

Varenicline已知主要經由腎臟排泄，因此CHAMPIX在腎功能受損患者引起毒性反應的危險性可能較大。由於年老患者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)]。

建議老年患者無需調整劑量。

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患者，毋須降低劑量。對重度腎功能受損(估計肌酸酐清除率<30 mL/min)的患者，以及正在進行血液透析治療的末期腎病患者，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名患者中不到一名有欣快感的通報案例。CHAMPIX在較高劑量時(高於2 mg)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%的患者出現易怒和睡眠障礙增加的現象，此結果顯示varenicline對一些患者可能造成輕度的生理依賴性，但與成癮性無關。

在一項人類實驗室溫用傾向研究中，吸菸者口服varenicline單劑量1mg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

齧齒動物的研究顯示，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

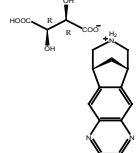
若發生用藥過量情況，應視實際需要使用標準的支持方法。

Varenicline曾經顯示可以在末期腎病患者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α4β2尼古丁丁乙醯膽鹼受體亞型(α4β2 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淡黃色粉末固體，其化學名爲：7,8,9,10-tetrahydro-6,10-methano-6H-pyrazino[2,3-h][3]benzazepine, (2*R*,3*R*)-2,3-dihydroxybutanedioate (1:1)，易溶於水。Varenicline酒石酸鹽的分子量361.35，分子式爲C13H13N3•C4H6O6。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毫克膜衣錠所含)、歐巴代®藍色膜衣配料(Opadry® Blue，1毫克膜衣錠所含)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α4β2受體結合的強度較與其他常見尼古丁受體(α4β3：>500倍；α7：≥3,500倍；α1β6：>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(Ki=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晚餐時間所影響。

分布

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的代謝程度極輕，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：老年病患

一項合併單劑量和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：兒童病患

由於CHAMPIX用於兒科患者的安全性和有效性尚未確定，因此CHAMPIX並不建議用於18歲以下的患者。年齡12-17歲(含)兒科病人vArenicline單一劑量與多劑量藥物動力學已被研究，並且顯示在每日0.5 mg與2 mg的劑量範圍之間幾乎呈劑量正相關關係。若以AUC (0-24)來評估穩定狀態下的全身性曝露量，顯示出體重>55 kg的青少年病人在成年人族群所得數據相近。當給予每日兩次0.5 mg的劑量，平均而言，體重<55 kg的青少年病人在穩定狀態下varenicline每日曝露量較高於成年族群(約40%)。

腎功能受損

Varenicline在輕度腎功能受損患者(估計肌酸酐清除率>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患者(估計肌酸酐清除率≤30 mL/min，且≤50 mL/min)較腎功能正常者(估計肌酸酐清除率=80 mL/min)增加1.5倍，而在重度腎功能受損患者(估計肌酸酐清除率≤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)患者，其varenicline暴露量於每日投與一次0.5 mg劑量為期12天後增加的2.7倍。此情況下所得varenicline的血漿Cmax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，末期腎病患者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在肝功能受損患者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(C3a>6,400 ng/mL)；1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1及3A/4/5。此外，使用人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糖運蛋白質，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的主動腎臟分泌法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的代謝不到其清除率的10%，一些已知會影響細胞色素P450酵素系統的藥物可能不會改變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、尼古丁膚皮貼片、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)時並未影響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)不會改變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)並未影響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)]。

尼古丁替代療法(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

致突變性

終身致突變性研究以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有任何致癌性的證據。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%的腎袋肉瘤(hibernoma，褐色脂肪腫瘤)發生率在給予中間劑量(一個腫瘤/鼠，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，以及大鼠腎髓質體內和人類肺大細胞體外之細胞基因突變試驗。

生殖力受損

雄性成年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(特徵為體量增加量減少)。但是當微乎其量給予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。在所有臨床試驗中，充分戒菸是根據每位(visit)時患者的自我評估報告來決定，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治療患者的完成率為65%。除了隨機範圍研究(受試者1)和持續戒菸的臨床試驗研究(2)之外，患者在接受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，受試者平均每周大約吸21支香菸，吸菸歷史大約平均25年。患者都先預設一個停止吸菸的日期(目標戒菸日期)，在該日期之前一週開始治療。另有七項評估Champix療效的研究曾分別針對心血管疾病患者以及慢性阻塞性肺病患者[參見**臨床試驗**(14.7)、(14.8)]，指示在治療的第8天與第35天之間任意一個戒菸日期的患者[參見**臨床試驗**(14.4)]。重度鬱症患者[參見**臨床試驗**(14.6)]，先前曾以CHAMPIX嘗試戒菸，但未能成功戒菸或治療後復發的患者[參見**臨床試驗**(14.6)]、納入上市後針對有或沒有精神疾病史患者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**(14.9)]以及無法或不願意對戒菸者且復指示進步戒菸的患者[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和安撫劑的劑量範圍研究。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名患者比較CHAMPIX每日1 mg或每日2 mg和安撫劑的療效。患者先接受為期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疗效的影響，每個劑量以兩種不同方式投與：有及無初始劑量調整。有關劑量調整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。有關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)檢測確認認為持續戒菸，而安撫劑組受試者則僅有12% (圖1)。此外，每日1 mg和每日2 mg組都有31%的受試者從TQD後一週至治療結束期間都能持續戒菸，而安撫劑組受試者則僅有8%。

研究 3

這個彈性劑量(flexible-dosing)研究總共納入312名患者比較由患者主導CHAMPIX或安撫劑劑量方式的療效。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%的患者所選擇的劑數劑量(modal dose)為每日兩次1 mg，略超過一半的參與研究者所選擇之劑數劑量為每日1 mg或更低劑量。

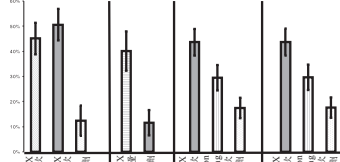
在接受CHAMPIX治療的受試者中，約有40%在第9週至第12週期間以CO檢測確認認為持續戒菸，而安撫劑組受試者則僅有12%。此外，CHAMPIX組有29%的受試者從TQD後一週至治療結束期間都能持續戒菸，而安撫劑組受試者則僅有21%。

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和安撫劑的輔助戒菸療效。患者先接受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的患者均排除在外。

研究4中接受CHAMPIX治療的患者在第9週至第12週期間以CO檢測確認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%)或使用安撫劑者(17%)，緩釋型bupropion治療組的戒菸率也優於安撫劑組。此外，安撫劑組患者有29%的受試者從TQD後一週至治療結束期間都能持續戒菸，安撫劑組受試者則僅有12%，而緩釋型bupropion組則有23%。同樣的，研究5中接受CHAMPIX治療的患者在第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%)或使用安撫劑者(18%)，緩釋型bupropion治療組的戒菸率也優於安撫劑組。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，安撫劑組受試者則僅有11%，而緩釋型bupropion組則有21%。

圖1：持續戒菸，第9週至第12週



	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	安撫劑
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，相較於安撫劑，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治療組患者較安撫劑組患者更可能於整個追蹤期間持續戒菸(圖2，表5)。

圖2：持續戒菸，第9週至第52週



	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	安撫劑
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%

14.4 戒菸衝動

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，相較於安撫劑，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治療組患者較安撫劑組患者更可能於整個追蹤期間持續戒菸(圖2，表5)。

圖2：持續戒菸，第9週至第52週

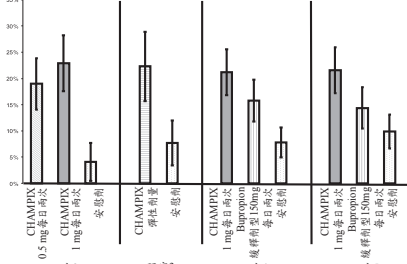


表5：持續戒菸，不同研究中第9週至第52週(95%信賴區間)

	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	安撫劑
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%

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。這項試驗中的患者(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患者(N=1210)接著隨機雙盲分配成繼續12週接受CHAMPIX (每日兩次1 mg)或安撫劑治療兩組，接著進行為期28週的治療後持續追蹤。

繼續接受CHAMPIX的患者在第13週至第24週期間的持續戒菸率(70%)顯著高於換成安撫劑的患者(持續戒菸率50%)，這種優於安撫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%，安撫劑組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，安撫劑組的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患者比例。

圖3：未接受治療之追蹤期間的持續戒菸率

