



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 成人的一般使用劑量

戒菸治療比較可能成功於那些有強烈戒菸動機以及獲得額外支持和支持的病人。應提供病人適當的衛教資料和諮詢以額外支持戒菸。

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治療。病人若無法在12週的初始治療期間成功戒菸或戒菸後又菸癮復發，一旦造成戒菸失敗的因素得到確認或戒菸治療後又菸癮復發，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治療。病人若無法在12週的初始治療期間成功戒菸或戒菸後又菸癮復發，一旦造成戒菸失敗的因素得到確認或戒菸治療後又菸癮復發，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治療。病人若無法在12週的初始治療期間成功戒菸或戒菸後又菸癮復發，一旦造成戒菸失敗的因素得到確認或戒菸治療後又菸癮復發，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治療。

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。
病人若未能於12週的初始治療期間成功戒菸或戒菸後又菸癮復發，一旦造成戒菸失敗的因素得到確認或戒菸治療後又菸癮復發，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治療。病人若無法在12週的初始治療期間成功戒菸或戒菸後又菸癮復發，一旦造成戒菸失敗的因素得到確認或戒菸治療後又菸癮復發，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治療。

2.2 特殊族群

腎功能受損病人

對於中度至重度腎功能受損病人無須調整劑量。
對於嚴重腎功能受損病人(估計肌酐清除率低於每分鐘30mL)，CHAMPIX的建議起始劑量為每日一次0.5 mg。病人接著可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)]。

老年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。由於老年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 禁用於已知會對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、侵略性和/或、躁動、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，可能因為併用藥物而惡化 [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，考慮的選項包括調整劑量、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、活性劑及安慰劑隨行研究進行評估。在非精神性群組中，CHAMPIX並未伴隨由焦慮、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主顯著神經精神不良事件組合指標發生率的增加。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；與安慰劑組相比的風險差異(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%的精神性入院。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時間久遠或控制良好。在大部份病人中，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方式可能降低癲癇發作閾值的因素的病人，開始CHAMPIX之前應先諮詢神經科醫師以評估風險和效益。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。部份個案描述沒有尋常有時甚至是攻擊性的行為，且經常伴隨對事件快速反應。應告知病人在使用CHAMPIX期間減少飲酒量，直到確定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病人有關交通事故、差錯造成交通事故(near-miss)或其他意外傷害的上市後通報案例。在某些個案中，病人通報有嗜睡、笨拙、失去意識或注意力難以集中而造成事故，或顛覆駕駛或操作機械時可能的傷害。建議病人在未知CHAMPIX對自身的可塑性影響時，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益處一併考量。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事件整體而言並不顯著，但非致死性心肌梗塞(MI)和非致死性中風的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)]。這些試驗結果分析針對15項對各臨床族群所進行的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性(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中，曾在試驗期間及28週無治療延遲期中對病人進行一項判定之MACE事件的分析。結果很少MACE事件在試驗期間發生；因此，上述發現並未沒有為了解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

在接受CHAMPIX的病人中曾有通報夢遊案例。部份個案曾提到對自己、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治療病人發生血管性水腫的過敏反應。臨床徵候包括臉部、口腔(舌頭、脣脣和齒齦)、四肢末端和頸部(喉嚨和頸部)腫脹 [參見不良反應(6.2)]。少數因呼吸困難和危及生命而需要急診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的皮膚反應，包括Stevens-Johnson症候群和多型性紅斑 [參見不良反應(6.2)]。由於這些皮膚反應危及生命，請指示病人在初次皮膚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，並聯絡醫療人員照護他們。

5.9 噁心

噁心是使用CHAMPIX治療時常見於報告的不良反應。噁心症狀通常被描述為輕度或中度，而且通常為暫時性，不過對某些病人，噁心症狀會持續數日之久。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。在初始劑量調整後每日兩次1 mg劑量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病人每日兩次0.5 mg的病人中，噁心的發生率為16%，在使用安慰劑的病人每日兩次1 mg治療的病人中則為3% [參見臨床試驗(14.8)]。對於無噁心的病人，應考慮調劑劑量。

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，並且在本仿單的其他段落中有更為詳盡的說明：
●神經精神不良事件，包含自殺 [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相關的常見不良事件(發生率>5%)，以及安慰劑治療組發生率的至少兩個有噁心、異夢(通常，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%，退出試驗則為10%。其中最常導致中途退出試驗的比例高於安慰劑組且倍率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，可能無法反映另一種藥物之臨床試驗中的發生率。不良事件可能直接或間接地與藥物中所見的發生率。在CHAMPIX上市前，超過4500名受試者使用CHAMPIX，共中超過450名接受治療為期至少24週，大約有100名接受治療共長一年。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研究2 [僅限劑量調整組]、4和5中CHAMPIX治療組和安慰劑組的不良事件。不良事件是使用法現行動醫學辭典(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA, 7.1版)來分類。MedDRA高階分組用詞(High Level Group Terms - HLG)在CHAMPIX投與每日兩次1 mg劑量組病人的發生率>5%，且發生率較安慰劑組顯著者會列於此表，而其下列的選用詞(Preferred Terms, PT)則為CHAMPIX組病人的發生率須≥1% (且較安慰劑組至少高0.5%)者。密切相關的用語如“失眠”、“入睡困難(initial insomnia)”、“易醒(middle insomnia)”、“早晨(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組的常見不良事件發生率(%) (CHAMPIX每日兩次1 mg)的發生率≥5%且較安慰劑組高的HLGTs，以及CHAMPIX每日兩次1 mg組的發生率≥1%且較安慰劑組至少高0.5%的病人)

系統器官分類	CHAMPIX 0.5 mg每日兩次 選用詞 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	9	7	5
脹氣	5	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			
口腔乾	4	6	4
眼睛病變			
睡眠障礙			
失眠	19	13	13
異夢	9	18	5
睡眠障礙	2	1	0
夢遊	2	5	3
神經系統			
頭痛			
神經性病變 NEC	19	15	13
味覺障礙	8	5	4
嗜眠	3	3	0
倦怠	2	1	2
一般性病變			
一般性病變 NEC			
疲勞/不適/衰弱	4	7	6
呼吸/胸膈/縱膈			
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	5	5	4
皮膚/皮下組織			
表皮和皮膚狀況			
皮疹	1	3	2
瘙癢	0	1	1
代謝及營養			
代償/一般性營養病變			
食慾增加	4	3	2
食慾降低/厭食	1	2	1

* 包括服用調經部不適(腹痛、上腹痛、下腹痛、腹部不適、腹部脹滿、腹脹)及胃部不適。
** 包括服用詞失眠/入睡困難/易醒/早醒

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安慰劑治療1 mg治療的病人約有40%有噁心的不良事件發生率)。

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(包括治療超過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。這些部分提及的事件，與藥物治療相關性極低的事件，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一致性發生生命之實質可能性的不良事件：貧血、淋巴腺病變；罕見：白血球減少、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、心律不齊、心房纖維顫動、心搏停頓、心臟衰竭、肺心症、冠狀動脈疾病、心臟病後外顯。

耳及迷路病變 - 不常見：耳鳴、眩暈；罕見：耳聾、梅尼爾氏症。

內分泌病變 - 不常見：甲狀腺炎、眼睛刺激、眼睛痛、視力模糊、視覺損傷；罕見：暫時性盲、黃斑白內障(Cataract subcapsular)、乾眼、夜盲症、眼睛痛、痛風、畏光、蛇蟻症(Vitellotoxic flasters)。

胃肠道病變 - 常見：腹瀉、牙痛；不常見：吞嚥困難、噁氣、胃炎、胃腸出血、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、流涎、感冒、發燒、發熱。

腎臟病變 - 罕見：腎臟病變。罕見：腎臟病變；罕見：心臟異常；罕見：肌肉陣攣增加、尿液分析異常。

代謝及營養性病變 - 不常見：糖尿病、低血糖、低血鈣；罕見：高血鈣、低血鈣。

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、骨質鬆軟症。

神經系統病變 - 常見：注意力障礙、頭暈；不常見：健忘、抽插、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、精神運動過速、精神運動技能障礙、多發性腦病變、感覺障礙、暫時性腦缺血、視野缺損。

精神性病變 - 不常見：解離、情緒低落、心情不穩、思考異常；罕見：思想遲鈍、方向迷失、夜尿頻繁、尿尿異常；罕見：幻覺、急性腎衰竭、尿道瘻、尿床、尿滯留。

生殖系統及乳房病變 - 常見：月經異常；不常見：勃起功能障礙。

呼吸、胸膈及縱膈病變 - 常見：氣喘、鼻塞、鼻出血、過敏性鼻炎、上呼吸道感染；罕見：胸膜炎、肺結核。

皮膚及皮下組織病變 - 不常見：皮膚炎、濕疹、紅腫、多形性、蕁麻疹；罕見：光敏反應、牛皮癬。

血管病變 - 不常見：熱潮紅；罕見：血管性。

也曾進行的上市後經驗包括(1)針對慢性阻塞性肺病(COPD)病人進行的試驗、(2)針對身體大致健康的病人(和在上市前結果研究中的病人類似)所進行的試驗中研究過使用CHAMPIX的治療，最後這項試驗允許病人在治療的第8天和第35天之間選擇一個戒菸日期(「任選戒菸日期」)或(3)針對先前已接受CHAMPIX治療未成功戒菸，或是曾嘗試過心血管病病人所進行的試驗、(4)針對穩定型型心管疾病病人進行的試驗、(5)針對穩定型型心管疾病病人進行的試驗、(6)針對穩定型型心管疾病病人進行的試驗、(7)針對穩定型型心管疾病病人進行的試驗、(8)用於上市後神經精神安全性的試驗結果。

以期評估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病人所進行的試驗(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)、都較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類似。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%)、憂鬱性感冒或喉嚨痛(6%與1%)，以及其他情感性感冒或喉嚨痛(5%與2%)。

在針對穩定型心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：在針對穩定型心管疾病病人中所進行的試驗中，該心管事件發生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 1mg BID N=353	安慰劑 N=350
在任一治療組內發生率≥1%的不良事件		
治療後最多30天內		
心絞痛	3.7	2.0
胸痛	2.5	2.3
高血壓	2.0	1.1
頭暈	1.4	2.6
心悸	0.6	1.1
判定因心管發死亡之比率(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		
治療後最多30天內		
非致死性心肌梗塞	1.1	0.3
因心臟痛而住院	0.6	1.1
治療後超過30天後，直到52週		
需要接受冠狀動脈再暢通手術*	2.0	0.6
因心臟痛而住院	1.7	1.1
有新的冠狀動脈疾病(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臟痛住院期間進行的一部分。在針對穩定型型心管疾病病人進行的試驗中(4)、常見不良事件已列於下方表4。此外，在此試驗中接受varenicline治療的病人比接受安慰劑治療者，更可能被通報的事件中有一項與敵意和暴力有關(比例分別為3%與1%)。

表3：在針對穩定型型心管疾病病人進行的試驗中，治療期間常見的不良事件發生率(%)

	CHAMPIX 1mg 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治療的病人比接受安慰劑治療者，更可能被通報的事件中有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 1mg 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		
憂鬱情緒悲傷和異常	11	9
焦慮	7	9
躁動	7	4
疲勞	4	3
敵意	2	0.4
坐立不安	2	2

在針對無或有精神疾病史病人進行的試驗中(7)、常見的不良事件發生率在治療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被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 1mg BID N=1982	安慰劑 N=1979
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	8	6
焦慮	5	4
憂鬱情緒	5	5
失眠	5	5
易怒	9	7
易怒	5	7
神經緊張	2	3
睡眠疾患	3	2

在上市後神經精神學安全性的無治療延遲期中以評估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。由於這些事件係自願性通報，無法確定族群大小，因此不太可能估算出可靠的發生率或確立與藥物使用的原因關係。

目前已有使用CHAMPIX或於菸癮產生憂鬱、狂躁、精神異常、幻覺、偏執、妄想、殺人意念、易怒、敵意和恐慌、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作用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。部份個案描述沒有尋常有時甚至是攻擊性的行為 [參見警語和注意事項(5.3)]。

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

在接受CHAMPIX治療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)併有其它危險因素。雖然抽菸是發生MI與CVA的危險因素之一，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在其中有助促進作用的可能性 [參見警語和注意事項(5.5)]。

曾有開始使用CHAMPIX治療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，而且有些個案導致病人對自己、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

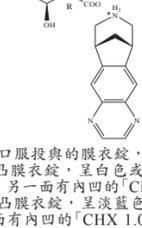
根據varenicline的特性和現有的臨床經驗，CHAMPIX並無臨床上有意義的藥物藥物交互作用 [參見臨床藥理學(12.3)]。

7.1 與其他戒菸藥物併用

CHAMPIX併用其他戒菸藥物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名戒菸者與bupropion (每日兩次，每次150 mg)到達穩定狀態時的藥物學特性。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)和尼古丁貼片(每日21 mg)長達達12

水。Varenicline 煙草酸鹽的分子量 361.35，分子式為 C₁₃H₁₆N₂·C₆H₄O₆。其化學結構式如下：



CHAMPIX 製劑是供口服使用的膜衣錠，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 煙草酸鹽，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 煙草酸鹽，相當於 1 毫克的 varenicline 游離基 (free base)。藥錠中還包含下列的賦形劑成分：微晶纖維素 (microcrystalline cellulose)、無水磷酸鈣鈣 (anhydrous dibasic calcium phosphate)、交聯羧甲基纖維素鈉 (crosscarmellose 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 α₄β₂ 神經元尼古丁乙醯膽鹼受體 (α₄β₂ 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 α₄β₂ 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 α₄β₂ 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 α₄β₂ 受體的能力，進而刺激中樞神經系統邊緣多巴胺系統 (mesolimbic dopamine system)，及觸發了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 其高度選擇性，與 α₄β₂ 受體結合的強度較與其它常見尼古丁受體 (α₃β₁ > 500 倍；α₂ > 3,500 倍；α₁β₁ > 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 也會以中央親和力與 5-HT₂ 受體結合 (K_i = 350nM)。

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藥後的 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物學性質。在一項劑量平衡研究中，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 的口服體可用率不受食物或當天投藥時間所影響。Varenicline 的血漿蛋白質結合率低 (<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

特殊族群藥物學研究和族群藥物學分析的結果顯示，varenicline 的藥物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的顯著差異。

年齡：老年病人

一項合併劑量和多劑量投與的藥物學研究顯示，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，其藥物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 (估計肌酐廓清率 > 50 mL/min，且 < 80 mL/min) 的藥物學特性並無改變。Varenicline 暴露量在中度腎功能受損病人 (估計肌酐廓清率 ≥ 30 mL/min，且 < 50 mL/min) 較輕度腎功能正常者 (估計肌酐廓清率 > 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物學性質應不受影響。

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 (C₁₀ > 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 酶類 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 (例如利尿劑的 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，因為如此所導致的 varenicline 全身性暴露量的增加，並不代表具有臨床意義。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 酶類系統的藥物可能不會改變 CHAMPIX 的藥物學性質 [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 會與 digoxin、warfarin、尼古丁交叉作用片、bupropion 併用及 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物學藥物交互作用。

Metformin

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

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物學性質。

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 時的藥物學性質，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 藥物學性質的改變 [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物學性質 [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物學性質，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，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 及 5 和 15 mg/kg) 連續兩年，結果雄性大鼠 (每個劑量水平別各有 6 隻) 的膀胱腫瘤 (hibernoma，慢性前列腺炎) 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定。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/Hprt 分析，以及大鼠骨髓體內和人類淋巴細胞體外之細胞基因突變分析。

生殖力受損

雄性或雌性 Sprague-Dawley 大鼠給予 varenicline 最高每日劑量 15 mg/kg (分別相當於 [MRHD] 最大建議人類劑量 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/公斤的結果下觀察到母體毒性 (特徵為體重增加量減少)。但是當懷孕大鼠給予 varenicline 特效劑量最高達每日口服劑量 15 mg/kg 時，發現其子產下剛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證實。在自我評估報告來決定，完全戒菸是根據每週訪視 (visit) 時病人的自我评价報告來決定，並利用測量呼出一氧化碳的含量 (CO < 10 ppm) 來確認認定。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 (接受 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。受試者平均每日吸菸 21 支香菸 (目標戒菸日期) 大約平均 25 年。病人在之前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 療效的研究分別針對心血管病病人以及慢性阻塞性肺病病人 [參見臨床試驗 (14.7)]，也指示正在治療的 8 天和重慶 35 天之間進行一個戒菸日期的病人 [參見臨床試驗 (14.4)]，納入上市後戒菸或有戒菸後復抽的病人 [參見臨床試驗 (14.6)]，納入上市後戒菸或戒菸後復抽的慢性病人之神經精神安全性結果試驗 [參見警告和注意事項 (5.1)、臨床試驗 (14.10)] 以及無法或不願意突然戒菸且獲許逐步戒菸的病人 [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 和安替劑的劑量範圍研究。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 和安替劑的療效。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，每個劑量分為兩種不同方式投與：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，而安替劑組受試者則僅有 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，而安替劑組受試者則僅有 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 或安替劑投藥方式的療效。經過一週初始劑量調整至投與劑量每日兩次 0.5 mg 後，受試者可以在每週一次 0.5 mg 至每日兩次 1 mg 的劑量範圍內自行隨意調整劑量。最大劑量中有 69% 的受試者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% 的病人所選擇的劑量組別 (modal dose) 為每日兩次 1 mg，略超過一半的選擇研究者所選擇之劑量劑量為每日 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，而安替劑組受試者則僅有 12%。此外，CHAMPIX 有 29% 的受試者從 TQD 後一週至治療結束期間都能持續戒菸，而安替劑組受試者則僅有 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 和緩釋型 bupropion (sustained release, SR) 每日兩次 150 mg 和安替劑的輔助戒菸療效。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，接著一天投與每日兩次 0.5 mg。緩釋型 bupropion 的劑量調整是經過兩次投與每日一次 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%) 或使用安替劑者 (17%)，緩釋型 bupropion 治療組的戒菸率也優於安替劑者。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，安替劑組受試者則僅有 12%，而緩釋型 bupropion 組則僅有 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 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%) 或使用安替劑者 (18%)，緩釋型 bupropion 治療組的戒菸率也優於安替劑者。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，安替劑組受試者則僅有 11%，而緩釋型 bupropion 組則僅有 21%。

圖 1: 持續戒菸，第 9 週至第 12 週

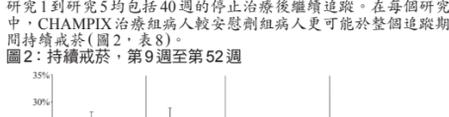


表 7: 持續戒菸，第 9 週至第 12 週 (95% 信賴區間)

	CHAMPIX 0.5mg 每日兩次	CHAMPIX 1mg 每日兩次	CHAMPIX 彈性劑量	Bupropion 緩釋劑型	安替劑
研究 2	45% (39%, 51%)	51% (44%, 57%)			12% (6%, 18%)
研究 3			42% (40%, 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，相較於安替劑，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。在每個追蹤期中，CHAMPIX 治療組病人較安替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

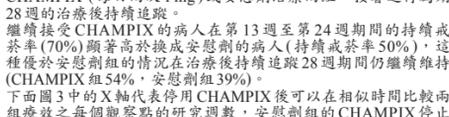


表 8: 持續戒菸，不同研究中第 9 週至第 52 週 (95% 信賴區間)

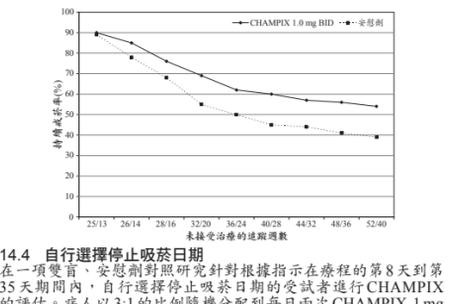
	CHAMPIX 0.5mg 每日兩次	CHAMPIX 1mg 每日兩次	CHAMPIX 彈性劑量	Bupropion 緩釋劑型	安替劑
研究 2	19% (14%, 24%)	23% (18%, 28%)			4% (1%, 8%)
研究 3			22% (16%, 29%)		8% (3%, 12%)
研究 4		21% (17%, 26%)		16% (12%, 20%)	8% (5%, 11%)
研究 5		22% (17%, 26%)		14% (11%, 18%)	10% (7%, 13%)

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) 先開始服用 CHAMPIX 每日兩次 1 mg 連續 12 週，在第 12 週時已停止服用至少一週的病人 (N=1210) 接著隨機雙盲分配繼續 12 週接受 CHAMPIX 治療 (每日兩次 1 mg) 或安替劑治療兩組，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%) 顯著高於換成安替劑的病人 (持續戒菸率 50%)，這種優於安替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%，安替劑組 39%)。

下面圖 3 中的 X 軸代表停用 CHAMPIX 後可以在相似時間比較停止治療之後追蹤從第 13 週開始，CHAMPIX 組從第 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 1 mg 組 (n=486) 或安替劑組 (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 1 氧化氮 (CO) 檢測確認為戒菸成功的比例 (54%) 要高於使用安替劑的病人 (19%)。在第 9 週至第 24 週期間的比例 (35%) 也高於使用安替劑的病人 (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) 或安替劑組 (N=750) 治療 24 週，並於治療後繼續追蹤至第 52 週。受試者組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 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替劑組。

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 CHANPIX 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) 或安替劑組 (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 CHAMPIX 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 檢測確認為戒菸成功的比例 (45%) 要高於使用安替劑的病人 (12%)。在第 9 週至第 52 週期間的比例 (20%) 也高於使用安替劑的病人 (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	安替劑	CHAMPIX 1 毫克 每日兩次	安替劑
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，FEV₁/FVC < 70%，且 FEV₁ ≥ 預期正常值 < 50% 的輕至中度 COPD 病人進行 CHAMPIX 的評估。受試者在隨機分配後分別服用 CHAMPIX 1 毫克每日兩次 (N=223) 或安替劑 (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 檢測確認為戒菸成功的比例 (41%) 要高於使用安替劑的受試者 (9%)。在第 9 週至第 52 週期間的比例 (19%) 也高於使用安替劑的受試者 (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	安替劑	CHAMPIX 1 mg BID	安替劑
COPD 試驗	41% (34%, 47%)	9% (6%, 13%)	19% (14%, 24%)	6% (3%, 9%)

14.8 患有心血管疾病病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) 的受試者進行隨機、雙盲、安慰劑對照試驗中評估 CHAMPIX 的療效。受試者被隨機分配 CHAMPIX 1 mg 每日兩次 (N=353) 或安替劑 (N=350)，參與 12 週的治療期，接著於治療後繼續追蹤 40 週。接受 CHAMPIX 治療的受試者，在第 9 週期間以後 CO 檢測確認為戒菸成功的比例 (47%) 優於接受安替劑治療的受試者 (14%)；而在第 9-52 週的比例 (20%) 也優於接受安替劑治療的受試者 (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	安替劑	CHAMPIX 1 mg 每日兩次	安替劑
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 死亡事件都是用 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替劑治療者 [參見警告和注意事項 (5.5)、不良反應 (6.1)]。下方表格顯示死亡比率及在 CHAMPIX 組內發生率高於安替劑組之特定非致死性嚴重 CV 事件。而這些事件是由首性獨立委員會所判定。未列出的非致死性嚴重 CV 事件，其發生率與安替劑組相同或高於安替劑組。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 的處理和心絞痛住院治療中接受手術的。

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) n (%)	安替劑 (N=350) 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 > 安替劑組)		
直到治療 30 天後		
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)
治療後超過 30 天後，直到 52 週		
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 CV 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綜合分析 (涵蓋 7002 名病人：4190 位病人使用 CHAMPIX，2812 位病人使用安替劑)，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屬於綜合分析中。綜合分析顯示，CHAMPIX 組所有原因死亡事件 (CHAMPIX 4 起 [0.14%]；安替劑 7 起 [0.25%]) 和 CV 死亡事件 (CHAMPIX 2 起 [0.05%]；安替劑 2 起 [0.07%]) 發生率都低於安替劑組。

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

表 13: 一項針對 15