艾乐畅®

核准日期：2021 年 04 月 20 日

修改日期：2021 年 12 月 10 日

2021 年 12 月 23 日

2022 年 01 月 27 日

酒石酸伐尼克兰片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：酒石酸伐尼克兰片

英文名称：Varenicline Tartrate Tablets

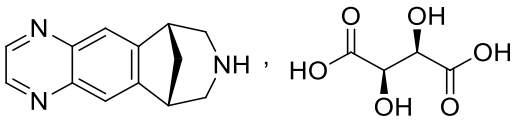
汉语拼音：Jiushisuan Fanikelan Pian

【成份】

本品主要成份为酒石酸伐尼克兰。

化学名称：7,8,9,10-四氢-6,10-亚甲基-6H-吡嗪酰胺[2,3-*h*][3]苯并氮杂草-(2R,3R)-2,3-二羟基丁二酸盐 (1:1)

化学结构式：



分子式：$C_{13}H_{13}N_3 \cdot C_4H_6O_6$

分子量：361.35

【性状】

本品为白色或类白色薄膜衣片（0.5mg 规格）或淡蓝色薄膜衣片（1mg 规格），除去包衣后显白色或类白色。

【适应症】

本品适用于成人戒烟。

【规格】

按 $C_{13}H_{13}N_3$ 计（1）0.5mg （2）1mg

【用法用量】

<u>剂量</u>

本品用于口服。首先按如下方法进行1周的剂量递增，之后推荐剂量为每日2次，每次

1mg。

第1～3日：	0.5mg，每日1次（白色片）
第4～7日：	0.5mg，每日2次（白色片）
第8日～治疗结束：	1mg，每日2次（淡蓝色片）

患者应设定戒烟日期并在此日期前1～2周开始服用本品。

患者应服用本品治疗12周。

对于经12周治疗戒烟成功的患者，可考虑续加一个12周疗程，剂量仍为每日2次，每次1mg，以维持戒烟状态。

对于不能或不愿突然戒烟的患者，应考虑循序渐进的方法服用本品戒烟。患者应在治疗的前12周减少吸烟，并在治疗期结束时戒烟。然后患者应继续再服用本品12周，以完成总共24周的治疗（见【临床试验】）。

对于非常希望戒烟和经先前的本品治疗未成功戒烟的患者，或者治疗后复吸的患者，再次尝试使用本品戒烟可能获益（见【临床试验】）。

对无法耐受本品不良反应的患者，可暂时或长期将剂量降至每日2次，每次0.5mg。

在戒烟治疗中，复吸的风险在紧随治疗结束的期间内升高。在存在高复吸风险的患者中，可以考虑药物逐渐减量。有戒烟意愿的患者和获得更多建议和支持的患者，戒烟治疗更易成功。

老年人

老年患者不需调整剂量（见**【药代动力学】**）。因老年患者更易发生肾功能减退，处方医生应考虑老年患者的肾功能状况。

肾功能损伤

轻（估测肌酐清除率>50ml/min且≤80ml/min）至中度（估测肌酐清除率≥30ml/min且≤50ml/min）肾功能损伤患者，不需调整剂量。

中度肾功能损伤且无法耐受不良反应的患者，可将剂量降至每日1次，每次1mg。

重度肾功能损伤患者（估测肌酐清除率<30ml/min），推荐剂量为每日1次，每次1mg。给药剂量应从每日1次，每次0.5mg开始，3天后增加至每日1次，每次1mg。本品对于终末期肾病患者的临床经验有限，因此不推荐在该人群服用本品（见**【药代动力学】**）。

肝功能损伤

肝功能损伤患者不需调整剂量（见**【药代动力学】**）。

梦游症患者

如果患者出现梦游症，应指示其停用本品并通知其医生（见**【注意事项】**）。

儿科患者

本品在儿科人群中的安全性及有效性尚未确定。尚不推荐本品应用于该人群（见**【药代动力学】**）。

服用方法

本品应用水整片吞服，餐前餐后均可服用。

【不良反应】

安全性总结

无论是否接受戒烟治疗，戒烟本身即伴随多种症状。例如曾有报道试图戒烟的患者出现烦躁不安、抑郁情绪、失眠、易激惹、挫折感、愤怒、焦虑、注意力无法集中、坐立不安、心率下降、食欲增加或体重增加等。本品临床研究的设计及结果分析中未对所出现的不良事件与药物或尼古丁戒断相关性进行区分。不良药物反应是根据上市前临床 II 期以及临床III期研究数据的评估而确定，并根据 18 项安慰剂对照的上市前和上市后研究（其中有大约 5,000 名患者接受了伐尼克兰治疗）的汇总数据进行更新。

完成初始剂量递增后，患者服用推荐剂量每日2次，每次1mg。报告最多的不良事件为恶心(28.6%)。恶心多数发生在治疗的早期，严重程度为轻至中度，很少导致治疗的中断。

不良反应表

下表中所列为治疗组发生率高于安慰剂组的不良反应，均按照系统器官种类及发生频率排列：十分常见(≥1/10)，常见(≥1/100至<1/10)，偶见(≥1/1,000至<1/100)，罕见(≥1/10,000至<1/1,000)。在每个频率群中，不良反应按照严重性由高到低的顺序列出。

系统器官分类	药物不良反应
感染与侵染	
十分常见	鼻咽炎
常见	支气管炎、鼻窦炎
偶见	真菌感染、病毒感染
血液和淋巴系统异常	
罕见	血小板计数减少
代谢与营养异常	
常见	体重增加、食欲减退、食欲增加
偶见	高血糖症
罕见	糖尿病、烦渴
精神异常	
十分常见	梦境异常、失眠
偶见	自杀意念、攻击性、惊恐反应、思维异常、坐立不安、情绪波动、抑郁*、焦虑*、幻觉*、性欲增强、性欲减退
罕见	精神异常、梦游症、行为异常、烦躁、思维迟钝
神经系统异常	
十分常见	头痛
常见	嗜睡、头晕、味觉障碍
偶见	癫痫发作、震颤、昏睡、感觉减退

罕见	脑血管意外、肌张力亢进、构音障碍、共济失调、味觉减退、昼夜睡眠节律紊乱
未知	一过性意识丧失
眼部异常	
偶见	结膜炎、眼痛
罕见	暗点、巩膜脱色、瞳孔散大、畏光、近视、多泪
耳及迷路异常	
偶见	耳鸣
心脏异常	
偶见	心肌梗死、心绞痛、心动过速、心悸、心率加快
罕见	房颤、心电图ST段压低、心电图T波波幅减低
血管异常	
偶见	血压升高、潮热
呼吸系统、胸部及纵隔异常	
常见	呼吸困难、咳嗽
偶见	上呼吸道炎症、呼吸道充血、发声困难、过敏性鼻炎、咽喉刺激、鼻窦充血、上气道咳嗽综合征、鼻漏
罕见	喉痛、打鼾
胃肠道异常	
十分常见	恶心
常见	胃食管返流性疾病、呕吐、便秘、腹泻、腹胀、腹痛、牙痛、消化不良、胃肠胀气、口干
偶见	便血、胃炎、排便习惯改变、嗳气、溃疡性口炎、牙龈疼痛
罕见	呕血、大便异常、舌苔厚腻
皮肤及皮下组织异常	
常见	皮疹、瘙痒
偶见	红斑、痤疮、多汗、盗汗
罕见	严重皮肤反应包括Stevens-Johnson综合征、多形性红斑、血管神经性水肿
肌肉骨骼与结缔组织异常	
常见	关节痛、肌痛、背痛
偶见	肌肉痉挛、胸部肌肉骨骼疼痛
罕见	关节僵硬、肋软骨炎
肾脏与泌尿异常	
偶见	尿频、夜尿症
罕见	尿糖、多尿
生殖系统及乳房异常	
偶见	月经过多
罕见	阴道分泌物、性功能障碍
全身异常及给药部位异常	
常见	胸痛、疲劳感
偶见	胸部不适、流感样疾病、发热、乏力、不适
罕见	寒冷感、囊肿
检查	
常见	肝功能检查异常
罕见	精液分析异常、C-反应蛋白升高、血钙降低
*依据上市后观测队列研究估计发生频率	

上市后经验：

在本品上市后使用期间，有下述不良事件上报。由于这些事件是由规模不确定的人群自发上报，因此无法估计事件的发生率或建立其与药物之间的因果关系。

在服用本品进行戒烟的患者中，上报事件包括抑郁、躁狂、精神异常、幻觉、偏执狂、妄想、杀人意念、攻击性、敌意、焦虑和惊恐，以及自杀意念、自杀企图与完成自杀（见**【注意事项】**）。不管是否采用药物治疗进行戒烟，患者都可能出现尼古丁戒断症状，及原有精神疾病的加重。并非所有患者都了解其是否患有精神疾病，也并不是所有患者都不再吸烟。

服用本品进行治疗的患者中有新发癫痫或原有癫痫恶化的上市后报告（见**【注意事项】**）。

患者在服用伐尼克兰期间有酒精兴奋作用增强的上市后报告。一些患者报告了神经精神症状，包括异常行为和有时发生攻击性行为（见**【注意事项】**）。

有服用伐尼克兰治疗的患者出现超敏反应的上市后报告，包括血管神经性水肿（见**【注意事项】**）。

有服用伐尼克兰的患者出现罕见但严重的皮肤反应的上市后报告，包括史约综合征（Stevens-Johnson 综合征）和多形性红斑（见**【注意事项】**）。

有服用伐尼克兰治疗的患者出现包括缺血性和出血性事件在内的心肌梗死（MI）和脑血管意外（CVA）的上市后报告。在大多数此类报告事件中，患者都有既往的心血管系统疾病和/或其他危险因素。虽然吸烟是引起心肌梗死和脑血管意外的危险因素，但是基于伐尼克兰的使用和事件之间存在时间相关性，还不能排除伐尼克兰的可能性（见**【注意事项】**）。

有服用伐尼克兰的患者出现高血糖症的报告。

有服用伐尼克兰治疗的患者出现梦游症的报告，在一些病例中导致了对自身、他人或财产有害的行为（见**【注意事项】**）。

【禁忌】

对本品活性成份或任何辅料成份过敏者。

【注意事项】

1. 戒烟效应

无论是否接受本品治疗，戒烟本身引起的生理变化即可改变一些药物的药代动力学或药效学，因此可能需要调整这些药物的应用剂量（例如氨茶碱、华法林及胰岛素）。吸烟诱导 CYP1A2 的活性，因此戒烟可能导致 CYP1A2 底物血浆水平升高。

2. 神经精神症状和自杀

在本品上市后经验中，出现了行为或思维改变、焦虑、精神病、情绪变动、攻击行为、抑郁、自杀意念和行为以及自杀企图的报告。

一项大型的随机、双盲、活性和安慰剂对照研究，比较了在具有和不具有精神疾病史的患者中，使用伐尼克兰、安非他酮、尼古丁替代疗法贴片（NRT）或安慰剂进行戒烟治疗时出现严重精神神经事件的风险。主要安全性终点为上市后经验中所报告的一系列复合精神神经不良事件。

与安慰剂组的主要复合终点相比较，在具有和不具有精神疾病史的患者中使用伐尼克兰

并未增加严重精神神经不良事件出现的风险（见**【临床试验】-针对具有和不具有精神疾病史的受试者的精神神经安全性研究**）。

抑郁情绪可能是一个尼古丁戒断症状。抑郁，包括罕见的自杀意念和自杀企图。

临床医生应该意识到，在尝试通过治疗或不通过治疗来戒烟的患者中，均有出现严重的精神神经症状急症的可能性。如果患者在接受伐尼克兰治疗时出现严重的精神神经症状，则应立即停用伐尼克兰并联系医护人员，对治疗进行重新评估。

精神疾病史

无论是否接受药物治疗，戒烟本身即与潜在精神疾病（如抑郁症）的恶化相关。

伐尼克兰戒烟研究提供了与具有精神疾病史患者相关的数据（见**【临床试验】**）。

在戒烟临床试验中，在不考虑治疗的情况下，与没有精神疾病史的患者相比，有精神疾病史的患者报告出现精神神经不良事件的频率更高（见**【临床试验】**）。

对于有精神疾病史的患者应特别关注，并告知患者相关信息。

临床研究分析

对包含 1907 位患者（伐尼克兰组 1130 位，安慰剂组 777 位）的 5 项随机、双盲、安慰剂对照研究进行了荟萃分析，采用哥伦比亚自杀严重程度评分量表（C-SSRS）评估自杀意念和行为。该荟萃分析包含一项针对具有精神分裂症或分裂情感障碍史患者（N=127）的研究和另一项针对具有抑郁史患者（N=525）的研究。结果表明，使用伐尼克兰治疗的患者自杀意念和/或行为的发生率与使用安慰剂的患者相比未增加，风险比（RR）为 0.79（95%可信区间[CI]：0.46，1.36），如表 1 所示。报告有自杀意念或行为的 55 位患者中，有 48 位（伐尼克兰组 24 位，安慰剂组 24 位）来自包含具有精神分裂症、分裂情感障碍或抑郁病史患者的两项试验。其他三项试验中观察到的事件较少（伐尼克兰组 4 位，安慰剂组 3 位）。

表1. 5项比较伐尼克兰和安慰剂的临床研究的荟萃分析中，经C-SSRS评估得出自杀意念和/或行为的患者人数和风险比

	伐尼克兰（N=1130）	**安慰剂**（N=777）
具有自杀意念和/或行为的患者*[n（%）]**	28（2.5）	27（3.5）
暴露量（患者年）	325	217
风险比#（RR；95% CI）	0.79（0.46，1.36）	

* 在这些事件中，每个治疗组有一位患者报告了自杀行为
** 治疗后 30 天内出现事件的患者；%未根据研究进行加权
# 每 100 患者年发生率的 RR

对 18 项双盲、随机、安慰剂对照的临床研究（包括表 1 中所述的收集了 C-SSRS 的 5 项研究）进行了荟萃分析，以评估伐尼克兰的精神神经安全性。该汇总分析包括 8521 位患者（伐尼克兰组 5072 位，安慰剂组 3449 位），其中一些患者基线时患有精神疾病。结果表明，伐尼克兰和安慰剂治疗组患者的总精神神经不良事件（不包括失眠）发生率相似，风险比(RR)为 1.01（95% CI: 0.89-1.15）。来自这 18 项试验的汇总数据表明，伐尼克兰组患者的各类不良精神事件发生率与安慰剂组患者相近。表 2 描述了最常报告（≥1%）的与精神科

安全性有关的不良事件类别（不包括失眠和睡眠紊乱）。

表2.在18项临床研究的汇总分析中，发生≥1%患者中的精神科不良事件

	伐尼克兰（N=5072）	安慰剂（N=3449）
焦虑障碍和症状	253（5.0）	206（6.0）
抑郁情绪障碍和紊乱	179（3.5）	108（3.1）
情绪障碍和紊乱 NEC*	116（2.3）	53（1.5）

* NEC=不另分类

计数（百分比）相当于报告事件的患者人数

观察性研究

四项观察性研究，每项研究包含经调整分析的10,000至30,000位伐尼克兰使用者，比较了伐尼克兰使用者与处方NRT或安非他酮使用者之间的严重神经精神症状（包括因神经精神疾病住院治疗、致命和非致命的自我伤害）风险。所有研究都是回顾性队列研究，纳入了具有和不具精神病史的患者。所有研究均使用统计方法来控制混杂因素（包括对较健康的患者优先开处伐尼克兰），但仍可能存在残余混杂。

其中两项研究发现，伐尼克兰使用者与尼古丁贴片使用者之间因神经精神性疾病住院治疗的风险无差异（第一项研究的危险比[HR]为1.14；95%可信区间[CI]：0.56–2.34；第二项研究的危险比为0.76；95% CI：0.40-1.46）。但是，两项研究均未验证用于根据病历确定结果的诊断代码。检出这两项研究的差异所需的检验效能不足。第三项研究报告，在急诊就诊或住院期间诊断出精神科不良事件的风险方面，伐尼克兰使用者和安非他酮使用者之间无差异（HR 0.85；95% CI：0.55-1.30）。安非他酮也与神经精神性不良事件有关。第四项研究显示，与使用NRT的患者相比，使用伐尼克兰的患者未见致命性和非致命性自残风险较高的证据（HR为0.88；95% CI: 0.52−1. 49）。虽然在患者开始任何药物治疗后三个月期间发生的可发现的自杀较罕见（31,260位伐尼克兰使用者中有两例，81,545位NRT使用者中有六例），该研究也存在严重局限性。最重要的是，这些数据是在公众知晓伐尼克兰使用者的神经精神性不良事件报告后收集的。伐尼克兰使用者出现可能使其处于神经精神不良事件风险中的合并情况较少，这表明具有神经精神病史的患者优先处方NRT，更健康的患者优先处方伐尼克兰。

这些研究中检查的结果不包括已报告的全部神经精神不良事件。

3. 癫痫

在临床研究和上市后经验中，已有使用伐尼克兰治疗的患者发生癫痫的报告。一些患者没有癫痫病史，而另一些患者的癫痫病史则具有远期性或得到良好控制。在大多数病例中，癫痫发生在治疗的第一月内。在对有癫痫病史或存在其他可能降低癫痫发作阈值因素的患者处方伐尼克兰之前，应权衡该潜在风险及收益。如果治疗期间出现癫痫发作，建议患者停用伐尼克兰并立即联系医护人员（见**【不良反应】**）。

4. 与酒精的相互作用

已有患者在服用伐尼克兰期间酒精兴奋作用增强的上市后报告。尚未证实这些事件与服用伐尼克兰之间的因果关系。一些病例描述了异常行为和有时攻击性行为，且事件常伴随失忆。在服用伐尼克兰期间，建议患者在不知晓伐尼克兰是否会对他们的酒精耐受性产生影响的情况下减少酒精饮用量（见**【不良反应】**）。

5. 意外伤害

在服用本品的患者中，有关于交通事故、未遂交通事故或其他意外伤害的上市后报告。在有些病例中患者报告在驾驶或操作机器期间出现嗜睡、头晕、意识丧失或注意力难以集中，从而导致损伤或引起可能造成损伤的担心。应建议患者，在未了解服用本品可能会对他们产生什么样的影响的情况下，应谨慎从事驾驶、操作机器或其它具有潜在危险的活动。

6. 心血管事件

一项关于伐尼克兰治疗的心血管（CV）风险综合评价表明，患者发生潜在心血管疾病的风险可能增加。但是，必须权衡这些担心与戒烟的健康获益。在随机对照试验（RCT）和其荟萃分析中已对伐尼克兰的CV风险进行了评估。在稳定性 CV 疾病患者的戒烟试验中，CV 事件整体上较罕见；然而，与安慰剂组相比，伐尼克兰组的非致死性心肌梗死（MI）和非致死性卒中发生率较高。伐尼克兰组的全因死亡率和 CV 死亡率较低。本研究被收录于一项在多种临床人群中开展的 15 项伐尼克兰药效试验的荟萃分析中，该分析显示主要心血管不良事件（MACE）风险比增加至 1.95；然而，结果并无统计学意义（95%CI：0.79，4.82）。在大规模上市后神经精神安全性结果试验中，对试验中和在28周非治疗延伸期间的患者进行一项裁定 MACE 事件分析。在试验中，MACE 事件很少发生；因此，这些结果并未在实质上有助于理解伐尼克兰的 CV 风险。告知患者在出现新的或恶化的心血管疾病症状时应联系其医护人员，如出现 MI 或卒中的体征或症状应立即寻求医疗救助。

7. 梦游症

使用伐尼克兰的患者曾有梦游症的报告。一些病例描述了对自身、他人或财产的有害行为。如果患者出现梦游症，应告知其停用伐尼克兰并通知其医生（见**【不良反应】**）。

8. 血管神经性水肿和超敏反应

有服用本品治疗的患者出现超敏反应的上市后报告，包括血管神经性水肿（见**【不良反应】**）。临床症状包括面部、口部（舌头、嘴唇、牙龈）、四肢以及颈部（咽和喉部）肿胀。此外，还有偶见的危及生命的血管神经性水肿的报告，由于导致呼吸功能障碍需要紧急医疗处理。应告知患者，在出现这些症状的情况下停止服用本品并立即寻求医疗救助。

9. 严重皮肤反应

有服用本品的患者出现罕见但严重的皮肤反应的上市后报告，包括Stevens-Johnson综合征和多形性红斑[见**【不良反应】**]。由于这些皮肤反应可能危及生命，患者应被告知一旦出现伴有粘膜病变的皮疹或其他任何超敏反应的迹象，应立即停止服用本品并联系其医护人员。

10. 恶心

在本品的治疗中，恶心是最常见的不良反应。恶心通常是轻至中度，且是一过性的，但是对于有些患者而言，恶心会持续数月。恶心的发生率与给药剂量有关。起始阶段剂量滴定对于减少恶心的发生是有利的。在剂量逐步增加后给予患者每次1mg、每日两次的最大推荐剂量时，恶心的发生率为30%，安慰剂对照组恶心的发生率为10%。在起始阶段剂量逐步增加后，给予患者每次0.5mg，每日两次伐尼克兰，恶心的发生率为16%，安慰剂组为11%。在12周给予患者每次1mg、每日两次伐尼克兰的研究中，大约有3%的患者由于恶心中止治疗。如病人无法耐受，建议减小剂量。

11. 药物滥用和依赖

低于1/1000的患者在本品临床研究中报告欣快感。更高剂量（大于2mg）的本品较易引起胃肠道不适，如恶心和呕吐。临床研究中未发现需不断增加剂量以维持治疗效果的证据，这提示本品不会产生耐受。突然停服，不超过3%的患者会出现易激惹和睡眠紊乱。这提示在某些患者中，伐尼克兰可能产生轻度躯体依赖，但与成瘾无关。

在一项实验室的人类滥用倾向研究中，单剂口服1mg的伐尼克兰未在吸烟者中产生明显的积极或消极的主观反应。在非吸烟者中，1mg伐尼克兰会产生某些积极主观反应的增加，但同时伴随消极的不良反应，特别是恶心的增加。单剂口服3mg伐尼克兰，无论对吸烟者还是非吸烟者均会产生不适的主观反应。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

孕妇

风险总结

有中等量的孕妇数据显示伐尼克兰没有致畸或胎儿/新生儿毒性。动物研究显示本品具有生殖毒性。以防万一，怀孕期间尽量避免使用伐尼克兰（见**【临床试验】**）。妊娠期间吸烟对母体、胎儿和新生儿都存在风险（见临床注意事项）。在动物研究中，在器官形成期以相当于人体最大推荐剂量（MRHD）时暴露量50倍的暴露量给药时，伐尼克兰未导致严重畸形，但导致胎兔体重降低。此外，器官形成期到哺乳期，按相当于MRHD时人体暴露量的36倍的母体暴露量向妊娠大鼠给予伐尼克兰对子代产生了发育毒性。

与不吸烟的孕妇相比，妊娠期间吸烟的孕妇所产婴儿患唇腭裂的预计背景风险增加了大约30%。对于所指人群，其他重大出生缺陷和流产的背景风险未知。在美国普通人群中，临床确认妊娠中的重大出生缺陷和流产的预计背景风险分别为2-4%和15-20%。

临床注意事项

与疾病相关的母体和/或胚胎/胎儿风险

妊娠期间吸烟导致出现唇腭裂、胎膜早破、前置胎盘、胎盘早剥、宫外孕、胎儿生长受限和低体重、死产、早产和妊娠期缩短、新生儿死亡、婴儿猝死综合征以及婴儿肺功能减退的风险增加。尚不清楚妊娠期间使用伐尼克兰戒烟是否会降低这些风险。

哺乳期

风险总结

尚无关于母乳中是否存在伐尼克兰、对母乳喂养婴儿的影响及对乳汁生成的影响的信息。在动物研究中，伐尼克兰存在于哺乳大鼠的乳汁中。不过，由于种属之间存在泌乳生理差异，动物数据不能可靠地预测母乳中的药物水平。缺乏哺乳期间的临床数据使得无法明确确定伐尼克兰对哺乳期间婴儿的风险；不过，应综合考虑母乳喂养对发育和健康益处、母体对伐尼克兰的临床需求以及伐尼克兰或潜在的母体状况对母乳喂养婴儿的任何潜在不良影响。

临床注意事项

由于尚无关于母乳中是否存在伐尼克兰和对母乳喂养婴儿的影响的数据，哺乳期妇女应监测其婴儿是否出现癫痫发作和过度呕吐，这些是成人中曾出现的可能在母乳喂养的婴儿中具有临床相关性的不良反应。

生育

尚无伐尼克兰影响生育能力的临床数据。

根据在大鼠上进行的雄性和雌性生殖力研究，非临床数据提示伐尼克兰对人类生殖力无害(见**【药理毒理】**)。

【儿童用药】

参见**【用法用量】**。

【老年用药】

参见**【用法用量】**。

【药物相互作用】

基于伐尼克兰的特性及目前的临床经验，本品与其它药物间未发现有临床意义的相互作用。无需调整本品及以下合并用药的剂量。

体外研究显示对于主要由细胞色素P450代谢的化合物，伐尼克兰改变其药代动力学参数的可能性不大；由于不到10%的伐尼克兰经代谢清除，已知影响细胞色素P450系统的活性物质，不大可能影响伐尼克兰的药代动力学参数(见**【药代动力学】**)，因此不需调整本品的剂量。

体外研究显示，治疗浓度的伐尼克兰对人肾脏转运蛋白无抑制作用。因此伐尼克兰不太可能影响通过肾脏分泌清除的活性物质(如二甲双胍－如下所示)。

*二甲双胍：*伐尼克兰不影响二甲双胍的药代动力学参数。二甲双胍亦不影响伐尼克兰的药代动力学参数。

*西咪替丁：*同时应用伐尼克兰及西咪替丁，伐尼克兰的肾脏清除率降低，其全身暴露量提高29%。肾功能正常的受试者或轻、中度肾功能损伤患者同时应用两药不需调整剂量。对于重度肾功能损伤患者，应避免两药同时应用。

*地 高 辛：*伐尼克兰不改变地高辛的稳态药代动力学参数。

*华 法 林：*伐尼克兰不改变华法林的药代动力学参数。凝血酶原时间(以INR计)不受伐尼克兰影响。戒烟本身可能改变华法林的药代动力学参数。

*酒　　精：*酒精与伐尼克兰潜在相互作用的临床资料有限。

与其它戒烟治疗同时应用：

*安非他酮：*伐尼克兰不改变安非他酮的稳态药代动力学参数。

*尼古丁替代疗法(NRT)：*将伐尼克兰与透皮NRT同时给予吸烟者12天，研究最后一日检测的平均收缩压明显降低(平均2.6mmHg)，该变化具有显著统计学意义。该研究中，联合治疗组恶心、头痛、呕吐、头晕、消化不良及疲劳的发生率高于单独应用NRT治疗组。

尚未研究本品与其它戒烟疗法联合应用的安全性及有效性。

【药物过量】

上市前临床研究中未见药物过量的报告。

一旦发生过量，应按要求给予标准支持治疗。

研究显示对于终末期肾病患者，伐尼克兰可经透析清除(见**【药代动力学】**)，但尚无透析治疗药物过量的经验。

【临床试验】

<u>临床有效性和安全性</u>

3项针对长期吸烟者(≥10支卷烟/日)的临床研究表明，本品戒烟治疗有效。2619名受试者接受本品每日2次，每次1mg的治疗(第一周进行剂量递增)，669名受试者接受安非他酮每日2次，每次150mg治疗(同样进行剂量递增)，684名受试者接受安慰剂治疗。

<u>对照临床研究</u>

两项设计相同的前瞻性双盲临床研究比较了本品(每日2次，每次1mg)、安非他酮缓释剂(每日2次，每次150mg)及安慰剂的戒烟效果。在为期52周的研究中，患者先接受12周治疗，随后为40周的无治疗阶段。

这两项研究的主要终点是经一氧化碳(CO)检测证实的第9～12周的4周持续戒烟率(4W-CQR)。主要终点的结果显示本品优于安非他酮和安慰剂，并具有统计学意义。

两项研究的一个关键次要终点是40周的无治疗阶段后，第52周的持续戒断率(CA)。持续戒断率定义为9至52周间未吸烟（一口烟未吸）且呼出气一氧化碳测量值不大于10ppm的受试者占所有受试者的比例。研究1及研究2的4周持续戒烟率(9～12周)及持续戒断率(9～52周)见下表：

	研究 1 (n=1022)		**研究 2 (n=1023)**	
	4W CQR	**CA Wk 9～52**	**4W CQR**	**CA Wk 9～52**
酒石酸伐尼克兰片	44.4%	22.1%	44.0%	23.0%
安非他酮	29.5%	16.4%	30.0%	15.0%
安慰剂	17.7%	8.4%	17.7%	10.3%
比值比 酒石酸伐尼克兰片与安慰剂	3.91 p<0.0001	3.13 p<0.0001	3.85 p<0.0001	2.66 p<0.0001

比值比 酒石酸伐尼克兰片与安非他酮	1.96 p<0.0001	1.45 p=0.0640	1.89 p<0.0001	1.72 p=0.0062

患者报告的吸烟渴求程度、戒断症状及吸烟的强化作用

研究1及研究2的药物治疗阶段，随机至治疗组的受试者对吸烟的渴求程度及戒断症状均较安慰剂组显著减少。强化作用可使治疗过程中患者的吸烟行为持续存在，与安慰剂比较，本品亦显著降低了吸烟的强化作用。在无治疗的长期随访阶段，未评价伐尼克兰对吸烟的渴求程度、戒断症状及吸烟强化作用的影响。

戒烟状态维持研究

第三项研究评价了后续的12周治疗对维持戒烟状态的益处。患者(n=1,927)首先接受为期12周的开放治疗，每日2次，每次1mg。第12周结束时，停止吸烟的患者再经随机分组，或者继续服用本品每日2次，每次1mg，或者服用安慰剂治疗12周，总研究期为52周。

研究的主要终点为双盲治疗阶段第13～24周经一氧化碳检测证实的持续戒断率(CA)。关键次要终点为第13～52周的持续戒断率(CA)。

该研究显示，后续12周的伐尼克兰治疗（每次1mg，每日2次）有利于维持戒烟状态，与服用安慰剂相比有显著差异；本品较安慰剂的持续戒烟优势一直保持至第52周。主要结果汇总于下表：

服用伐尼克兰和安慰剂治疗的患者持续戒断率

	酒石酸伐尼克兰片 n=602	**安慰剂 n=604**	**差异（95% 可信区间）**	**比值比（95% 可信区间）**
第 13-24 周 CA*	70.6%	49.8%	20.8% (15.4%，26.2%)	2.47 (1.95，3.15)
第 13-52 周 CA*	44.0%	37.1%	6.9% (1.4%，12.5%)	1.35 (1.07，1.70)

*CA：持续戒断率

目前黑人服用本品的临床经验有限，尚未确定本品在该人群中的疗效。

在第1周至第5周之间灵活设定戒烟日

伐尼克兰的疗效和安全性在第1周至第5周之间灵活设定戒烟日的吸烟者中进行了评价。在这项为期24周的研究中，患者接受12周的治疗，随后进行12周的无治疗随访。第9周到第12周的4周持续戒烟率（4W CQR）伐尼克兰组和安慰剂组分别为53.9%和19.4%（差异=34.5%，95% 可信区间：27.0%～42.0%）和从第9周到第24周的持续戒断（CA）伐尼克兰组和安慰剂组分别为35.2%和12.7%（差异=22.5%，95% 可信区间：15.8%～29.1%）。患者如在1～2周内自己不愿或不能设定戒烟日，可先接受治疗并在5周内设定戒烟日。

在本品复治患者中的研究

在一项双盲安慰剂对照试验中，研究对象为494名曾经尝试使用本品戒烟但或戒烟失败、或治疗后复吸的患者，在这些患者中对本品进行了评价。该试验排除那些在之前治疗中有不良事件疑虑的患者参与。按1:1的比例将患者随机分配到本品组（1mg，每天两次）（n=249）或安慰剂组（n=245）接受12周的治疗，并在治疗后接受长达40周随访。本研究

招募的患者在进入本研究的至少三个月之前曾尝试服用本品戒烟（总治疗持续时间至少为两周），且之后已吸烟至少四周。

经一氧化碳检测证实，本品治疗组与安慰剂组相比，第9周到第12周戒断率和第9周到第52周的戒断率较高。主要结果汇总于下表：

服用伐尼克兰和安慰剂治疗的患者持续戒断率

	本品 n=249	**安慰剂 N=245**	**比值比（95%可信区间）p值**
第9-12周CA*	45.0%	11.8%	7.08（4.34，11.55）p＜0.0001
第9-52周CA*	20.1%	3.3%	9.00（3.97，20.41）p＜0.0001

*CA：持续戒断率

<u>循序渐进的戒烟方法</u>

在一个52周、双盲、安慰剂对照的临床研究中，在不能或不愿意在四周内戒烟、但愿意在戒断前12周内逐渐减少吸烟量的1510例患者中对伐尼克兰进行了评价。患者被随机分配到伐尼克兰组（1mg，每日两次）（n = 760）或安慰剂（n = 750）进行为期24周的治疗，并随访至52周。至前四周治疗结束，患者被指导至少减少50%的吸烟量，从第四周治疗到第八周再减少50%，在12周达到完全戒断的目标。最初的12周减量阶段后，患者继续治疗12周。与安慰剂相比，本品治疗的患者有显著较高的持续戒断率。主要结果汇总如下表：

服用伐尼克兰和安慰剂治疗的患者持续戒断率

	本品 n=760	**安慰剂 N=750**	**比值比（95%可信区间）p值**
第15-24周CA*	32.1%	6.9%	8.74 (6.09, 12.53) p<0.0001
第21-52周CA*	27.0%	9.9%	4.02 (2.94, 5.50) p<0.0001

*CA：持续戒断率

此项研究中本品的安全性与上市前研究一致。

<u>合并心血管疾病的患者</u>

在一项随机、双盲、安慰剂对照的临床研究中，在患有稳定型心血管疾病（除高血压外）的患者中对伐尼克兰进行了评价，这些患者已于2个月前被确诊患有心血管疾病。患者被随机分配到伐尼克兰组（1mg，每天两次）（n=353）或安慰剂组(n=350)进行为期12周的治疗，随后是40周的无治疗随访期。4周持续戒烟率（CQR）分别为伐尼克兰组47.3%，安慰剂组14.3%；9-52周的持续戒断率（CA）分别为伐尼克兰组19.8%，安慰剂组7.4%。

死亡和严重心血管事件由独立的盲态委员会进行裁定。在治疗期间（或治疗后30天内）每组频率≥1%的裁定事件有：非致死性心肌梗死（伐尼克兰组1.1%，安慰剂组0.3%）和因心绞痛住院治疗（伐尼克兰组0.6%，安慰剂组1.1%）。在持续到52周的无治疗随访期，裁定的事件包括：需要冠状动脉血运重建（伐尼克兰组2.0 %，安慰剂组0.6%），因心绞痛住院治疗（伐尼克兰组1.7 %，安慰剂组1.1%），新确诊的周围血管疾病（PVD）或因周围血管

疾病住院治疗（伐尼克兰组1.4%，安慰剂组0.6%）。一些需要冠状动脉血运重建的患者接受了非致死性心肌梗死的处理和心绞痛住院治疗。超过52周的研究中，伐尼克兰组0.3%的患者发生了心血管死亡，而安慰剂组为0.6%。

针对具有和不具有精神疾病史的受试者的心血管安全性评估

一项在有和无精神疾病史的受试者中进行的研究（亲本研究；见【临床试验】）评估了伐尼克兰的心血管安全性，其非治疗扩展研究（心血管安全性评估研究）也进行了此评估，该扩展研究纳入了6293名完成亲本研究（N=8058）受试者中的4595人，并随访这些受试者至第52周。在亲本研究中接受治疗的所有受试者中，根据弗雷明汉评估（Framingham Score）有1749（21.7%）人具有中度心血管风险，644（8.0%）人具有高度心血管风险。

主要心血管终点是达到主要不良心血管事件（MACE）的时间。MACE定义为治疗期间的心血管死亡、非致死性心肌梗死或非致死性卒中。死亡和心血管事件由独立的盲态委员会进行判定。

下表显示治疗期间、治疗期加30天以及至研究结束时所有治疗组的 MACE 发生率以及相比安慰剂的风险比。

	伐尼克兰组 N=2016	**安非他酮组 N=2006**	**NRT 组 N=2022**	**安慰剂组 N=2014**
治疗期间				
MACE, n (%)	1 (0.05)	2 (0.10)	1 (0.05)	4 (0.20)
相比安慰剂的风险比（95% CI）	0.29 (0.05, 1.68)	0.50 (0.10, 2.50)	0.29 (0.05, 1.70)	
治疗期加 30 天				
MACE, n (%)	1 (0.05)	2 (0.10)	2 (0.10)	4 (0.20)
相比安慰剂的风险比（95% CI）	0.29 (0.05, 1.70)	0.51 (0.10, 2.51)	0.50 (0.10, 2.48)	
至研究结束				
MACE, n (%)	3 (0.15)	9 (0.45)	6 (0.30)	8 (0.40)
相比安慰剂的风险比（95% CI）	0.39 (0.12, 1.27)	1.09 (0.42, 2.83)	0.75 (0.26, 2.13)	

在接受12周以内治疗及接受1年以内随访的吸烟者中，和安慰剂相比，伐尼克兰、安非他酮和 NRT没有导致心血管不良反应事件风险升高，但由于总体事件数量相对较少，无法完全排除导致此风险升高的可能性。

合并轻中度慢性阻塞性肺疾病（COPD）的患者

在一项随机、双盲、安慰剂对照的临床研究中，酒石酸伐尼克兰（1 mg，每天两次）对轻、中度慢性阻塞性肺疾病患者的有效性和安全性已经得到证实。在 52 周的研究周期中，患者接受 12 周的治疗，随后是一段 40 周的无治疗随访期。该研究的主要研究终点是经 CO 检测证实的第 9 周到第 12 周的 4 周持续戒烟率（4W CQR），另一个关键的次要研究终点是从第 9 周到第 52 周的持续戒断（CA）。酒石酸伐尼克兰的安全性（包括肺部的安全性）与已有的正常人群中进行的临床研究的安全性是一致的。4 周持续戒烟率（第 9 周到第 12 周）和持续戒断（第 9 周到第 52 周）的结果见下表：

	4W CQR	CA（第 9～52 周）
酒石酸伐尼克兰, (n = 248)	42.3%	18.5%
安慰剂, (n = 251)	8.8%	5.6%
比值比 (酒石酸伐尼克兰和安慰剂)	8.40 p<0.0001	4.04 p<0.0001

有重度抑郁史受试者中进行的研究

伐尼克兰的疗效在一项安慰剂对照的随机试验中得到了确证，该项试验研究对象共纳入525名过去两年曾患重度抑郁症的患者或者当前正在接受稳定的抑郁症治疗的受试者。该群体的戒烟率与已报道的一般群体的戒烟率接近。在第 9-12 周，伐尼克兰治疗组的持续戒烟率为 35.9%，而安慰剂组则为 15.6%（比值比 3.35（95% CI 2.16-5.21））。在第 9-52 周，两组的持续戒烟率分别为 20.3% 和 10.4%（比值比 2.36（95% CI 1.40-3.98））。伐尼克兰组受试者十分常见（≥10%）的不良事件为恶心（27.0%，安慰剂组为 10.4%）、头痛（16.8%，11.2%）、梦境异常（11.3%，8.2%）、失眠（10.9%，4.8%）和易激惹（10.9%，8.2%）。精神病量表结果显示伐尼克兰组和安慰剂组之间无差异，而且在研究期间两组均没有出现抑郁症整体恶化或其他精神病症状。

合并稳定的精神分裂症或情感分裂型精神障碍疾病患者的研究

在128名患有稳定的精神分裂症或情感分裂型精神障碍疾病并接受安定药物治疗的患者中进行了一项评价伐尼克兰安全性和耐受性的双盲临床研究。患者以2：1的比例随机分配到伐尼克兰组（每次1mg，每日2次）或安慰剂组接受为期12周的治疗，随后是12周的无治疗随访期。伐尼克兰组中患者十分常见的不良事件为：恶心（23.8%，安慰剂组 14.0%）、头痛（10.7%，安慰剂组 18.6%）和呕吐（10.7%，安慰剂组9.3%）。在报告的神经不良事件中，在两组报告均≥5%的唯一的事件是失眠，伐尼克兰组的比率高于安慰剂组（伐尼克兰组9.5%，安慰剂组 4.7%）。

总体而言，两组经精神量表测量后，没有出现精神分裂症的恶化，也没有出现外锥体束征的整体变化。与安慰剂组比较，在入组之前（病史）和药物治疗结束之后（在最后一次给药后的第33天至85天），伐尼克兰组报告的自杀意念或行为的患者比例较高。在药物治疗阶段，伐尼克兰组和安慰剂组的患者自杀相关事件的发生率相似（伐尼克兰组11%，安慰剂组9.3%）。在伐尼克兰组，药物治疗期间和治疗后无治疗期发生自杀相关事件的患者比例没有变化；在安慰剂组，发生自杀相关事件的患者比例在治疗后的无治疗期出现降低。虽然没有出现自杀，但是伐尼克兰组治疗的一名患者企图自杀，该患者的病史中出现过数次类似的行为。该单一的戒烟临床研究数据有限，不足以证实精神分裂症或情感分裂型精神障碍疾病患者的安全性。

针对具有和不具有精神疾病史的受试者的精神神经安全性研究

在一项针对有精神疾病史的受试者（精神疾病组，N=4074）和没有精神疾病史的受试者（非精神疾病组，N=3984）的随机、双盲、活性和安慰剂对照研究中评估伐尼克兰。受试者

年龄介于18-75岁，每天吸烟10支或以上，按1:1:1:1的比例随机分配到伐尼克兰1 mg ，每日2次组、安非他酮缓释片 150 mg， 每日2次组，采用剂量递减方式的尼古丁替代疗法贴片（NRT）21 mg/天组或安慰剂组治疗12周，之后是12周的治疗后随访。

主要安全性终点为以下一系列复合精神神经（NPS）不良事件：严重的焦虑、抑郁、感觉异常或敌意事件，和/或中度或重度的激越、攻击性、妄想、幻觉、杀人意念、躁狂、惊恐、偏执、精神病、自杀意念、自杀行为或完成自杀事件。

下表显示了非精神疾病组中，按治疗组分类的复合NPS不良事件主要终点比率和相比安慰剂组的风险差（RD）（95% CI）。

此外，此表显示了严重复合 NPS 不良事件终点的子集：

	非精神疾病组 N=3984			
	伐尼克兰	安非他酮	**NRT**	安慰剂
治疗的患者数	990	989	1006	999
复合 NPS AE 主要终点，n (%)	13 (1.3)	22 (2.2)	25 (2.5)	24 (2.4)
相比安慰剂组的 RD (95% CI)	-1.28 (-2.40, -0.15)	-0.08 (-1.37, 1.21)	-0.21 (-1.54,1.12)	
严重复合 NPS AE n (%)	1 (0.1)	4 (0.4)	3 (0.3)	5 (0.5)

AE：不良事件；NRT=尼古丁替代疗法贴片

所有治疗组中复合终点的事件率都很低，且相比安慰剂组，各个活性治疗组的复合终点的事件率均类似或更低。相比安慰剂组，在非精神疾病组中使用伐尼克兰、安非他酮和 NRT 并未引起复合主要终点中 NPS 不良事件发生风险显著升高（95% CI 低于或包括零）。

治疗期间和非治疗的随访期间，基于哥伦比亚自杀严重程度量表（C-SSRS），在伐尼克兰组和安慰剂组出现自杀意念和/或行为的受试者百分比相似，如下表所示：

	非精神疾病组 N=3984			
	伐尼克兰 **N=990 n (%)**	安非他酮 **N=989 n (%)**	**NRT N=1006 n (%)**	安慰剂 **N=999 n (%)**
治疗期间				
评估患者数	988	983	996	995
自杀行为和/或意念	7 (0.7)	4 (0.4)	3 (0.3)	7 (0.7)
自杀行为	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
自杀意念	7 (0.7)	4 (0.4)	3 (0.3)	6 (0.6)
随访期间				
评估患者数	807	816	800	805
自杀行为和/或意念	3 (0.4)	2 (0.2)	3 (0.4)	4 (0.5)
自杀行为	0	1 (0.1)	0	0
自杀意念	3 (0.4)	2 (0.2)	3 (0.4)	4 (0.5)

NRT=尼古丁替代疗法贴片

有一例完成自杀病例，出现在非精神疾病组采用安慰剂治疗的受试者接受治疗期间。

下表显示了精神疾病组中，按治疗组分类的复合 NPS 不良事件主要终点比率和相比安慰剂组的风险差(RD)(95% CI)。同时还显示该终点的个别事件。

此外，此表显示了严重复合 NPS AE 终点的子集：

	精神疾病组 N=4074			
	伐尼克兰	安非他酮	**NRT**	安慰剂
治疗的患者数	1026	1017	1016	1015
复合 NPS AE 主要终点，n (%)	67 (6.5)	68 (6.7)	53 (5.2)	50 (4.9)
相比安慰剂组的 RD (95% CI)	1.59 (-0.42, 3.59)	1.78 (-0.24, 3.81)	0.37 (-1.53, 2.26)	
NPS AE 主要终点事件 n (%):				
焦虑 [a]	5 (0.5)	4 (0.4)		
抑郁 [a]	6 (0.6)	4 (0.4)	6 (0.6)	2 (0.2)
感觉异常 [a]	0	1 (0.1)	7 (0.7)	6 (0.6)
敌意 [a]	0	0	0	0
激越 [b]	25 (2.4)	29 (2.9)	0	0
攻击性 [b]	14 (1.4)	9 (0.9)	21 (2.1)	22 (2.2)
妄想 [b]	1 (0.1)	1 (0.1)	7 (0.7)	8 (0.8)
幻觉 [b]	5 (0.5)	4 (0.4)	1 (0.1)	0
杀人意念 [b]	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
躁狂 [b]	7 (0.7)	9 (0.9)	0	0
恐慌 [b]	7 (0.7)	16 (1.6)	3 (0.3)	6 (0.6)
偏执 [b]	1 (0.1)	0	13 (1.3)	7 (0.7)
精神病 [b]	4 (0.4)	2 (0.2)	0	2 (0.2)
自杀行为 [b]	1 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.3)	1 (0.1)
自杀意念 [b]	5 (0.5)	2 (0.2)	0	1 (0.1)
完成自杀 [b]	0	0	3 (0.3)	2 (0.2)
			0	0
重度复合 NPS AE n (%)	14 (1.4)	14 (1.4)	14 (1.4)	13 (1.3)

AE：不良事件；[a]级 = 重度不良事件；[b]级 = 中度和重度不良事件；NRT=尼古丁替代疗法贴片

与非精神疾病组相比，精神疾病组中各个治疗组患者报告的事件更多，且相较于安慰剂组，各个活性治疗组在复合终点的事件发生率均较高。但是，相比安慰剂组，在精神疾病组中使用伐尼克兰、安非他酮和 NRT 并未引起复合主要终点中 NPS 不良事件发生风险显著升高（95% CI 包括零）。

治疗期间和非治疗的随访期间，基于哥伦比亚自杀严重程度量表(C-SSRS)，在精神疾病组的伐尼克兰组和安慰剂组中出现自杀意念和/或行为的受试者百分比相似，如下表所示：

	精神疾病组 N=4074			
	伐尼克兰 **N=1026** **n (%)**	安非他酮 **N=1017** **n (%)**	**NRT** **N=1016** **n (%)**	安慰剂 **N=1015** **n (%)**
治疗期间				
评估患者数	1017	1012	1006	1006
自杀行为和/或	27 (2.7)	15 (1.5)	20 (2.0)	25 (2.5)

意念				
自杀行为	0	1 (0.1)	0	2 (0.2)
自杀意念	27 (2.7)	15 (1.5)	20 (2.0)	25 (2.5)
随访期间				
评估患者数	833	836	824	791
自杀行为和/或意念	14 (1.7)	4 (0.5)	9 (1.1)	11 (1.4)
自杀行为	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
自杀意念	14 (1.7)	4 (0.5)	9 (1.1)	11 (1.4)

NRT=尼古丁替代疗法贴片

在精神疾病组中没有自杀完成的报告。

本研究中使用伐尼克兰治疗的受试者最常报告的不良事件与在上市前研究中观察到的相似。

在这两组中，使用伐尼克兰治疗的受试者相较使用安非他酮、NRT 贴片和安慰剂治疗的受试者，经一氧化碳检测证实的第 9 周至第 12 周戒断率和第 9 周至第 24 周戒断率显示出统计学优势（见下表所示）。

主要疗效结果汇总于下表：

	非精神疾病组	精神疾病组
CA 9-12 n/N (%)		
伐尼克兰	382/1005 (38.0%)	301/1032 (29.2%)
安非他酮	261/1001 (26.1%)	199/1033 (19.3%)
NRT	267/1013 (26.4%)	209/1025 (20.4%)
安慰剂	138/1009 (13.7%)	117/1026 (11.4%)
治疗比较：比值比(95% CI)，P 值		
伐尼克兰与安慰剂	4.00 (3.20, 5.00), P<0.0001	3.24 (2.56, 4.11) , P<0.0001
伐尼克兰与安慰剂	2.26 (1.80, 2.85) , P<0.0001	1.87 (1.46, 2.39) , P<0.0001
NRT 与安慰剂	2.30 (1.83, 2.90) , P<0.0001	2.00 (1.56, 2.55) , P<0.0001
伐尼克兰与安非他酮	1.77 (1.46, 2.14) , P<0.0001	1.74 (1.41, 2.14) , P<0.0001
伐尼克兰与 NRT	1.74 (1.43, 2.10) , P<0.0001	1.62 (1.32, 1.99) , P<0.0001
CA 9-24 n/N (%)		
伐尼克兰	256/1005 (25.5%)	189/1032 (18.3%)
安非他酮	188/1001 (18.8%)	142/1033 (13.7%)
NRT	187/1013 (18.5%)	133/1025 (13.0%)
安慰剂	106/1009 (10.5%)	85/1026 (8.3%)
治疗比较：比值比(95% CI)，P 值		
伐尼克兰与安慰剂	2.99 (2.33, 3.83), P<0.0001	2.50 (1.90, 3.29) , P<0.0001
安非他酮与安慰剂	2.00 (1.54, 2.59), P<0.0001	1.77 (1.33, 2.36) , P<0.0001
NRT 与安慰剂	1.96 (1.51, 2.54), P<0.0001	1.65 (1.24, 2.20), P=0.0007
伐尼克兰与安非他酮	1.49 (1.20, 1.85) P=0.0003	1.41 (1.11, 1.79), P=0.0047
伐尼克兰与 NRT	1.52 (1.23, 1.89), P=0.0001	1.51 (1.19, 1.93), P=0.0008

CA = 持续戒断率；CI = 置信区间；NRT=尼古丁替代疗法贴片

精神神经安全性荟萃分析和观察性研究

通过临床试验数据分析，没有证据显示与安慰剂相比伐尼克兰可增加严重精神神经事件的风险。此外，与使用 NRT 或安非他酮的患者相比，独立的观察性研究也不支持使用伐尼克兰的患者的严重精神神经事件风险的增加。

中止治疗

因不良事件中止治疗患者的比例，伐尼克兰组为11.4%，安慰剂组为9.7%。在这些患者中，伐尼克兰组常见不良事件的治疗中止比例为：恶心(2.7%，安慰剂组0.6%)、头痛(0.6%，安慰剂组1.0%)、失眠(1.3%，安慰剂组1.2%)及梦境异常(0.2%，安慰剂组0.2%)。

妊娠队列研究

一项基于人群的队列研究将子宫内暴露于伐尼克兰的婴儿（N=335）与妊娠期吸烟的母亲所生婴儿（N=78,412）及不吸烟的母亲所生婴儿（N=806,438）进行比较。该研究中，相比妊娠期吸烟的母亲所生婴儿，子宫内暴露于伐尼克兰的婴儿具有较低的先天畸形（3.6%对比4.3%）、死产（0.3% 对比0.5%）、早产（7.5% 对比7.9%）、小于胎龄（12.5% 对比17.1%）和胎膜早破（3.6% 对比5.4%）的发生率。

亚洲人的临床研究

在一项由中国、新加坡和泰国共15个中心参加的临床试验中，采用随机、双盲、安慰剂对照的试验设计比较了本品与安慰剂的戒烟效果及安全性。研究周期共24周，包括12周的治疗阶段和12周的无治疗随访阶段。大约有330例受试者按1:1的比例随机接受伐尼克兰或安慰剂治疗（1周的剂量递增后，每次1mg，每日2次，服用11周）。在第12周访视时，停止服药，进入无治疗随访阶段至第24周。

研究的主要终点：经CO检测证实的第9～12周（包括第12周）的4周持续戒烟率（CQR）。两个关键的次要疗效终点：从第9周到第24周的持续戒断率（CA）；从第9周到第24周的长期戒烟率（LTQR）。其它次要疗效终点：第12周和第24周的7天时点戒烟率，第24周的4周时点戒烟率。

疗效结果：主要疗效终点经CO测量证实的4周持续戒烟率，伐尼克兰治疗组(50.3%)显著高于安慰剂组(31.6%)(p=0.0003)。关键次要疗效指标第9～24周持续戒断（CA）和第24周长期戒烟率（LTQR）以及其它次要疗效指标在伐尼克兰组和安慰剂组之间的差异均有统计学意义。见下表：

终点	伐尼克兰 N=165n (%)	安慰剂 N=168n (%)	优势比(95%CI)	p 值
第 9～12 周的 4 周 CQR	83(50.3)	53 (31.6)	2.31 (1.45, 3.67)	0.0003
第 9～24 周的 CA	63 (38.2)	42 (25.0)	1.92 (1.18, 3.13)	0.0080
24 周的 LTQR	73 (44.2)	45 (26.8)	2.29 (1.42, 3.71)	0.0006
第 12 周 7 天时点戒烟率	104 (63.0)	75 (44.6)	2.2 (1.41, 3.54)	0.0005
第 24 周 7 天时点戒烟率	88 (53.3)	70 (41.7)	1.69 (1.06, 2.68)	0.0260
第 24 周的 4 周时点戒烟率	87 (52.7)	68 (40.5)	1.73 (1.09, 2.75)	0.0196

注释：7 天时点戒烟率的定义为：访视前 1 周内保持戒烟状态的患者比例。

4 周时点戒烟率的定义为：访视前 4 周内保持戒烟状态的患者比例。

【药理毒理】

药理作用

伐尼克兰是烟碱型乙酰胆碱受体$\alpha_4\beta_2$亚型的选择性部分激动剂，对神经中该受体具有高

度亲和力。伐尼克兰与$\alpha_4\beta_2$受体结合产生激动作用，同时阻断尼古丁与该受体结合，这是伐尼克兰发挥戒烟作用的机制。

体外电生理学研究及体内神经化学研究显示，伐尼克兰与神经$\alpha_4\beta_2$烟碱型乙酰胆碱受体结合并激发受体介导的活动，但该作用显著弱于尼古丁。伐尼克兰能阻断尼古丁对$\alpha_4\beta_2$受体的活化作用，从而激活中脑边缘多巴胺系统，而这正是吸烟强化-奖赏作用的潜在神经机制。伐尼克兰对$\alpha_4\beta_2$受体具有高度选择性，与该受体亚型的结合力强于与其它常见烟碱型受体（$\alpha_3\beta_4$>500倍，α_7>3500倍，$\alpha_1\beta\gamma\delta$>20,000倍）、非烟碱型受体及转运蛋白（>2000倍）的结合力。此外，伐尼克兰与5-HT_3受体具有中等亲和力（Ki=350nM）。

毒理研究

遗传毒性

伐尼克兰Ames试验、哺乳动物CHO/HGPRT试验、人淋巴细胞染色体畸变试验、大鼠微核试验结果均为阴性。

生殖毒性

在生育力和早期胚胎发育试验中，雄性大鼠与雌性大鼠经口给予伐尼克兰琥珀酸盐剂量达 15mg/kg/天（根据 AUC，雄性大鼠与雌性大鼠分别相当于人最大推荐剂量 1mg 每日 2 次日暴露量的 67 倍与 36 倍）时未见生育力损害。在胚胎—胎仔发育毒性试验中，妊娠大鼠与家兔于器官形成期经口给予伐尼克兰琥珀酸盐剂量分别达 15 与 30 mg/kg/天（根据 AUC，分别相当于人最大推荐剂量 1mg 每日 2 次日暴露量的 36 倍与 50 倍）未见致畸作用。妊娠家兔经口给予伐尼克兰琥珀酸盐剂量达 30 mg/kg/天可见胎仔重量减轻；剂量为 10 mg/kg/天（根据 AUC 相当于人最大推荐剂量 1mg 每日 2 次日暴露量的 23 倍）时未见该现象。

在围产期毒性试验中，妊娠大鼠从器官形成期至哺乳期经口给予伐尼克兰琥珀酸盐剂量达 15 mg/kg/天可见子代生育力降低，听觉惊吓反应增强。剂量为 3 mg/kg/天（根据 AUC，相当于人最大推荐剂量 1mg 每日 2 次日暴露量的 9 倍）时未见改变。

致癌性

CD-1 小鼠经口给予伐尼克兰剂量达 20 mg/kg/天（根据 AUC 约为人最大推荐日暴露量的 47 倍）连续 2 年，未见肿瘤发生率增加。

SD 大鼠经口给予伐尼克兰剂量为 1、5、15 mg/kg/天连续 2 年。在雄性大鼠（n = 65 只/性别/剂量组）中，可见中、高剂量组冬眠瘤发生率增加（中剂量 5mg/kg/天根据 AUC 约为人最大推荐日暴露量的 23 倍，1 例；高剂量 15 mg/kg/天根据 AUC 约为人最大推荐日暴露量的 67 倍，2 例）。尚未确立该发现与人体的临床相关性。雌性大鼠未见肿瘤发生率增加。

【药代动力学】

吸收：

伐尼克兰一般在口服给药后3～4小时达到血浆峰浓度。健康志愿者多次口服给药后，血药浓度可在4天内达到稳态。口服给药吸收完全，系统生物利用度高。

食物影响：

伐尼克兰口服生物利用度不受食物和给药时间的影响。

分布：

伐尼克兰分布于包括脑组织的各种组织中。稳态表观分布容积平均为415升（%CV=50）。伐尼克兰血浆蛋白结合率低（≤20%），且与年龄及肾功能无关。在啮齿动物，伐尼克兰能通过胎盘并在乳汁中分泌。

生物转化：

伐尼克兰代谢率很低，92%以原型药物经尿排出，不足10%以代谢产物排出。尿中的少量代谢产物包括伐尼克兰-N-氨基甲酰葡萄糖苷酸及羟基伐尼克兰。体循环中与伐尼克兰相关的物质91%为原型药物。体循环中的少量代谢产物包括伐尼克兰-N-氨基甲酰葡萄糖苷酸及N-转葡糖基伐尼克兰。

体外研究显示伐尼克兰不抑制细胞色素P450酶（IC50>6,400ng/ml）。经抑制实验检测的P450酶包括：1A2，2A6，2B6，2C8，2C9，2C19，2D6，2E1及3A4/5。研究亦显示，在人类离体肝细胞中，伐尼克兰未诱导细胞色素P450酶1A2及3A4的活性。因此，对于主要由细胞色素P450酶所代谢的化合物，伐尼克兰改变其药代动力学参数的可能性不大。

排泄：

伐尼克兰的清除半衰期约为24小时，其肾脏排泄主要通过肾小球滤过及肾小管借助于有机阳离子转运蛋白OCT2的主动分泌。

线性/非线性：

单次给药（0.1-3mg）或重复给药（1-3mg/日）时，伐尼克兰具有线性动力学特征。

特殊人群的药代动力学：

特定药代动力学研究及群体药代动力学分析所显示，伐尼克兰的药代动力学参数不因年龄、种族、性别、吸烟状况或合并用药的不同而发生有显著临床意义的变化。

肝功能损伤：

因伐尼克兰基本不经肝脏代谢，肝功能损伤患者应用该药时其药代动力学参数不受影响（见**【用法用量】**）。

肾功能损伤：

对于轻度肾功能损伤的受试者（估测肌酐清除率>50ml/min且≤80ml/min），伐尼克兰药代动力学参数无变化。与肾功能正常受试者（估测肌酐清除率>80ml/min）比较，对于中度肾功能损伤（估测肌酐清除率≥30ml/min且≤50ml/min）的患者，伐尼克兰全身暴露量增加1.5倍。对于重度肾功能损伤（预期肌酐清除率<30ml/min）的受试者，伐尼克兰的全身暴露量增加2.1倍。对于患有终末期肾病（ESRD）的受试者，伐尼克兰可经血液透析有效清除（见**【用法用量】**）。

老年患者：

肾功能正常的老年患者(65～75岁)，伐尼克兰的药代动力学参数与年轻成年受试者类似(见**【用法用量】**)。肾功能减退的老年患者请参考**【用法用量】**。

儿科患者：

青少年：

已在 12-17 岁（含）进行了单剂量和多剂量的药代动力学研究，在日剂量 0.5mg 到 2mg 的研究范围内，药代动力学参数基本与剂量成比例。体重>55kg 的青少年患者中，采用药时曲线下面积(AUC_{0-24})评价稳定的伐尼克兰全身暴露量，其结果与相同剂量的成人人群相当。若剂量为每日两次 0.5mg，体重≤55kg 的青少年患者的稳定伐尼克兰日暴露量平均高于成人(高约 40%)。本品在儿科患者人群中的疗效及安全性尚未确证，尚不推荐本品应用于该人群(见**【用法用量】**)。

【贮藏】

密封，在 30℃以下保存。

【包装】

（1）0.5mg：铝塑包装，11 片/板×1 板/盒；14 片/板×1 板/盒。

（2）1mg：铝塑包装，14 片/板×1 板/盒；14 片/板×2 板/盒。

【有效期】

24 个月

【执行标准】

YBH03692021

【批准文号】

（1）0.5mg:国药准字 H20213295

（2）1mg: 国药准字 H20213294

【药品上市许可持有人】

名称：江苏豪森药业集团有限公司

地址：江苏省连云港经济技术开发区

【生产企业】

名称：江苏豪森药业集团有限公司

地址：连云港经济技术开发区东晋路 5 号

邮政编码：222069

客户服务电话：4008285227　周一至周五 9：00-17：00（节假日除外）

网址：http://www.hansoh.cn

602189B02