量。

8.6 腎功能不全

Varenicline 主要是經由腎絲球過濾作用及腎小管主動分泌作用排出體外。對輕至中度腎功能受損的病人，毋須降低劑量。對重度腎功能受損(估計肌酸酐廓清率<30 mL/min)的病人，以及正在進行血液透析治療的末期腎病病人，則必須調整劑量 [參見劑量與用法(2.2)、臨床藥理學(12.3)]。

9 藥物濫用及依賴性

9.1 管制物質

Varenicline 不屬於管制物質。

9.3 依賴性

人類

CHAMPIX 的臨床試驗顯示，在 1000 名病人中不到一名有欣快感的通報案例。CHAMPIX 在較高劑量時(高於 2mg)有較多胃腸道障礙的不良事件通報，如噁心和嘔吐。臨床試驗中並無使用劑量漸增(dose-escalation)以維持治療效果的證據，顯示不會產生耐藥性。突然停用 CHAMPIX 可能導致最多不超過 3%的病人出現易怒和睡眠障礙增加的現象，此結果顯示 varenicline 對一些病人可能造成輕度的生理依賴性，但與成癮性無關。

在一項人類實驗室濫用傾向研究中，吸菸者口服 varenicline 單劑量 1 mg 並未產生任何顯著的正面或負面的主觀性反應。非吸菸者口服 1 mg 的 varenicline 會造成一些正面主觀性作用的增加，但是也同時會有負面不良作用的增加，尤其是噁心。口服單劑量 3 mg 的 varenicline 在吸菸者和非吸菸者都會引起不愉快的主觀性反應。

動物

啮齒動物的研究顯示，varenicline 會產生與尼古丁類似的行為性反應。對於經過訓練而能區分尼古丁和食鹽水的大鼠，varenicline 會造成對尼古丁信號的完全類化(full generalization to nicotine cue)。在自行使用(self-administration)的研究中，varenicline 取代尼古丁的程度是依任務的需求而定。對於經過訓練而能在簡單情況下自己使用尼古丁的大鼠，會繼續自行使用 varenicline 的程度和尼古丁相當，但是若在要求較高的任務時，大鼠自行使用 varenicline 的程度則低於尼古丁。預作 varenicline 治療(pretreatment)也會降低尼古丁的自行使用。

10 使用過量

若發生用藥過量情況，應視實際需要使用標準的支持方法。

Varenicline 曾經顯示可以在末期腎病病人體內經由透析而排除 [參見臨床藥理學(12.3)]，但目前尚無用藥過量後使用透析的經驗。

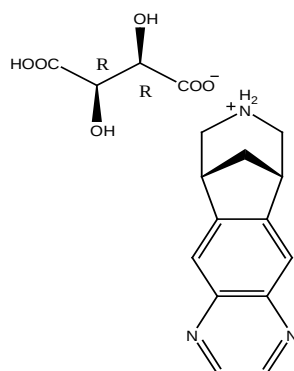
11 產品概述

CHAMPIX 膜衣錠含有 varenicline(酒石酸鹽【tartrate salt】形式)，此成分為 $\alpha_4\beta_2$ 尼古丁乙醯膽鹼受體亞型($\alpha_4\beta_2$ nicotinic acetylcholine receptor subtypes)的選擇性部份尼古丁致效劑(partial nicotinic agonist)。

Varenicline 的酒石酸鹽為白色或灰白色到淺黃色粉末固體，其化學名為：

7,8,9,10-tetrahydro-6,10-methano-6H-pyrazino[2,3-h][3]benzazepine,

(2R,3R)-2,3-dihydroxybutanedioate (1:1)，易溶於水。Varenicline 酒石酸鹽的分子量 361.35，分子式為 $C_{13}H_{13}N_3 \cdot C_4H_6O_6$ 。其化學結構式如下：



CHAMPIX 製劑是供口服投與的膜衣錠，有兩種含量：一種是 0.5 毫克的膠囊狀雙凸膜衣錠，呈白色或灰白色，其中一面有內凹的「Pfizer」字樣，另一面有內凹的「CHX 0.5」字樣；另一種是 1 毫克的膠囊狀雙凸膜衣錠，呈淡藍色，其中一面有內凹的「Pfizer」字樣，另一面有內凹的「CHX 1.0」字樣。每一錠 0.5 毫克的 CHAMPIX 膜衣錠含有 0.85 毫克的 varenicline 酒石酸鹽，相當於 0.5 毫克的 varenicline 游離基(free base)；每一錠 1 毫克的 CHAMPIX 膜衣錠含有 1.71 毫克的 varenicline 酒石酸鹽，相當於 1 毫克的 varenicline 游離基(free base)。藥錠中還包含下列的非活性成分：微晶纖維素(microcrystalline cellulose)、無水磷酸氫鈣(anhydrous dibasic calcium phosphate)、交聯羧

甲基纖維素鈉(croscarmellose sodium)、膠態二氧化矽(colloidal silicon dioxide)、硬脂酸鎂(magnesium stearate)、歐巴代®白色膜衣配料(Opadry® White, 0.5 毫克膠囊所含)、歐巴代®藍色膜衣配料(Opadry® Blue, 1 毫克膠囊所含)和歐巴代®透明膜衣配料(Opadry® Clear)。

12 臨床藥理學

12.1 作用機轉

Varenicline 以高度親和力及選擇性與 $\alpha_4\beta_2$ 神經元尼古丁乙醯膽鹼受體($\alpha_4\beta_2$ neuronal nicotinic acetylcholine receptors)結合。CHAMPIX 在戒菸的療效被認為是來自 varenicline 對尼古丁受體 $\alpha_4\beta_2$ 亞型的活性，其與受體的結合會產生致效劑活性，同時也可避免尼古丁和這些受體結合。

體外電生理研究及活體內神經化學研究顯示，varenicline 會與 $\alpha_4\beta_2$ 神經元尼古丁乙醯膽鹼受體結合，並刺激受體所媒介的活性，但是其作用程度顯著低於尼古丁。Varenicline 會抑制尼古丁活化 $\alpha_4\beta_2$ 受體的能力，進而刺激中樞神經中邊緣多巴胺系統(mesolimbic dopamine system)，一般認為這系統是導致吸菸時會體驗到增強(reinforcement)及酬賞(reward)感覺的神經元機轉。Varenicline 具高度選擇性，與 $\alpha_4\beta_2$ 受體結合的強度較與其他常見尼古丁受體($\alpha_4\beta_3$: >500 倍; α_7 : >3,500 倍; $\alpha_1\beta\gamma\delta$: >20,000 倍)或非尼古丁受體及載體(transporters: >2,000 倍)結合的強度還高。Varenicline 也會以中度親和力與 5-HT₃ 受體結合(K_i =350 nM)。

12.3 藥物動力學特性

吸收

Varenicline 的最高血漿濃度通常出現在口服投與後的 3-4 小時內。Varenicline 口服投與多次劑量後，血漿濃度會在 4 天內到達穩定狀態。Varenicline 在建議劑量範圍內投與單劑量或多劑量後呈現線性藥動學性質。在一項質量平衡研究中，varenicline 口服投與後幾乎完全吸收，且全身可用率為~90%。

食物的影響

Varenicline 的口服生體可用率不受食物或當天投藥時間所影響。

分佈

Varenicline 的血漿蛋白質結合率低($\leq 20\%$)，且與年齡和腎功能均無關。

排除

Varenicline 的排除半衰期約為 24 小時。

代謝

Varenicline 的代謝程度極微，約 92%以未經代謝的藥物原型排泄至尿液中。

排泄

Varenicline 的腎臟排除主要經由腎絲球過濾作用，以及有機陽離子載體 OCT2 所媒介的主動腎小管分泌作用。

特殊族群

特殊族群藥動學研究和族群藥動學分析的結果顯示，varenicline 的藥動學性質並不會因年齡、種族、性別、吸菸狀況或併用藥物而有臨床上顯著的差異。

年齡：老年病人

一項合併單劑量 and 多劑量投與的藥動學研究顯示，16 名健康之老年男性及女性吸菸者(年齡 65-75 歲)服用 1 mg varenicline 每日一次或兩次連續 7 天後，其藥動學性質與較年輕受試者的結果相似。

年齡：兒童病人

CHAMPIX 不建議用於 18 歲以下的兒童病人，因為在此族群的療效尚未證實 [參見**特殊族群之使用(8.4)**]。

腎功能受損

Varenicline 在輕度腎功能受損病人(估計肌酸酐廓清率 >50 mL/min，且 ≤ 80 mL/min)的藥動學特性並無改變。Varenicline 暴露量在中度腎功能受損病人(估計肌酸酐廓清率 ≥ 30 mL/min，且 ≤ 50 mL/min)較腎功能正常者(估計肌酸酐廓清率 >80 mL/min)增加 1.5 倍，而在重度腎功能受損病人(估計肌酸酐廓清率 <30 mL/min)的 varenicline 暴露量則增加 2.1 倍。正在接受每週三天進行一次長達 3 小時血液透析治療的末期腎病(ERSD)病人，其 varenicline 暴露量於每日投與一次 0.5 mg 劑量為期 12 天後增加約 2.7 倍。此情況下所得 varenicline 的血漿 C_{max} 和 AUC 與健康受試者接受每日兩次 1 mg 劑量後所得值相似 [參見**劑量與用法(2.2)**、**特殊族群之使用(8.6)**]。此外，末期腎病病人可以經由血液透析有效移除 varenicline [參見**使用過量(10)**]。

肝功能不全

由於沒有明顯的肝臟代謝現象，varenicline 在肝功能受損病人的藥動學性質應該不受影響。

藥物-藥物交互作用

體外研究顯示，varenicline 不會抑制下列的細胞色素 P450 酵素($IC_{50} > 6,400$ ng/mL)：1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及 3A4/5。此外，使用人類肝細胞的體外試驗發現，varenicline 不會誘導細胞色素 P450 酵素 1A2 和 3A4 的活性。

體外研究顯示，varenicline 在治療濃度範圍內不會抑制人類腎轉運蛋白質，因此經由腎臟分泌作用而清除的藥物(例如下列的 metformin)不大可能受 varenicline 影響。

體外研究顯示，varenicline 的主動腎臟分泌是經由人類有機陽離子載體(organic cation transporter) OCT2 來進行。不過併用 OCT2 抑制劑(例如下列的 cimetidine)時可能不需要調整 CHAMPIX 的劑量，因為如此所導致之 varenicline 全身性暴露量的增加，並不預期會具有臨床意義。此外，由於 varenicline 的代謝不到其廓清率的 10%，一些已知會影響細胞色素 P450 酵素系統的藥物不可能會改變 CHAMPIX 的藥動學性質 [參見**臨床藥理學(12.3)**]，因此併用這些藥物時 CHAMPIX 的劑量應無須調整。

Varenicline 曾執行與 digoxin、warfarin、尼古丁穿皮貼片、bupropion、cimetidine 及 metformin 併用的藥物交互作用研究，結果並未發現任何臨床上有意義的藥動學藥物交互作用。

Metformin

當 30 名吸菸者併用 varenicline (1 mg 每日兩次)時並不影響 OCT2 受質 metformin (500 mg 每日兩次)的穩定狀態下藥動學性質，而 metformin 對 varenicline 的穩定狀態下藥動學性質也沒有作用。

Cimetidine

當 12 名吸菸者併用 OCT2 抑制劑 cimetidine (300 mg 每日四次)和 varenicline (2 mg 單一劑量)時，varenicline 的全身性暴露量(systemic exposure)會增加 29%(90%信賴區間：21.5%，36.9%)，這是因為 varenicline 腎臟廓清率下降而造成。

Digoxin

Varenicline (1 mg 每日兩次)並未改變 18 名吸菸者投與 digoxin 每日一次 0.25 mg 到達穩定狀態時的藥動學性質。

Warfarin

Varenicline (1 mg 每日兩次)不會影響 24 名吸菸者投與(R,S)-warfarin 單一劑量 25 mg 時的藥動學性質，凝血酶原時間(prothrombin time，INR)也不因併用 varenicline 而改變。戒菸本身可能導致 warfarin 藥動學性質的改變 [參見**藥物交互作用(7.2)**]。

與其他戒菸藥物併用

Bupropion：Varenicline (1 mg 每日兩次)不會改變 46 名吸菸者投與 bupropion (每日兩次 150 mg)到達穩定狀態時的藥動學性質 [參見**藥物交互作用(7.1)**]。

NRT：雖然合併使用 varenicline (1 mg 每日兩次)和尼古丁經皮貼片(每日 21 mg)長達連續 12 天並未影響尼古丁的藥動學性質，不良反應的發生率在兩者併用時比單獨使用 NRT 還高 [參見**藥物交互作用(7.1)**]。

13 非臨床毒理學

13.1 致癌性、致突變性、生殖力受損

致癌性

終身致癌性研究以CD-1小鼠和Sprague-Dawley大鼠來進行。小鼠經口強迫灌食varenicline每日劑量最高達20 mg/kg (相當於最大建議人類每日劑量[MRHD]所得暴露量AUC值的47倍)連續兩年的結果並未顯示任何致癌性的證據。大鼠也是經口強迫灌食varenicline (每日1、5和15 mg/kg)連續兩年，結果雄性大鼠(每個劑量每種性別各有65隻)的蟄伏脂瘤(hibernoma, 褐色脂肪腫瘤)發生率在給予中間劑量(一個腫瘤，每日5 mg/kg，相當於最大建議人類每日劑量[MRHD]所得暴露量AUC值的23倍)和最高劑量(兩個腫瘤，每日15 mg/kg，相當於最大建議人類每日劑量[MRHD]所得暴露量AUC值的67倍)時均有增加現象。此結果和人類的臨床相關性尚未確立。雌性大鼠並未發現致癌性的證據。

致突變性

Varenicline不管有無代謝活化，在下列的分析及檢測中並無基因毒性：Ames細菌突變分析、哺乳動物CHO/HFPRT分析，以及大鼠骨髓活體內和人類淋巴細胞體外之細胞基因變異檢測。

生殖力受損

雄性或雌性Sprague-Dawley大鼠給予varenicline succinate最高達每日劑量15 mg/kg (分別相當於[MRHD]最大建議人類每日劑量(1 mg每日兩次)所得暴露量AUC值的67倍和36倍)的結果並未顯示會造成生殖力受損。過去曾在每日15毫克/公斤的劑量下觀察到母體毒性(特徵為體重增加量減少)。但是當懷孕大鼠給予varenicline succinate最高達每日口服劑量15 mg/kg時，發現其產下子嗣有生殖力下降的現象。這種出現在雌性大鼠投與藥物所產下子嗣的生殖力下降現象在口服劑量每日3 mg/kg (相當於最大建議人類每日劑量[MRHD])(1 mg每日兩次)所得暴露量AUC值的9倍)時並未觀察到。

14 臨床試驗

CHAMPIX 用於輔助戒菸的療效已經在總共包含 3,659 名慢性抽香菸者(每天抽至少 10 支香菸)接受 CHAMPIX 治療的六項臨床試驗中証實。在所有臨床試驗中，完全戒菸是根據每週訪視(visit)時病人的自我評估報告來決定，並利用測量呼出一氧化碳的量($CO \leq 10$ ppm)來確效認定。這些試驗中接受 CHAMPIX 治療病人的完成率為 65%。除了劑量範圍研究(研究 1)和持續戒菸的臨床試驗(研究 6)之外，病人在接受 12 週的治療之後停止治療，接著持續追蹤 40 週。這些試驗所納入的受試者大部份為白種人(79-96%)，所有試驗所納入受試者男性和女性人數幾乎相當。這些試驗中的受試者平均年齡 43 歲。受試者平均每日大約吸 21 支香菸，吸菸歷史大約平均 25 年。病人都先預設一個停止吸菸的日期(目標戒菸日期)，並在這個日期之前一週開始投藥。

另有七項評估 CHAMPIX 藥效的研究曾分別針對心血管疾病病人以及慢性阻塞性肺病人 [參見臨床試驗(14.7)]、依指示在治療的第8天與第35天之間任選一個戒菸日期的病人 [參見臨床試驗(14.4)]、重度鬱症病人 [參見臨床試驗(14.9)]、先前曾以CHAMPIX嘗試戒菸，但未成功戒菸或治療後復抽的病人 [參見臨床試驗(14.6)]、納入上市後針對有或沒有精神疾病史病人之神經精神安全性結果試驗[參見警語和注意事項(5.1)、臨床研

究(14.10)]以及無法或不願意突然戒菸且獲指示逐步戒菸的病人 [參見臨床試驗(14.5)] 進行探討。

所有試驗均提供受試者一本有關戒菸的教育手冊，並根據保健研究及品質局指引 (Agency for Healthcare Research and Quality guidelines)在每週一次治療訪視時接受 10 分鐘的戒菸輔導。

14.1 開始戒菸

研究1

這是一個為期六週，比較CHAMPIX和安慰劑的劑量範圍研究。這個研究提供初始證據顯示，CHAMPIX在總劑量每日1 mg或每日2 mg時是有效的戒菸輔助治療。

研究2

這個研究總共納入627名病人比較CHAMPIX每日1 mg或每日2 mg和安慰劑的療效。病人先接受為期12週的治療(包含一週的調整期)，接著停止治療並進行為期40週的持續追蹤。CHAMPIX的每日總劑量分兩次投與，為了探索不同投與劑量方式對耐受性的影響，每個劑量以兩種不同方式投與：有及無初始劑量調整。有劑量調整組的劑量在一週內進行調整，最後的全劑量(full dose)從投藥後第二週開始投與。有劑量調整組和無劑量調整組合併來進行療效分析。

接受CHAMPIX每日1 mg (每日兩次0.5 mg)治療組和接受每日2 mg (每日兩次1 mg)治療組分別有45%和51%的受試者在第9週至第12週期間以一氧化碳(CO)檢測確認為持續戒菸，而安慰劑組受試者則僅有12% (圖1)。此外，每日1 mg組和每日2 mg組都各有31%的受試者從TQD後一週至治療結束期間都能持續戒菸，而安慰劑組受試者則僅有8%。

研究3

這個彈性劑量(flexible-dosing)研究總共納入312名病人比較由病人主導CHAMPIX或安慰劑投藥方式的療效。經過一週初始劑量調整至投與劑量每日兩次0.5 mg後，受試者可以在每日一次0.5 mg至每日兩次1 mg的劑量範圍內自行隨意調整劑量。受試者中有69%在試驗期間任何時間將劑量調整至允許的最大劑量。其中有44%的病人所選擇的眾數劑量(modal dose)為每日兩次1 mg，略超過一半的參與研究者所選擇之眾數劑量為每日1 mg或更低劑量。

在接受CHAMPIX治療的受試者中，約有40%在第9週至第12週期間以CO檢測確認為持續戒菸，而安慰劑組受試者則僅有12%。此外，CHAMPIX組有29%的受試者從TQD後一週至治療結束期間都能持續戒菸，而安慰劑組受試者則僅有9%。

研究4和研究5

這兩項設計相同的雙盲試驗比較CHAMPIX每日2 mg、緩釋型bupropion (sustained release, SR)每日兩次150 mg和安慰劑的輔助戒菸療效，病人先接受12週的治療，接著進行為期40週的治療後持續追蹤。CHAMPIX每日兩次1 mg的投與劑量是經過一週的劑量調整而得：最初三天投與每日一次0.5 mg，接著四天投與每日兩次0.5 mg。緩釋型bupropion每日兩次150 mg的投與劑量是經過每日一次150 mg連續投與三天的劑量調整

而得。研究4共納入1022名受試者，研究5則共納入1023名受試者。不適合使用bupropion治療或先前曾使用過bupropion的病人均排除在外。

研究4中接受CHAMPIX治療的病人在第9週至第12週期間以CO檢測確認為持續戒菸者的比例(44%)顯著優於接受緩釋型bupropion治療組(30%)或使用安慰劑者(17%)，緩釋型bupropion治療組的戒菸率也優於安慰劑組。此外，CHAMPIX組有29%的受試者從TQD後一週至治療結束期間都能持續戒菸，安慰劑組受試者則僅有12%，而緩釋型bupropion組則有23%。

同樣的，研究5中接受CHAMPIX治療的病人在第9週至第12週期間以CO確認為持續戒菸者的比例(44%)顯著優於接受緩釋型bupropion治療組(30%)或使用安慰劑者(18%)，緩釋型bupropion治療組的戒菸率也優於安慰劑組。此外，CHAMPIX組有29%的受試者從TQD後一週至治療結束期間都能持續戒菸，安慰劑組受試者則僅有11%，而緩釋型bupropion組則有21%。

圖1：持續戒菸，第9週至第12週

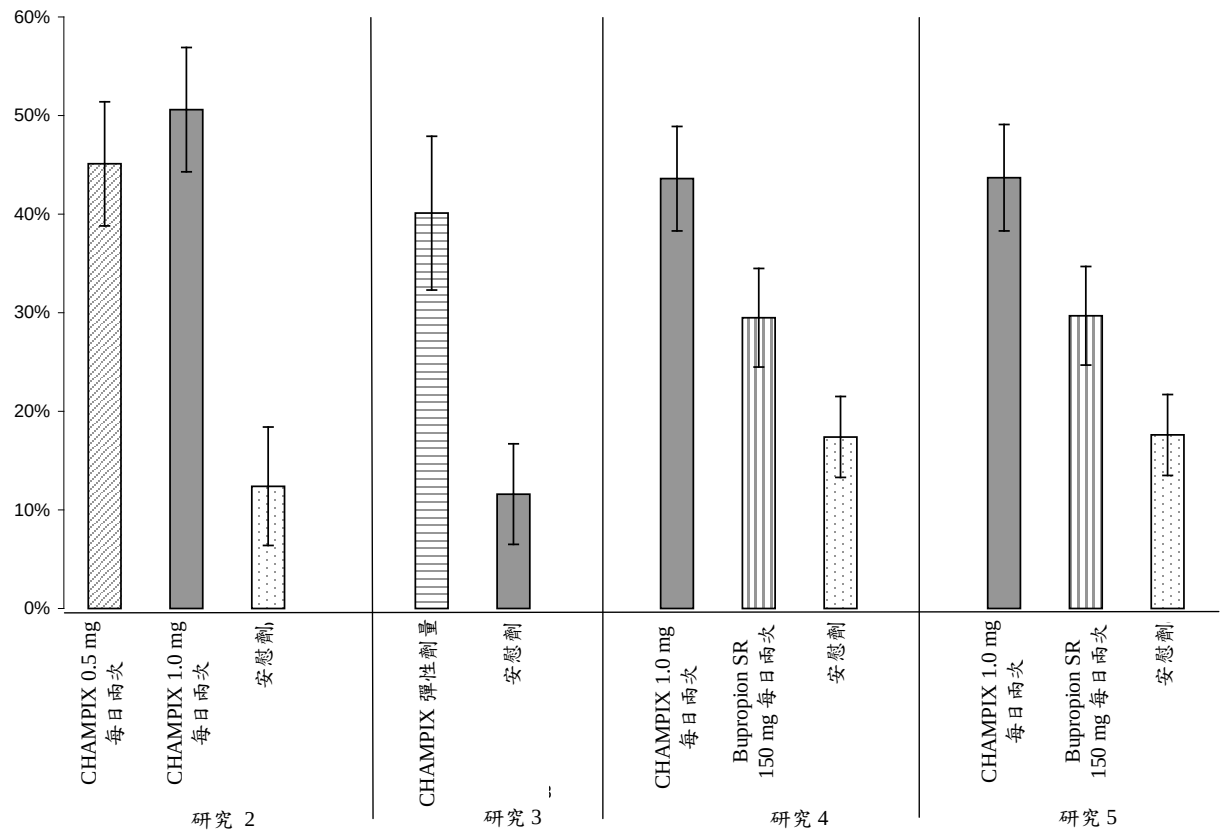


表 7：持續戒菸，第 9 週至第 12 週 (95%信賴區間)

	CHAMPIX 0.5 mg 每日兩次	CHAMPIX 1 mg 每日兩次	CHAMPIX 彈性劑量	Bupropion 緩釋劑型	安慰劑
--	---------------------------	-------------------------	-----------------	-------------------	-----

研究 2	45% (39% , 51%)	51% (44% , 57%)			12% (6% , 18%)
研究 3			40% (32% , 48%)		12% (7% , 17%)
研究 4		44% (38% , 49%)		30% (25% , 35%)	17% (13% , 22%)
研究 5		44% (38% , 49%)		30% (25% , 35%)	18% (14% , 22%)

14.2 吸菸衝動

根據對吸菸衝動之簡易問卷(Brief Questionnaire of Smoking Urges)及明尼蘇達州尼古丁戒斷評量表(the Minnesota Nicotine Withdrawal scale)中“吸菸衝動”項目的反應，相較於安慰劑，CHAMPIX可以降低吸菸衝動。

14.3 長期戒菸

研究1到研究5均包括40週的停止治療後繼續追蹤。在每個研究中，CHAMPIX治療組病人較安慰劑組病人更可能於整個追蹤期間持續戒菸(圖2，表8)。

圖2：持續戒菸，第9週至第52週

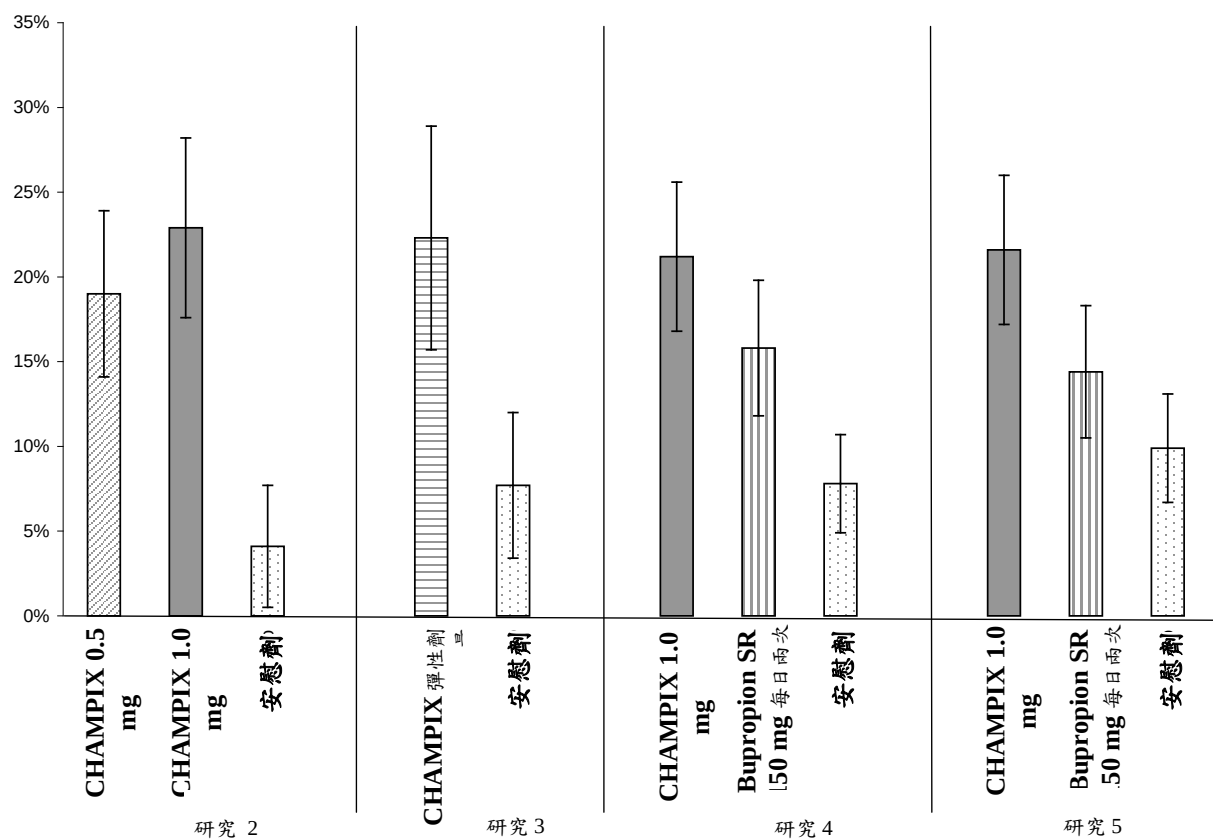


表 8：持續戒菸，不同研究中第 9 週至第 52 週(95%信賴區間)

	CHAMPIX 0.5 mg 每日兩次	CHAMPIX 1 mg 每日兩次	CHAMPIX 彈性劑量	Bupropion 緩釋劑型	安慰劑
研究 2	19% (14%，24%)	23% (18%，28%)			4% (1%，8%)
研究 3			22% (16%，29%)		8% (3%，12%)
研究 4		21% (17%，26%)		16% (12%，20%)	8% (5%，11%)
研究 5		22% (17%，26%)		14% (11%，18%)	10% (7%，13%)

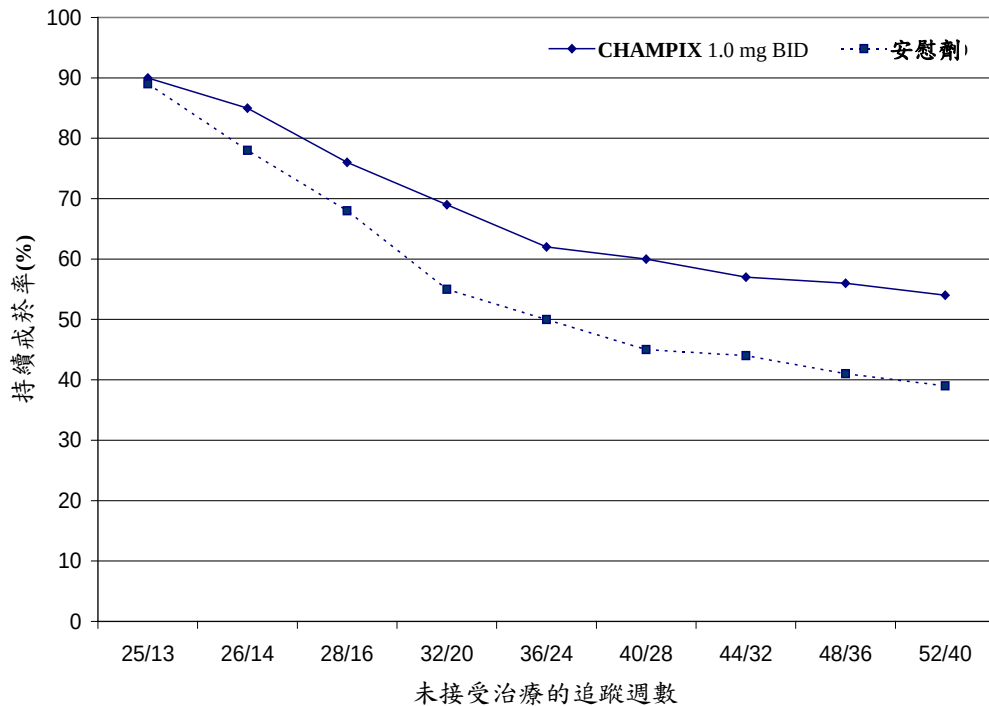
研究6

這項研究評估CHAMPIX治療持續額外12週對於長期戒菸之可能性的影響。這項試驗中的病人(N=1,927)先開放性服用CHAMPIX每日兩次1 mg連續12週，在第12週時已停止吸菸至少一週的病人(N=1210)接著隨機雙盲分配成繼續12週接受CHAMPIX (每日兩次1 mg)或安慰劑治療兩組，接著進行為期28週的治療後持續追蹤。

繼續接受CHAMPIX的病人在第13週至第24週期間的持續戒菸率(70%)顯著高於換成安慰劑的病人(持續戒菸率50%)，這種優於安慰劑組的情況在治療後持續追蹤28週期間仍繼續維持(CHAMPIX組54%，安慰劑組39%)。

下面圖3中的X軸代表停用CHAMPIX後可以在相似時間比較兩組療效之每個觀察點的研究週數，安慰劑組的CHAMPIX停止治療後追蹤從第13週開始，CHAMPIX組則從第25週開始。Y軸代表在CHAMPIX治療期間最後一週已經戒菸且在特定時間點仍維持戒菸的病人比例。

圖3：未接受治療之追蹤期間的持續戒菸率



14.4 自行選擇停止吸菸日期

在一項雙盲、安慰劑對照研究針對根據指示在療程的第 8 天到第 35 天期間內，自行選擇停止吸菸日期的受試者進行 CHAMPIX 的評估。病人以 3:1 的比例隨機分配到每日兩次 CHAMPIX 1mg 組(n=486)或安慰劑組(n=165)治療 12 週，並於治療後繼續追蹤 12 週。在第 9 週至第 12 週期間，接受 CHAMPIX 治療的病人以一氧化碳(CO)檢測確認戒菸成功的比例(54%)要高於使用安慰劑的病人(19%)。在第 9 週至第 24 週期間的比例(35%)也高於使用安慰劑的病人(13%)。

14.5 逐步戒菸法

在一項 52 週、雙盲、安慰劑對照研究中，曾針對 1,510 名無法或不願意在四週內戒菸、但願意在 12 週期間逐步減少其吸菸量、最後才完全戒菸的受試者進行 CHAMPIX 的評估。受試者被隨機分配至每日兩次 CHAMPIX 1 mg 組(N=760)或安慰劑組(N=750)治療 24 週，並於治療後繼續追蹤至第 52 週。受試者經指示在最初四週療程結束時至少將抽菸量減少 50%，接著從療程第四週到第八週之間再減少 50%，目標是在 12 週時達到完全戒菸。在最初的 12 週減量期結束後，受試者繼續接受額外 12 週的治療。結果在第 15 週到第 24 週(32%比 7%)以及第 15 週到第 52 週期間(24%比 6%)，接受 CHAMPIX 治療的受試者，其持續戒菸率顯著高於安慰劑組。

14.6 再度治療研究

在一項雙盲、安慰劑對照研究中，針對先前曾嘗試以 CHAMPIX 戒菸，但戒菸失敗或治療成功後復抽的受試者，進行評估。受試者以 1:1 的比例隨機分配到每日兩次 CHAMPIX

1 毫克組(N=249)或安慰劑組(N=245)治療 12 週，並於治療後繼續追蹤 40 週。納入本研究的病人於過去(在加入試驗前至少 3 個月)曾嘗試服用 CHANPIX 戒菸(總治療期至少 2 週)，且已吸菸至少 4 週。

在第 9 週至第 12 週期間，接受 CHAMPIX 治療的病人以 CO 檢測確認戒菸成功的比例(45%)要高於使用安慰劑的病人(12%)。在第 9 週至第 52 週期間的比例(20%)也高於使用安慰劑的病人(3%)。

表9：持續戒菸率(95%信賴區間)，再度治療研究

	第 9 週至第 12 週		第 9 週至第 52 週	
	CHAMPIX 1 毫克 每日兩次	安慰劑	CHAMPIX 1 毫克 每日兩次	安慰劑
再度治療研究	45% (39%, 51%)	12% (8%, 16%)	20% (15%, 25%)	3% (1%, 5%)

14.7 患有慢性阻塞性肺病的受試者

一項隨機、雙盲、安慰劑對照研究曾針對≥35 歲、投予支氣管擴張劑後之 FEV₁/FVC<70%、且 FEV₁ ≥預期正常值之 50%的輕至重度 COPD 病人進行 CHAMPIX 的評估。受試者在隨機分組後分別使用 CHAMPIX 1 毫克每日兩次(N=223)或安慰劑(N=237)治療 12 週，並於治療後繼續追蹤 40 週。在第 9 週至第 12 週期間，使用 CHAMPIX 治療的受試者以 CO 檢測確認持續戒菸的比例(41%)要高於使用安慰劑的受試者(9%)，在第 9 週至第 52 週期間的比例(19%)也高於使用安慰劑的受試者(6%)。

表10：持續戒菸率(95%信賴區間)，針對慢性阻塞性肺病(COPD)病人所進行的研究

	第9週至第12週		第9週至第52週	
	CHAMPIX 1 mg BID	安慰劑	CHAMPIX 1 mg BID	安慰劑
COPD 試驗	41% (34%, 47%)	9% (6%, 13%)	19% (14%, 24%)	6% (3%, 9%)

BID = 每天兩次

14.8 患有心血管疾病的受試者及其他心血管分析

過去在一項針對35至75歲，患有穩定、經證實之心血管疾病（已確診超過2個月；除高血壓之外或與高血壓並存的診斷）受試者進行隨機、雙盲、安慰劑對照試驗中評估CHAMPIX的效果。受試者被隨機分配CHAMPIX 1 mg每天2次（N=353）或安慰劑（N=350），參與12週的治療期，接著於治療後追蹤40週。接受CHAMPIX治療的受試者，在第9-12週期間以CO證實戒菸的比例（47%）優於接受安慰劑治療的受試者（14%）；而在第9-52週的比例（20%）也優於接受安慰劑治療的受試者（7%）。

表11：連續戒菸（95%信賴區間），針對心血管疾病（CVD）病人進行的試驗

	第 9 週至第 12 週		第 9 週至第 52 週	
	CHAMPIX 1 mg 每日兩次	安慰劑	CHAMPIX 1 mg 每日兩次	安慰劑
CVD 研究	47% (42%, 53%)	14% (11%, 18%)	20% (16%, 24%)	7% (5%, 10%)

在這項試驗中，所有原因和 CV 死亡率都是用 CHAMPIX 治療的病人中較低，但某些非致死性 CV 事件的發生率在接受 CHAMPIX 治療的病人中高於接受安慰劑治療者 [參見警語和注意事項 (5.5)、不良反應 (6.1)]。下方表 12 顯示死亡率及在 CHAMPIX 組內發生率高於安慰劑組之特定非致死性嚴重 CV 事件。而這些事件是由盲性獨立委員會所裁決。未列出的非致死性嚴重 CV 事件，其發生率與安慰劑組相同或高於安慰劑組。發生相同類型的 CV 事件病人只計數一次。而有些需要接受冠狀動脈重建手術的病人，是在非致死性 MI 的處置和心絞痛住院過程中接受該手術。

表 12：在針對穩定型心血管疾病病人進行的安慰劑對照 CHAMPIX 試驗中，死亡事件和經裁決的非致死性嚴重心血管事件

死亡事件和心血管事件	CHAMPIX (N=353)	安慰劑 (N=350)
------------	--------------------	----------------

	n (%)	n (%)
死亡事件 (直到52 週為止的心血管和所有原因)		
心血管	1 (0.3)	2 (0.6)
所有原因	2 (0.6)	5 (1.4)
非致死性心血管事件 (CHAMPIX 組發生率 >安慰劑組)		
<u>直到治療 30 天後</u>		
非致死性心肌梗塞	4 (1.1)	1 (0.3)
非致死性中風	2 (0.6)	0 (0)
<u>治療後超過 30 天後，直到 52 週</u>		
非致死性心肌梗塞	3 (0.8)	2 (0.6)
需要接受冠狀動脈再通手術	7 (2.0)	2 (0.6)
因心絞痛住院	6 (1.7)	4 (1.1)
暫時性腦缺血發作	1 (0.3)	0 (0)
新診斷出周邊血管疾病 (PVD) 或為了 PVD 手術而住院	5 (1.4)	2 (0.6)

在 CVD 試驗之後，曾對 15 項治療期間超過 12 週的臨床試驗進行一項統合分析（涵蓋 7002 名病人；4190 位病人使用 CHAMPIX，2812 位病人使用安慰劑），以系統性方式評估 CHAMPIX 的 CV 安全性。上述針對穩定型 CV 疾病病人進行的試驗也納於統合分析中。統合分析顯示，CHAMPIX 組所有原因死亡事件（CHAMPIX 6 起 [0.14%]；安慰劑 7 起 [0.25%]）和 CV 死亡事件（CHAMPIX 2 起 [0.05%]；安慰劑 2 起 [0.07%]）發生率都低於安慰劑組。

關鍵 CV 安全性分析包含重大不良心血管事件（MACE），此項複合指標（定義為 CV 死亡、非致死性 MI 和非致死性中風）的發生和時機。這些納入指標中的事件是由一個盲性獨立委員會裁決。整體如表 13 所示，有少數 MACE 發生於該統合分析所納入的試驗中。這些事件主要發生在已知患有 CV 疾病的病人身上。

表 13：一項針對 15 項比較 CHAMPIX 和安慰劑之臨床試驗的統合分析中，MACE 的案例數、危險比和發生率差值*

	CHAMPIX N=4190	安慰劑 N=2812
MACE 案例，n (%)	13 (0.31%)	6 (0.21%)
暴露人年	1316	839
危險比 (95% CI)		
	1.95 (0.79, 4.82)	

每 1,000 人年的發生率差值 (95% CI)		
	6.30 (-2.40, 15.10)	

*包含治療後 30 天內發生的 MACE。

統合分析顯示，病人接受 CHAMPIX 治療後 30 天內發生 MACE 的風險比為 1.95 (95% 信賴區間為 0.79 到 4.82)；估計相當於暴露每 1,000 人年會增加 6.3 起 MACE 事件。統合分析亦顯示，在不同時間範圍與事先定義的敏感度分析裡，包含各種試驗分組及心血管結果，CHAMPIX 組病人發生心血管評估指標的比例高於安慰劑組。雖然這些發現未達統計顯著性，但卻具有一致性。由於整體事件數太少，因此在此強度的訊號中找到統計上顯著差異的檢定力偏低。

另外，在無治療延伸期的上市後神經精神學安全性結果試驗中，新增了一項心血管指標分析 [參見警語和注意事項 (5.5)、不良反應 (6.1)、臨床試驗 (14.10)]。

14.9 重度鬱症受試者

一項隨機、雙盲、安慰劑對照研究中，曾針對 18 至 75 歲、患有重度鬱症且無精神病特徵(DSM-IV TR)的受試者，進行 CHAMPIX 的評估。若受試者正在接受藥物治療，則需使用穩定劑量的抗憂鬱劑至少 2 個月。若受試者已結束藥物治療，則在過去 2 年間需有重度鬱症發作並成功治療的經歷。受試者在隨機分組後分別使用 CHAMPIX 1 毫克每日兩次(N=256)或安慰劑(N=269)治療 12 週，並於治療後繼續追蹤 40 週。在第 9 週至第 12 週期間，使用 CHAMPIX 治療的受試者，以 CO 檢測確認持續戒菸的比例(36%)要高於使用安慰劑的受試者(16%)，在第 9 週至第 52 週期間的比例(20%)也高於使用安慰劑的受試者(10%)。

表 14：持續戒菸率(95%信賴區間)，針對重度鬱症(MDD)受試者所進行的研究

	第 9 週至第 12 週		第 9 週至第 52 週	
	CHAMPIX 1 mg 每日兩次	安慰劑	CHAMPIX 1 mg 每日兩次	安慰劑
MDD 研究	36% (30%, 42%)	16% (11%, 20%)	20% (15%, 25%)	10% (7%, 14%)

14.10 上市後神經精神安全性結果試驗

CHAMPIX 的神經精神安全性以一項涵蓋無神經精神病史病人(非精神性群組, N=3912)與有神經精神病史病人(精神性群組, N=4003)的隨機分組、雙盲、活性劑及安慰劑對照試驗進行評估。將年齡介於 18-75 歲、每天吸 10 根菸以上的受試者以 1:1:1:1 的方式隨機分組至每日兩次 CHAMPIX 1 mg、每日兩次緩釋型 bupropion 150 mg、NRT 貼片

每日 21mg (逐步減量) 或安慰劑，治療 12 週；病人將在治療後接受另外 12 週的追蹤
[參見警語和注意事項 (5.1)]

囊括臨床顯著之神經精神 (NPS) 不良事件的綜合安全性指標包括下列 NPS 不良事件：焦躁、憂鬱、感覺異常、敵意、易怒、侵略性、妄想、幻想、殺人意念、狂躁、恐慌、偏執、精神異常、煩躁、自殺意念、自殺行為或自殺。

如表 15 所示，相較於安慰劑，非精神性群組使用 CHAMPIX、bupropion 及 NRT 並無伴隨與臨床顯著 NPS 不良事件風險上升。同樣的，相較於使用 bupropion 或 NRT，非精神性群組使用 CHAMPIX 並無伴隨與綜合安全性指標中臨床顯著 NPS 不良事件發生風險上升。

表 15：無精神疾病史病人發生臨床顯著或嚴重 NPS 不良事件的人數 (以治療組呈現)

	CHAMPIX (N=975) n (%)	Bupropion (N=968) n (%)	NRT (N=987) n (%)	安慰劑 (N=982) n (%)
臨床顯著 NPS	30 (3.1)	34 (3.5)	33 (3.3)	40 (4.1)
嚴重 NPS	1 (0.1)	5 (0.5)	1 (0.1)	4 (0.4)
精神性入院	1 (0.1)	2 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)

如表 16 所示，相較於非精神性群組，精神性群組中各治療組報告之臨床顯著 NPS 不良事件皆較多。相較於安慰劑組，各活性治療組之綜合性指標事件發生率都較高：與安慰劑相比的風險差異 (RD) (95%CI) 分別為 CHAMPIX 2.7% (-0.05, 5.4)、bupropion 2.2% (-0.5, 4.9)，以及經皮尼古丁貼片 0.4% (-2.2, 3.0)。

表 16. 有精神疾病史病人發生臨床顯著或嚴重 NPS 不良事件的人數 (以治療組呈現)

	CHAMPIX (N=1007) n (%)	Bupropion (N=1004) n (%)	NRT (N=995) n (%)	安慰劑 (N=997) n (%)
臨床顯著 NPS	123 (12.2)	118 (11.8)	98 (9.8)	95 (9.5)
嚴重 NPS	6 (0.6)	8 (0.8)	4 (0.4)	6 (0.6)
精神性入院	5 (0.5)	8 (0.8)	4 (0.4)	2 (0.2)

在非精神性群組中，有一名接受安慰劑治療的病人在治療過程中自殺。在精神性群組中無自殺案例報告。

在兩個群組中，相較於接受 bupropion、尼古丁貼片及安慰劑的病人，在第 9 至 12 週與第 9 至 24 週期間，使用 CHAMPIX 的受試者有較高的 CO 檢測確認戒菸比例。

表 17：有或沒有精神疾病史病人之持續戒菸比例(95%信賴區間)

	CHAMPIX 1 mg BID	緩釋型 Bupropion 150 mg BID	NRT 每日 21mg (逐步 減量)	安慰劑
第 9 到 12 週				
非精神性 群組	38% (35%, 41%)	26% (23%, 29%)	26% (24%, 29%)	14% (12%, 16%)
精神性群 組	29% (26%, 32%)	19% (17%, 22%)	20% (18%, 23%)	11% (10%, 14%)
第 9 到 24 週				
非精神性 群組	25% (23%, 28%)	19% (16%, 21%)	18% (16%, 21%)	11% (9%, 13%)
精神性群 組	18% (16%, 21%)	14% (12%, 16%)	13% (11%, 15%)	8% (7%, 10%)

BID = 每日兩次

心血管結果分析

為了收集關於 CHAMPIX 心血管風險的另一個資料來源，在無治療延伸期的上市後神經精神病學安全性結果試驗中新增一項心血管指標分析。在母試驗中（N=8027），年齡 18-75 歲、每天抽 10 支以上香菸的受試者以 1:1:1:1 的比例被隨機分配至 CHAMPIX 1 mg BID、bupropion SR 150 mg BID、尼古丁替代療法（NRT）貼片 21 mg/日或安慰劑，並參與 12 週的治療期；接著在治療後接受額外 12 週的追蹤。延伸試驗納入在母試驗中（N=8027）接受隨機分配和治療受試者中的 4590 名（57.2%），並對其進行額外 28 週的追蹤。在所有接受治療的受試者中，1743 人（21.7%）具有中等 CV 風險；而有 640 人（8.0%）具有高 CV 風險（以 Framingham 分數定義）。在評估 CV 安全性時，請注意其中排除了母試驗中的一個試驗單位，而在神經精神病學安全性評估中則排除了兩個試驗單位。

主要 CV 指標是指發生重大不良心血管事件（MACE），定義為治療期間發生的 CV 死亡、非致死性心肌梗塞或非致死性中風。死亡和 CV 事件是由一個盲性獨立委員會所判定。下方表 18 顯示所有接受隨機分配且在母試驗中曾接受至少 1 個部分劑量試驗治療的受試者，其 MACE 發生率及相對於安慰劑的危險比。

表 18：在針對有或無精神疾患病史的受試者進行的心血管安全性評估試驗中，MACE 的發生率和風險比

	CHAMPIX N=2006	Bupropion N=1997	NRT N=2017	安慰劑 N=2007
治療期間*				
MACE, n [IR]	1 [2.4]	2 [4.9]	1 [2.4]	4 [9.8]
相對於安慰劑的危險比 (95% CI)	0.24 (0.03, 2.18)	0.49 (0.09, 2.69)	0.24 (0.03, 2.18)	
直到試驗結束為止**				
MACE, n [IR]	3 [2.1]	9 [6.3]	6 [4.3]	8 [5.7]
相對於安慰劑的危險比 (95% CI)	0.36 (0.10, 1.36)	1.09 (0.42, 2.83)	0.74 (0.26, 2.13)	

[IR] 代表每 1000 人年的發生率

* 在神經精神安全性母試驗的治療期間

** 延伸試驗結束時或對於未進入延伸試驗的受試者而言為神經精神安全性母試驗結束時

在這項試驗中，MACE+定義為任何 MACE 或新發生或惡化且需要介入的周邊血管疾病（PVD），或需要接受冠狀動脈重建手術，或因不穩定型心絞痛而住院。對於所有接受隨機分配且曾在母試驗中接受至少 1 個部分劑量試驗治療的受試者而言，下方表 19 針對治療期間和試驗結束前的所有治療組別，列出其 MACE+和所有原因死亡事件發生率。

表 19：在針對有或無精神疾患病史的受試者進行的心血管安全性評估試驗中，MACE+和所有原因死亡事件的發生率

	CHAMPIX N=2006	Bupropion N=1997	NRT N=2017	Placebo N=2007
治療期間*				
MACE+, n [IR]	5 [12.1]	4 [9.9]	2 [4.8]	5 [12.2]
所有原因死亡事件, n [IR]	0	2 [4.9]	0	2 [4.9]
直到試驗結束為止**				
MACE+, n [IR]	10 [6.9]	15 [10.5]	10 [7.1]	12 [8.6]
所有原因死亡事件, n [IR]	2 [1.4]	4 [2.8]	3 [2.1]	4 [2.9]

[IR] 代表每 1000 人年的發生率

* 在神經精神安全性母試驗的治療期間

** 延伸試驗結束時或對於未進入延伸試驗的受試者而言為神經精神安全性母試驗結束時

以 CHAMPIX 治療的病人發生 MACE、MACE+和所有原因死亡事件的受試者人數，與安慰劑治療組病人相似或更少。整體而言，觀察到的事件數量太少而無法在兩治療組間區分出有意義的差異。

16 包裝規格/貯存與操作

CHAMPIX為口服投與劑型，有兩種含量製劑：一種是0.5毫克膜衣錠，為白色或灰白色膠囊狀雙凸藥錠，其中一面有內凹的「Pfizer」字樣，另一面有內凹的「CHX 0.5」字樣，包裝為內含11顆0.5 mg 膜衣錠之鋁箔盒裝；另一種是1毫克膜衣錠，為淡藍色膠囊狀雙凸藥錠，其中一面有內凹的「Pfizer」字樣，另一面有內凹的「CHX 1.0」字樣，包裝為內含十四顆1mg膜衣錠之鋁箔盒裝。

本品另有2週、4週起始治療包裝以及2週、4週持續治療包裝，其鋁箔排裝外為包裝圖卡，載明服藥指示。

CHAMPIX有以下包裝型態：

	內容物敘述
包裝型態	鋁箔盒裝： 內含11顆0.5 mg 膜衣錠
	鋁箔盒裝： 內含14顆1mg膜衣錠
	2週起始治療包裝： 內含11顆0.5 mg 膜衣錠，14顆1mg膜衣錠
	4週起始治療包裝： 內含11顆0.5 mg 膜衣錠，42顆1mg膜衣錠
	2週持續治療包裝： 28顆1mg膜衣錠
	4週持續治療包裝： 56顆1mg膜衣錠

儲存於 25°C 以下。

本藥須由醫師處方使用

版本: USPI 201902-4

製造廠：Pfizer Italia S.r.l.

地 址：Località Marino del Tronto 63100 Ascoli Piceno Italy.

包裝廠：Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

地 址：Betriebsstätte Freiburg Mooswaldallee 179090 Freiburg Germany.

藥 商：輝瑞大藥廠股份有限公司

地 址：台北市信義區松仁路 100 號 42、43 樓