

核准日期：2023年02月14日

修改日期：2023年03月06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汉语拼音名： Jiushisuan Fanikelan Pian**【成份】**本品主要成份为酒石酸伐尼克兰化学名：7,8,9,10- 四氢 -6,10- 亚甲基 -6H- 吡嗪酰胺 [2,3-h][3] 苯并氮卓卓 - (2R,3R) -2,3- 二羧基丁二酸盐 (1:1) 化学结构式：



分子式：C₁₃H₁₃N₃ · C₄H₄O₆分子量：361.36辅料：微晶纤维素、无水磷酸氢钙、交联羟甲纤维素钠、胶态二氧化硅、硬脂酸镁、白色薄膜包衣预混剂（胃溶型）(0.5mg)、蓝色薄膜包衣预混剂（胃溶型）(1.0mg)、纯化水。

【性状】本品为白色至类白色薄膜衣片(0.5mg规格)或淡蓝色薄膜衣片(1.0mg规格)，除去包衣后显白色。**【适应症】**本品适用于成人戒烟。**【规格】**按 C₁₃H₁₃N₃ 计 (1) 0.5mg (2) 1.0mg**【用法用量】****剂量**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	1.0mg，每日 2 次（淡蓝色片）

白色片	淡蓝色片	
第1-3日	第4-7日	第8日—治疗结束
0.5mg 每日1次	0.5mg 每日2次	1mg 每日2次
第1周	第2周至治疗结束	

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，或者治疗后复发的患者，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，复发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

轻度(估计肌酐清除率 >50ml/min 且 ≤ 80ml/min) 至中度(估计肌酐清除率 ≥ 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(估计肌酐清除率 <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临床经验有限，因此不推荐在该人群中服用本品（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、挫伤感、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
感染与侵袭	
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
	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	上呼吸道感染、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	便秘、胃炎、排便习惯改变、嗝气、溃疡性口炎、牙龈疼痛
罕见	呕血、大便秘结、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**】）。不管是否采用药物进行治疗戒烟，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性症的可能性。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) 进行了汇总分析，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利事件类别（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 10000 至 30000 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精神神经症状（包括因精神神经疾病住院治疗、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精神神经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。第二项研究报告，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 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的报告后收集的。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

无论是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，且事件常伴随遗忘。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摄入量(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，从而可能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炎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。起始阶段剂量测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）的本品较易引起滥用和不适,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。突然停药，不超过 3% 的患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，但导致胎体重量轻降低。此外，器官形成期到哺乳期，按相当于 MRHD 时人体暴露量的 36 倍的本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（见数据）。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**】）。

【儿科用药】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用药物的剂量。

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，应按要求进行标准支持治疗。

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】

临床有效性和安全性

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。

对照临床研究

两项设计相同的前瞻性双盲临床研究

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，与服用安惠剂相比有显著差异；本品较安惠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：

	酒石酸伐尼克兰片 n=602	安惠剂 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局限性有限，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，随后进行了 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）伐尼克兰组和安惠剂组分别为 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）伐尼克兰组和安惠剂组分别为 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

在一项双盲安惠剂对照试验中，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）或安惠剂组（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之前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，本品治疗组与安惠剂组相比，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：

	本品 n=249	安惠剂 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

循序渐进的戒烟方法

在一项随机、双盲、安惠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）或安惠剂（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。与安惠剂相比，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：

	本品 n=760	安惠剂 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。

合并心血管疾病的患者

在一项随机、双盲、安惠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）或安惠剂组（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%，安惠剂组 14.3%；9-52 周的持续戒断率（CA）分别为伐尼克兰组 19.8%，安惠剂组 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%，安惠剂组 0.3%）和因心绞痛住院治疗（伐尼克兰组 0.6%，安惠剂组 1.1%）。在持续到 52 周的无治疗随访期，裁定事件包括：需要冠状动脉血运重建（伐尼克兰组 2.0%，安惠剂组 0.6%），因心绞痛住院治疗（伐尼克兰组 1.7%，安惠剂组 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 1.1%，安惠剂组 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，而安惠剂组为 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 名完全亲本研究（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、治疗期长达 30 天以及至研究结束时所有治疗组的 MACE 发生率以及相比安惠剂的风险比。

	伐尼克兰组 N=2016	安非他酮组 N=2006	NRT 组 N=2022	安惠剂组 N=2014
治疗期间				
MACE, n (%)	1 (0.05)	2 (0.10)	1 (0.05)	4 (0.20)
相比安惠剂的风险比（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)

	相比安惠剂的风险比（95% CI)	0.29 (0.05, 1.70)	0.51 (0.10, 2.51)	0.50(0.10, 2.68)	
至研究结束					
MACE, n (%)	3 (0.15)	9 (0.45)	6 (0.30)	8 (0.40)	
相比安惠剂的风险比（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，和安惠剂相比，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。

合并轻度慢性阻塞性肺疾病（COPD）的患者

在一项随机、双盲、安惠剂对照的临床研究中，酒石酸伐尼克兰（1mg，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%
安惠剂（n=251）	8.8%	5.6%
比值比（酒石酸伐尼克兰和安惠剂）	8.40 P<0.0001	4.04 P<0.0001

有重度抑郁史受试者中进行的研

伐尼克兰的疗效在一项安惠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%，而安惠剂组则为 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%，安惠剂组为 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%）。精神病学表结果显示伐尼克兰组和安惠剂组之间无差异，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）或安惠剂组接受为期 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%，安惠剂组 14.0%）、头痛（10.7%，安惠剂组 18.6%）和呕吐（10.7%，安惠剂组 9.3%）。在报告的头个不良事件中，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惠剂组（伐尼克兰组 9.5%，安惠剂组 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，也没有出现外维体束征的整体变化。与安惠剂组比较，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，伐尼克兰组和安惠剂组的患者自杀相关事件的发生率相似（伐尼克兰组 11%，安惠剂组 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；在安惠剂组，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、活性和安惠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 1mg 每日 2 次组、安非他酮 SR 150mg 每日 2 次组，采用剂量递减方式的尼古丁替代疗法贴片（NRT）21mg/ 天组或安惠剂组治疗 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、自杀意念、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惠剂组的风险差（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	安惠剂
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)
相比安惠剂组的 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，且相比安惠剂组，各个活性治疗组的复合终点的事件率均类似或更低。相比安惠剂组，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），在伐尼克兰组和安惠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 (%)	安惠剂 N=999 n (%)

	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惠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惠剂组的风险差（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	安惠剂
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)
相比安惠剂组的 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)	6 (0.6)	2 (0.2)
抑郁 ^a	6 (0.6)	4 (0.4)	7 (0.7)	6 (0.6)
感觉异常 ^a	0	1 (0.1)	0	0
敌意 ^a	0	0	0	0
激越 ^b	25 (2.4)	29 (2.9)	21 (2.1)	22 (2.2)
攻击性 ^b	14 (1.4)	9 (0.9)	7 (0.7)	8 (0.9)
妄想 ^b	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0
幻觉 ^b	5 (0.5)	4 (0.4)	2 (0.2)	2 (0.2)
杀人意念 ^b	0	0	0	0
躁狂 ^b	7 (0.7)	9 (0.9)	3 (0.3)	6 (0.6)
恐慌 ^b	7 (0.7)	16 (1.6)	13 (1.3)	7 (0.7)
偏执 ^b	1 (0.1)	0	0	2 (0.2)
精神病 ^b	4 (0.4)	2 (0.2)	3 (0.3)	1 (0.1)
自杀行为 ^b	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
自杀意念 ^b	5 (0.5)	2 (0.2)	3 (0.3)	2 (0.2)
完成自杀 ^b	0	0	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，且相较于安惠剂组，各个活性治疗组在复合终点的事件发生率均较高。但是，相比安惠剂组，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惠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：

	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 (%)	安惠剂 N=1015 n (%)
治疗期间				
评估患者数	1017	1012	1006	1006
自杀行为和 / 或意念	27 (2.7)	15 (1.5)	20 (2.0)	25 (2.5)
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 贴片和安惠剂治疗的受试者，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%)
安惠剂	138/1009 (13.7%)	117/1026 (11.4%)
治疗比较：比值比（95% CI），P 值		
伐尼克兰与安惠剂	4.00 (3.20, 5.00)，P<0.0001	3.24 (2.56, 4.11)，P<0.0001
伐尼克兰与安惠剂	2.26 (1.80, 2.85)，P<0.0001	1.87 (1.46, 2.39)，P<0.0001
NRT 与安惠剂	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%)
安惠剂	106/1009 (10.5%)	85/1026 (8.3%)
治疗比较：比值比（95% CI），P 值		
伐尼克兰与安惠剂	2.99 (2.33, 3.83)，P<0.0001	2.50 (1.90, 3.29)，P<0.0001
安非他酮与安惠剂	2.00 (1.54, 2.59)，P<0.0001	1.77 (1.33, 2.36)，P<0.0001
NRT 与安惠剂	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，没有证据显示与安惠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

因不良事件中中止治疗患者的比例，伐尼克兰组为 11.4%，安惠剂组为 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%，安惠剂组 0.6%）、头痛（0.6%，安惠剂组 1.0%）、失眠（1.3%，安惠剂组 1.2%）及梦境异常（0.2%，安惠剂组 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。

亚洲人的临床意义

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、安惠剂对照的试验设计比较了本品与安惠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惠剂治疗（1 周的药物递增后，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（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 天时间点戒烟率，第 24 周的 4 周时间点戒烟率。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%）显著高于安惠剂组（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惠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 (%)	安惠剂 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	