



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

戒菸輔助劑

21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患者。應提供患者適當的衛教資料和諮詢以支持 患者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。患者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.應在飯後口服,並以一登林水配服。 CHAMPIX的建議使用劑量如下表,先經過一週的劑量調整後,再改爲每日兩次服用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

患者應使用CHAMPIX治療12週

患者若未能在12週的初始治療期間成功戒菸或治療後又菸應復發,一旦造成戒菸失敗的因素得以被確認並處置,應該鼓勵 這些患者繼續嘗試戒菸。

患者若未能在12週的初始治療期間成功戒菸或治療後又菸應復發,一旦造成戒菸失敗的因素得以被確認並處置,應該鼓勵

這些患者繼續嘗試戒菸。 是者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。患者在開始使用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。請鼓勵患者在準備好時,嘗試提早戒菸[參見**臨床試驗(14.5)]**。

患者若無法忍受CHAMPIX的不良反應,可以暫時或永久調降劑量。

腎功能受損患者 輕度至中度腎功能受損患者無須調整劑量。

對於嚴重腎功能受損的患者(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,患者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)患者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)] 年老患者及肝功能受損患者的投與

肝功能受損患者無須調整劑量。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[參見特殊族群之使用(8.5)]。

CHAMPIX用於兒童患者的安全性及有效性尚未建立,因此CHAMPIX不建議用於18歲以下的患者。 3 劑型與劑量規格

防囊狀變凸錠劑: 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)。

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

5.1 包含自殺在內的神經精神不良事件

5.1 巴吕田权住內的伸經相中不良事件 接受CHAMPIX治療的患者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、自殺未退和自殺。某些戒菸患者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但仍持續抽菸的患者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患者;某些患者有精神疾病恶化的狀況。

有些神經精神不良事件,包括不尋常且有時候對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]。 觀察患者是否出現神經精神不良事件。應告知患者及照護者,若患者有平時未觀察到的情緒激動、情緒低落或行爲改變 或是惠者出現自毅意念或自殺行為時,建議患者應停止服用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、患者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

CHAMPIX的神經精神安全性以一項涵蓋無神經精神病史患者(非精神性群組,N=3912)與具有神經精神病史患者(精神性群 组,N=4003)的隨機分組、雙盲、活性劑及安慰劑對照研究進行評估。在非精神性釋組中,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,各活性治療組的終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爲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 精神事件報告率爲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%的患者, 其中0.2%需要精神性入院[參見臨床試驗(14.9)]。

在臨床試驗期間及上市後使用經驗中,曾有接受CHAMPIX治療的患者癲癇發作的報告。有些患者原本並無癲癇發作病史,而其他患者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患者,開立CHAMPIX處方前應衡量此項潛在風險和效益。應告知患者,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)]。

○○ Hand 入上IVII 目前已有患者在使用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 行爲,且經常伴隨對事件失憶。應告知患者在使用CHAMPIX期間減少飲酒量,直到確認CHAMPIX是否會影響其對酒精耐

受度爲止[參見不良反應(6.2)]。

スールの 目前已有使用CHAMPIX患者有關交通意外、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,患者通報有嗜睡、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。應建議患者在 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

項針對患有穩定型心血管疾病之患者投予CHAMPIX的安慰劑對照臨床試驗中(每個治療組各有約350位患者),接受 CHAMPIX治療的患者,所有原因死亡率與心血管死亡率較低,但是發生某些非致死性心血管事件的頻率要高於使用安慰劑 治療的患者[參見不良反應(6.1)]。表1為死亡率及CHAMPIX治療組高於全聚劑組的非致死性嚴重心血管事件的發生率 事件係由一個獨立盲性委員會負責判定。未列出的非致死性嚴重心血管事件在安慰劑組的發生率大於或等於CHAMPIX治療 組。同類型心血管事件發生不只一次的患者,在每一列只計算一次。某些患者因非致死性心肌梗塞或心绞痛住院治療,而 接受冠狀動脈重建手術。

表1. 針對穩定型心血管疾病患者的安慰劑對照CHAMPIX試驗中,死亡及判定為非致死性的嚴重心血管事件死亡與心血管事件 (N=353) (N=350)n (%) n (%) 死亡(52週內的心血管死亡與所有原因死亡) 所有原因死亡 2(0.6)5 (1.4) 非致死性心血管事件(CHAMPIX比率>安慰劑) 治療後30天内 非致死性心肌梗塞 4(1.1) 1 (0.3) 非致死性中風 治療後30天至52週之間 2(0.6)0(0)非致死性心肌梗塞 3 (0.8) 2 (0.6) 需要進行冠狀動脈重建手術 7(2.0)2(0.6)暫時性局部缺血發作 1(0.3)0(0)

新診斷的末梢血管疾病(PVD)或進行PVD處置 5 (1.4) 2 (0.6) 針對15項治療期≥12週的臨床試驗,包含7002名患者(CHAMPIX 4190,安慰劑2812),進行統合分析以系統性評估CHAMPIX 的心血管安全性。統合分析中包含上述的穩定型心血管疾病患者,結果顯示CHAMPIX治療組的所有原因死亡率(CHAMPIX 6 [0.14%];安慰劑7[0.25%])與心血管死亡率(CHAMPIX 2[0.05%];安慰劑2[0.07%])皆低於安慰劑組

[10.1470],安慰期 [10.2570])與心血管事人上年[CHAMITA 2 [0.0570],又公州之[0.0770] 自 [0.0570],又公州之[0.070] 自 [0.0570],立公司之 [0.0570],立之之 [0.0570],立之之 [0.0570],立之之 [0.0570],立之之 [0.0570],因此是 [0.0570],因是 [0.0570],因此是 [0.0570],因是 [0.0570],因此是 [0.0570],因此是 [0.0570],因此是 [0.057

表2. CHAMPIX與安慰劑的15項臨床試驗所進行的統合分析裡,MACE的案例數、危險比(hazard ratio)與發生率差異* CHAMPIX N=4190 N=2812 MACE案例,n (%) 1316 839 危險比(95% CI) 1.95 (0.79, 4.82) 每1,000人年的發生率差異(95% CI)

統合分析顯示,患者接受CHAMPIX治療後30天內發生MACE的危險比為1.95 (95%信賴區間為0.79至4.82),估計相當於暴露每1,000人年會增加6.3件MACE。統合分析顯示,在不同時間範圍與事先定義的敏感度分析裡,包含各種試驗分組與心血管 結果,CHAMPIX組發生心血管評估指標的比率高於安慰劑組。雖然這些發現並無統計顯著性,但是具有一致性。由於整體 事件數太少,因此差異不太可能具有統計顯著性。

6.30 (-2.40, 15.10)

THONAX INCAMORIAN THE TOWN IN A ILL CHAMPIX 的研究並未納入患者不穩定型心血管疾病或在篩選前兩個月內曾發生心血管事件的患者。應屬咐患者,如果出現新的心血管疾病症狀或既有的症狀出現惡化的現象,一定要告知他們的健康照護人員。對患有心血管疾病的吸菸者,應權衡 使用CHAMPIX的風險與效益。吸菸是一個獨立且重大的心血管疾病危險因子。和使用安慰劑治療相比較,CHAMPIX已證實 可提高持續戒菸一年的可能性。

在使用CHAMPIX的患者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。請指示患者如果發生夢遊,應停用CHAMPIX並告知其醫護人員[參見不良反應(6.2)]。

ンバ 皿画に小理性N型吸XXIBE 在上市後通報案例中,有接受CHAMPIX治療患者發生包括血管性水腫的過敏反應。臨床微侯包括臉部、口腔(舌頭、嘴唇和齒離)、四肢末端和頸部(喉嚨和喉頭)腫脹[参見不良反應[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。患者若有這些症狀,應指示患者停用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患者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,請指示患者在初次皮膚起疹伴隨黏膜損傷或任何其他過敏微象出現 時,應立即停用CHAMPIX,並聯絡患者醫療照護人員。

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 患者,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之最高建議劑量的患者中,噁心的發生率爲30%,在以相同給藥方式使用安慰劑的 患者中則爲10%。在初始劑量調整後使用CHAMPIX每日兩次0.5 mg的患者中,噁心的發生率爲16%,在使用安慰劑的患者中 則爲11%。在治療爲期12週的研究中接受CHAMPIX每日兩次1 mg治療的患者約有3%因爲噁心而中途退出試驗。對於無法忍 受噁心的患者,應考慮調降劑量。

6不良反應 列嚴重不良反應皆爲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爲詳盡的説明: 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)]

• 心血官事件[參見醫語和注意事項(5.5)] • 夢遊[參見醫語和注意事項(5.6)] • 血管性水腫和過敏反應[參見醫語和注意事項(5.7)] • 嚴重皮膚反應[參見醫語和注意事項(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%,且爲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。

三個月的研究中,給予CHAMPIX每日兩次1 mg的患者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治療的患者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%,安慰劑組爲0.5%)、失眠(1.2%,安慰劑組爲1.1%)和異夢(0.3%,安慰劑組爲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。

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名接受治療爲期至少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患者中的發生率約為30%,在以相同給藥

方式使用安慰劑的患者中則爲10%[參見**警語和注意事項(5.9)**] 表3所列爲第一週採用調整劑量後繼續12週間定劑量上市前研究(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劑量組患者的發生率≥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組患者的發生率則須≥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)"歸類爲同組,但是各個患者通報兩個或更多同組的不良事件時只視爲發

表3: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≥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%的患者) CHAMPIX 系統器官分類 CHAMPIX 安慰劑 0.5 mg每日兩次 1 mg每日兩次 高階分組用詞 N=805 N=821 胃腸道徵兆及症狀 噁心 16 30 10 腹痛* 脹氣 消化不良 嘔吐 胃腸道蠕動/排便狀況 胃食道逆流症 唾液腺狀況 精神性病變 睡眠障礙 失眠** 19 18 13 異夢 睡眠障礙 13 神經系統 19 15 13 頭痛 神經性病變NEC 味覺障礙 0 -般性病變 一般性病變NEC 疲勞/不適/衰弱 呼吸/胸腔/縱隔 呼吸系統病變NEC 呼吸困難 上呼吸道病變 皮膚/皮下組織 表皮和皮膚狀況 代謝及營養 食慾/一般性營養病變 食慾增加

食態降低/厭食 包括選用詞腹部不適(腹痛、上腹痛、

***包括選用詢失眠/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5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患 者中的通報率較高(例如在一年研究中接受CHAMPIX每日兩次1 mg治療的患者約有40%有噁心的不良事件通報,安慰劑治療

下面所列爲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 治療的患者)患者接受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

也名亦名已經別於用面外民事件依不成份年末的可能及的事件、外型過程而無人大意義的事件,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一不常見:貧血、淋巴腺病變;罕見:白血球增多、脾腫大、血小板減少。 心臟病變一不常見: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。

<u>| 日及迷路病變</u> — 不常見:耳鳴、眩暈;罕見:耳蕈、梅尾爾氏症(Meniere's disease)。 | 内分泌病變 — 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、囊下白内障(Cataract subcapsular)

一般任何變一年兒·胸湖、口海,不吊見·胸部不過、發表、不經、類流行為自疾病、發熱。 肝膽病變一罕見:贍囊病變。 實驗<mark>至檢查</mark>一常見: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<u>肉骨骼及結締組織病變</u>一常見:關節痛、背痛、肌肉痛;不常見:關節炎、肌肉痘擊、肌肉骨骼疼痛;罕見:肌炎、骨質

(10/0) 與安恐剛治療忍有的4/0)、愛質情念狹恋及[年城(2/0為1/0))、及及於恐情念[至於之母]、 (2/2) (2/ 以及因心絞痛而住院治療(0.6%與1.1%)。在長達52週的非治療追蹤期間,經過判定的事件包括必須進行冠狀動脈重建手術 (2.0%與0.6%)、因心絞痛而住院治療(1.7%與1.1%)、以及新診斷的末梢血管疾病(PVD)或進行PVD處置(1.4%與0.6%)。在必須 進行冠狀動脈重建手術的患者中,有些患者進行這項手術是做為非致死性MI與住院治療心絞痛時之處置的一部份。在52週研究期間,有0.3%的varenicline組患者與0.6%的安慰劑組患者發生心血管相關死亡。

可力功測》有2020年1000年2016年100日東京市場立場有2020年20日東京市場所成立。 計劃穩定型精神分裂症或情感型精神分裂症的患者所進行的試验中,128名服用抗精神病藥物的吸菸患者,以2:1隨機分配 至varenicline (1 mg, 毎日兩次或安慰劑共12週,皆伴隨12週末服用藥物的追蹤期。服用varenicline最常見的不良事件爲噁心 (24%與安慰劑14.0%)、頭痛(11%與安慰劑19%)、嘔吐(11%與安慰劑9%)。在神經精神不良事件的報告中,失眠是唯一兩治療 組的受試者皆≥5%的不良事件,而相較於安態劑,varenicline組的發生率較高(10%與5%)。這些常見的神經精神不良事件,發生在服藥期間或使用最後一劑試驗藥物的30日內。依據正性及負性症狀量表測定的結果顯示,兩治療組的精神分裂症皆 未持續惡化。Simpson-Angus量表評估顧示,維體外徑症狀無整體變化。Simpson-Angus量表評估顧示,維體外徑症狀無整體變化。Simpson-Angus量表評估,有一半以上的患者過去生活中曾出現自殺行爲或念頭(varenicline 62%與安慇劑51%),但 有11%的思看有目敬行為異态頭,而安慰問題有9%的心面有目故行為異态明。而不仅如问,valcincincan有11/vuy心看有日故行為或念頭,而安慰劑組有5%的患者有自殺行為或念頭。許多在追蹤期間報告有自殺行為或念頭的患者,在治療期間並無此情形;然而,沒有新的自殺行為或念頭是在停藥後短時間(1週內)出現的(上市後報告所發現的現象)。無自殺身亡案例,

慰劑組另有1名受試者於治療過程中(第73天),發生自幾可能試圖自敘的事件。Varenicline組中的1名受試者,於使用最後一劑試驗藥物第76天後,因過量使用違禁藥物而死亡,且無法排除自殺的可能性。 在針對有或沒有精神疾病史患者所進行的試驗中,最常發生於接受varenicline受試者的不良事件與上市前的試驗結果類似。

整個研究群體中,發生於≥10%接受varenicline受試者的不良事件爲噁心(25% vs.安慰劑組7%)與頭痛(12% vs.安慰劑組10%)。 此外,下列爲發生於各群組≥2%之治療組患者(varenicline vs.安慰劑)的精神不良事件。在非精神性群組中,不良事件爲異夢 (8% vs. 4%)、易怒(3% vs. 3%)、焦躁(5% vs. 6%)、憂鬱情緒(3% vs. 3%)、失眠(10% vs. 7%)、煩躁(3% vs. 4%)、睡眠障礙(3% vs. 2%)。在精神性群組中,不良事件爲異夢(12% vs. 5%)、易怒(5% vs. 4%)、焦躁(8% vs. 6%)、憂鬱情緒(5% vs. 5%)、 憂鬱(5% vs. 5%)、失眠(9% vs. 7%)、煩躁(5% vs. 7%)、緊張(2% vs. 3%)、睡眠障礙(3% vs. 2%)。

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戒菸患者產生憂鬱、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治療的患者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)**] 目前已有患者在使用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

是攻擊性的行爲[參見警語和注意事項(5.1)及(5.3)]

定及字性的行為[今兄壽品和注意事項[3.1]來(3.3]]。 目前已有過敏性反應的通報案例,包括血管性水腫[今見壽語和注意事項[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[參見壽語和注意事項[5.8]]。 在使用CHAMPIX的患者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,患者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同存有暫時性的關聯,因此不能排除varenicline在其中有促進作用的可能性[參見壽語和注意事項[5.5]]。 曾有開始使用CHAMPIX後的患者發生高血糖的通報案例。 過去在接受CHAMPIX治療的患者中,曾有夢遊的通報案例,而且有些案例導致患者對自己、他人或財物造成傷害[參見警語

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 (每日雨次,每次1 mg)不會改變46名吸菸者投與bupropion (每日雨次,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 (每日雨次,每次1 mg)和尼古丁經度貼片(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

8 特殊族群之使用

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)。

關於現有孕婦使用CHAMPIX的人體資料,尚不足以推論出藥物相關風險。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,不過在爆棄量相當於人類最高建議劑量(Maximum Recommended Human Daily,MRHD)所達到之爆藥量的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 計值分別爲2-4%和15-20%。 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 <u>資料</u> 模型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,曝藥量爲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(特徵烏體重增加量減少)和胎兒體重減輕的現象。依AUC換算,當曝藥量爲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,爲MRHD所達到之人體曝藥量的36倍),曾觀察到母體毒性 (特徵爲體重增加量減少)。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 授到 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

如arenicline存在於發泉大鼠的乳汁中[麥見齒料]。然而,由於滋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,仍應同時者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。

福防子皇 陆床者皇 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濃度爲母體血清濃度的5-22%。 8.3 兒童使用

CHAMPIX用於兒童患者的安全性及有效性尚未建立。 8.4 老年人使用

0.4 至47/区/M 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患者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 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(估計肌酸酐廓清率<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,但與成瘾性無關。 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

電齒動物的研究顯示,varenicline會產生與尼古丁類似的行爲性反應。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 使用调量

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

CHAMPIX膜衣錠含有varenicline (酒石酸鹽【tartrate salt】形式),此成分為α4β2尼古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的酒石酸鹽烏白色或灰白色到淺黃色粉末固體,其化學名烏: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<math>0.5 克的膠囊狀雙凸膜衣錠,呈白色或灰白色,其中一面有内凹的「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 量,相當於0.5毫克的Vareinclinie/海離基(litee dase),華東日電光的Vareinclinie/海離基(litee dase)。華欽中電色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)。

12.1 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在戒菸的療效被認爲是來自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 12.3 藥物動力學特性

吸收 公·Lo 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,且全身可用率爲~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(≤20%),且與年齡和腎功能均無關。

<u>排除</u> Varenicline的排除半衰期約爲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名健康之年老男性及女性吸菸者(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立,因此CHAMPIX並不建議用於18歲以下的患者。年齡12-17歲(含) 兒科病人的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比例關係。若以AUC (0-24)來評估穩定狀態下的全身性曝藥量,顯示出體重>55 kg的青少年病人和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每日曝藥量較高於成年族群(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

在中度腎功能受損患者(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患者(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)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(IC₅₀>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裁體(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,因爲如此所導致之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

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%),這是因爲varenicline腎臟廓清率下降而造成 Diaoxin

Varenicline (1 mg每日雨次)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)]。

<u>尼古丁替代療法(NRT)</u>: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葉動學性質,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

型面II 終身致無性研究以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 watcrincture (安日17分平13 mg/kg)建項內中,結本學生入風(安國南里安學性)的合有(05更)的重於脂獨(mibernoma,獨巴脂肪腫瘤)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

本人之上 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。

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(特徵爲體重增加量減少)。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 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。

1可回冲的4mx 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)時患者的自我評估報告來決定,並利用測量呼出一氧化碳 級無干並員。在所有臨床試驗干,元生成於定依據每週的稅(Visi)時思看的自我所信報音不決定,並利用例里行出一氧化數 的量(CO≤10 ppm)來確效認定。這些試驗中接受CHAMPIX治療患者的完成率為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,患者在接受12週的治療之後停止治療,接者持續追蹤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。患者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患者以及慢性阻塞性肺病患者[參見**臨床試驗(14.7)**]、依指示在治療的

第8天與第35天之間任選一個成菸日期的患者[參見臨床試驗(14.4)]、重度鬱症患者[參見臨床試驗(14.8)]、先前曾以CHAMPIX 嘗試戒菸,但未成功戒菸或治療後復抽的患者[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<mark>點語和注意事項(5.1)、臨床研究(14.9)]</mark>以及無法或不願意突然戒菸且獲指示逐步戒菸的患者[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册,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。

研究1 這是一個爲期六週,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名患者比較CHAMPIX每日1 mg或每日2 mg和安慰劑的療效。患者先接受爲期12週的治療(包含一週的 調整期),接著停止治療並進行爲期40週的持續追蹤。CHAMPIX的每日總劑量分兩次投與,爲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)檢測確認爲持續戒菸,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名患者比較由患者主導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%的患者所選擇的眾數劑量(modal dose)爲每日兩次 I mg,略超過一半的參與研究者所選擇之眾數劑量為每日I 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,患者先接受12週的治療,接著進行鳥期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檢測確認爲持續戒菸者的比例(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

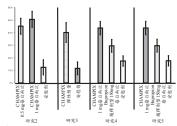


表4:持續戒菸,第9週至第12週(95%信賴區間) CHAMPIX CHAMPIX 安慰劑 Bupropion 0.5 mg 1 mg 彈性劑量 每日兩次 <u>毎日雨次</u> 51% 研究2 12% (44%, 57%) (39%, 51%) (6%, 18%) 12% 研究3 40% (32%, 48%) (7%, 17%)研究4 44% 30% (38%, 49%) (25%, 35%) (13%, 22%)研究5 (25%, 35%) (38%, 49%)(14%, 22%) 14.2 吸菸衝動

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。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治療組患者較安慰劑組患者更可能於整個追蹤 期間持續戒菸(圖2,表5)

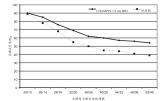
圖2:持續戒菸,第9週至第52週



0.5 mg 研究2 19% (14%, 24%) 研究3 8% (16%, 29%)(3%, 12%)21% 研究4 16% 8% (5% · 11%) (17%, 26%) (12%, 20%) 研究5 22% 14% 10% (17%, 26%) (11%, 18%) (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)或安慰劑治療兩組,接著進行爲期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%)顯著高於換成安慰劑的患者(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 仍維持戒菸的患者比例 圖3:未接受治療之追蹤期間的持續戒菸率



在一項變盲、安慰詢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。患者以3:1的比例隨機分配到每日兩次CHAMPIX 1 mg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治療的患者以一氧化碳(CO)檢測確認戒菸成功的比例(54%)要高於使用安慰劑的患者(19%)。在第9週至第24週期間的比例(35%)也高於使用安慰劑的患者(13%)。 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、

在一項32週、支負、安認剛有照听九斤,盲司到1,310名無広或不願息在口週內成於、仁觀息在12週期間逐步減少兵效於重、最後才完全戒於的受試者進行CHAMPIX的評估。受試者被隨機分配至每日雨次CHAMPIX 1 即與(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

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。納入本研究的患者於過去(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治療的患者以CO檢測確認戒菸成功的比例(45%)要高於使用安慰劑的患者(12%)。在 第9週至第52週期間的比例(20%)也高於使用安慰劑的患者(3%)。 表6:持續戒菸率(95%信賴區間),再度治療研究

	第9週至	第9週至第12週		第9週至第52週	
	CHAMPIX	安慰劑	CHAMPIX	安慰劑	
	1毫克		1毫克		
	每日雨次		每日雨次		
再度治療研究	45%	12%	20%	3%	
	(39%, 51%)	(8%, 16%)	(15%, 25%)	(1%, 5%)	
117 电左心 南答库序和提供	四安州时宁约马兴之				

14.7 患有心血管疾病和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至75歲、患有已確診超過2個月以上之穩定型心血管疾病(不含高血壓,或是在高血壓之外新增其它的診斷)的受試者進行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=353) 或安慰劑(N=350)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(47%)要高於使用安慰劑的受試者(14%),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(7%)。 -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 表7:持續戒菸率(95%信賴區間),針對心血管疾病(CVD)患者與慢性阻塞性肺病(COPD)患者所進行的研究 第9週至第12週 第9週至第52週

	CHAMPIX	安慰劑	CHAMPIX	安慰劑	
	1 mg		1 mg		
	每日雨次		每日雨次		
CVD研究	47%	14%	20%	7%	
	(42%, 53%)	(11%, 18%)	(16%, 24%)	(5%, 10%)	
COPD研究	41%	9%	19%	6%	
	(34%, 47%)	(6%, 13%)	(14%, 24%)	(3%, 9%)	
14.8 重度鬱症受討者		•	•		

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卷克每日兩次(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8: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 CHAMPIX **第9週至第52週** CHAMPIX 安 1 mg 1 mg 16% 10% 36% 20%

MDD研究 (30%, 42%) (11%, 20%) (15%, 25%) (7%, 14%) 14.9 上市後神經精神安全性結果試驗 14.9 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患者(非精神性群組,N=3912)與有神經精神病史患者(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根茶以上的受試者以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、尼古丁替代療法(NRT)貼片每日21 mg (逐步減量)或安慰劑,治療12週;患者將在治療後接受另外12週的追蹤[參見醫語和注意事項[5.1]] 囊括臨床顧著之神經精神(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、殺人愈念、狂躁、恐慌、偏執、精神異常、頻躁、自殺愈念、自殺行為或自殺。如表多所示,和較於安慰劑,非精神性群組使用CHAMPIX、bupropion及NRT並無伴隨與臨床顯著 NPS不良事件風險土升。

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 表9:無精神疾病史患者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) NRT Bupropior (N=968) 安慰劑 (N=987)(N=982) n (%) n (%) n (%) n (%) 臨床顯著NPS 30 (3.1) 34 (3.5) 40 (4.1) 嚴重NPS 精神性入院 5 (0.5) 2 (0.2) 1 (0.1) 1 (0.1) 1(0.1)0(0.0)1(0.1)表10所示,相較於非精神性群組(表9),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

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10:有精神疾病史患者發生臨床顯著或嚴重NPS不良事件的人數(以治療組呈現) NRT 安慰劑 CHAMPIX Bupropion (N=1004) (N=1007)(N=995)(N=997) n (%) n (%) n (%) n (%) 臨床顯著NPS 123 (12.2) 118 (11.8)

嚴重NPS 精神性入 6 (0.6) 5 (0.5) 8 (0.8) 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患者在治療過程中自殺。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患者,在第9至12週與第9至24週期間,使用CHAMPIX的受試

4(0.4)

者有較高的CO檢測確認或茲比例 NRT 安慰劑 每日21 mg (逐步減量) BID Bupropion 150 mg BID 第9到12週 非精神性群組 38% 26% 26% 14% (35%, 41%) (23%, 29%) (24%, 29%) (12%, 16%) 精神性群組 29% 19% 20% 11% (17%, 22%) (18%, 23%) (26%, 32%) (10%, 14%) 第9到24週 非精神性群組 (23%, 28%) (16%, 21%) 14% (16%, 21%) 13% (9%, 13%) 8% 精神性群組 (16%, 21%) (12%, 16%) (11%, 15%) (7%, 10%)

BID = 毎日雨次

16 包裝規格/貯存與操作 CHAMPIX為口服投與用劑型,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1 mg

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,其鋁箔排裝外爲包裝圖卡,載明服藥指示。

CHAMPIX≉	可以下包裝型態:
	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:内含14顆1 mg膜衣錠
	2週起始治療包裝 :內含11顆0.5 mg膜衣錠,14顆1 mg膜衣錠
	4週起始治療包裝:內含11顆0.5 mg膜衣錠,42顆1 mg膜衣錠
	2週持續治療包裝: 28顆1 mg膜衣錠
	4週持續治療包裝:56顆1 mg膜衣錠

儲存於25°C (77°F);短期可儲存於15-30°C (59-86°F)【參見USP控制室溫】。

本藥須由醫師處方使用 版本: USPI 201612-2

製造廠:R-Pharm Germany GmbH 地 址:Heinrich-Mack-Str. 35, 89257, Illertissen, Germany 藥 商: 輝瑞大藥廠股份有限公司 地 址:新北市淡水區中正東路二段177號