

核准日期: 2024年11月22日
修改日期: 2025年03月04日

酒石酸伐尼克兰鼻喷雾剂说明书

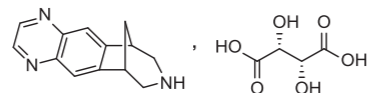
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称: 酒石酸伐尼克兰鼻喷雾剂
英文名称: Varenicline Tartrate Nasal Spray
汉语拼音: Jiushisuan Fanikelan Bipenwuji

【成份】

本品活性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-吡啶脒 [2,3-h] [3] 苯并氮杂卓-(2R,3R)-2,3-二羟基丁二酸盐 (1:1)
化学结构式:



分子式: $C_{19}H_{21}N_3 \cdot C_4H_6O_6$

分子量: 361.35

辅料: 磷酸氢二钠七水合物、无水磷酸二氢钠、氯化钠、氢氧化钠和/或盐酸、注射用水。
本品为无菌制剂。

【性状】

本品内容为无色澄清液体。

【适应症】

本品适用于增加干眼患者的泪液分泌。

【规格】

4.2 ml: 2.5 mg (按 $C_{19}H_{21}N_3$ 计), 60 喷, 每喷 0.03 mg (按 $C_{19}H_{21}N_3$ 计)。

【用法用量】

给药信息

使用本品对每侧鼻孔喷雾 1 次, 每日两次 (间隔约 12 小时)。如果错过一次给药, 则在下次计划给药时间恢复常规给药。

预喷说明

预喷: 初次使用前, 向空中 (远离面部) 预喷 7 次, 以激活本品。超过 5 天未使用本品时, 向空中喷 1 次, 重新激活本品。不得摇晃药瓶。

【不良反应】

临床试验经验

由于临床试验是在不同的条件下完成, 因此不能直接比较不同药物在临床试验中的不良反应发生率, 且临床试验中的发生率未必能反映临床实践中的发生率。

在使用酒石酸伐尼克兰鼻喷雾剂进行的 3 项国外干眼临床研究中, 349 例患者接受至少 1 次本品给药。中位治疗暴露时间为 30 天, 最长暴露时间为 105 天。接受本品治疗的患者中 82% 报告的最常见不良反应为喷嚏。其他常见不良反应 (>5% 的患者报告) 包括咳嗽 (16%)、咽喉刺激 (13%) 和滴注部位 (鼻) 刺激 (8%)。

在使用酒石酸伐尼克兰鼻喷雾剂进行的 1 项中国 3 期干眼临床研究中, 175 例患者接受至少 1 次本品给药。中位治疗暴露时间为 28 天, 最长暴露时间为 74 天。接受本品治疗的患者中 73% 报告的最常见不良反应为喷嚏。未发现其他常见不良反应 (>5% 的患者报告)。

【禁忌】

对本品活性药物及辅料成分过敏者禁用。

【注意事项】

本品临床试验中未纳入某些存在眼部基础疾病的患者, 故在如下患者中如需使用本品应谨慎考虑后使用。

- 存在慢性或复发性鼻衄以及凝血功能紊乱病史的患者慎用。
- 接受过鼻部或鼻窦手术 (包括鼻烧灼术史) 或这些部位受过严重创伤, 影响了三叉神经功能的患者中慎用。
- 在本治疗期间需要下列治疗 (例如抗组胺药、缓解充血药、口服或气溶胶类固醇) 的鼻炎或鼻窦炎的患者慎用。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

CNPIR01 妊娠

尚未获得妊娠女性使用本品的数据, 无法了解与药物相关的风险。在动物生殖研究中, 伐尼克兰在临床相关剂量下未导致畸形。

哺乳

没有关于人乳中是否存在伐尼克兰及其对母乳喂养婴儿或产奶量影响的数据。动物研究中, 伐尼克兰存在于哺乳大鼠的乳汁中。然而, 由于不同种属泌乳的生理过程存在差异, 无法通过动物数据可靠预测人乳中的药物水平。

由于缺乏哺乳期的临床数据, 无法明确本品对哺乳期婴儿的风险; 应权衡母乳喂养对婴儿发育和健康的获益与母亲对本品的临床需求以及本品对母乳喂养儿童的潜在不良影响。

【儿童用药】

尚未确立本品在儿童患者中的安全性和有效性。

【老年用药】

根据境外关键性研究数据, 未观察到老年患者与较年轻成年患者之间的安全性或有效性存在总体差异, 暂无对中国老年人群数据的分析结果。

【药物相互作用】

以下内容摘自酒石酸伐尼克兰片说明书。

基于伐尼克兰的特性及目前的临床经验, 本品与其他药物间暂未发现有临床意义的相互作用。

【药物滥用和药物依赖】

暂未收到药物滥用和药物依赖报告。

【药物过量】

暂未收到药物过量报告。

【临床药理】

药代动力学

吸收/分布

在一项 1 期、开放性、单中心、随机、双交叉临床研究中, 13 例健康白种人和 3 例健康黑人/非裔美国人以高于标称浓度的规格 0.12 mg (每侧鼻孔喷雾 50 μ L, 含药量 0.06 mg) 接受给药, 5 分钟后可在血浆中检测到伐尼克兰, 通常在 2 小时内达到峰浓度, 平均 C_{max} 为 0.34 ng/mL, AUC_{0-inf} 为 7.46 h \cdot ng/mL。伐尼克兰以该剂量鼻内给药后的全身暴露量 (AUC_{0-inf}) 约为其以 1 mg 口服给药后暴露量的 7.5%。

在一项开放性、单中心、多次鼻喷给药临床研究中, 9 例中国成年干眼患者以标称浓度的规格 0.06 mg (每侧鼻孔喷雾 50 μ L, 含药量 0.03 mg) 接受给药, 血浆中的伐尼克兰通常亦在 2 小时内达到峰浓度, 平均 C_{max} 为 0.12 ng/mL。

代谢/消除

对 13 例健康白种人和 3 例健康黑人/非裔美国人进行鼻内给药后, 伐尼克兰消除半衰期的平均值 \pm SD 约为 19 \pm 10 小时。伐尼克兰仅轻微代谢, 92% 以原型药经尿液排泄。

对 9 例中国成年干眼患者进行鼻内给药后, 伐尼克兰消除半衰期的平均值 \pm SD 约为 28.2 \pm 5.6 小时。

总体而言, 伐尼克兰在中国成年干眼患者中的药代动力学特征与在 13 例健康白种人和 3 例健康黑人/非裔美国人中观察到的结果一致。

【临床试验】

本品治疗干眼的有效性得到了两项在美国开展的随机、多中心、双盲、溶媒对照研究 (ONSET-1 和 ONSET-2) 和 1 项在中国开展的 3 期、随机、多中心、双盲、溶媒对照研究的支持。

美国临床研究

在 ONSET-1 研究中, 182 例患者以 1:1:1 的比例随机接受以下药物治疗, 每侧鼻孔喷 1 次, 每日两次: 伐尼克兰溶液 0.06 mg (N=47)、伐尼克兰溶液 0.03 mg (N=48)、伐尼克兰溶液 0.06 mg (N=44) 或溶媒 (N=43)。在 ONSET-2 研究中, 758 例患者以 1:1:1 的比例随机接受以下药物治疗, 每侧鼻孔喷 1 次, 每日两次: 本品 0.03 mg (N=260)、伐尼克兰溶液 0.06 mg (N=246) 或溶媒 (N=252)。

大多数患者为女性 (74%), 平均 (标准差 [SD]) 年龄为 61 (12.5) 岁, 平均 (SD) 基线麻醉希尔默评分 (STS) 为 5.1 mm (2.9), 平均 (SD) 基线眼干眼评分 (EDS) 为 59.3 (21.6)。研究期间允许使用人工泪液。入组标准包括轻、中和重度体征 [即, 麻醉 STS (范围: 0-10 mm) 和角膜荧光素染色 (范围: 2-14)], 不受基线 EDS 的限制 (范围: 2-100)。

有效性

通过使用希尔默试纸 (0-35 mm) 评估的麻醉 STS 测量泪膜生成量。ONSET-1 研究和 ONSET-2 研究中的平均基线 STS 为 5.0 mm 和 5.1 mm。在 ONSET-1 研究和 ONSET-2 研究中, 接受本品治疗的患者中第 28 天 STS 较基线增加 \geq 10 mm 的患者比例分别为 52% 和 47%, 而接受溶媒治疗的患者中对应的比例分别为 14% 和 28% (见表 1)。在 ONSET-1 研究和 ONSET-2 研究中, 接受本品治疗的患者第 28 天 STS 的平均变化分别为 11.7 mm 和 11.3 mm, 而接受溶媒治疗的患者分别为 3.2 mm 和 6.3 mm。

表 1: 干眼患者 28 天研究中 STS 较基线改善 \geq 10 mm 的患者百分比

	ONSET-1		ONSET-2	
	酒石酸伐尼克兰鼻喷雾剂 N=48	溶媒 N=43	酒石酸伐尼克兰鼻喷雾剂 N=260	溶媒 N=252
第28天时泪液生成增加 \geq 10 mm (%眼睛)	52%	14%	47%	28%
比例差异 (95%CI)	38% (21%, 56%)		20% (11%, 28%)	
与对照组的 p 值	<0.01		<0.01	

控制研究中心、基线 STS 和基线 EDS 的 Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 检验。

分析中包括所有随机分组并接受治疗的患者, 缺失数据用最后获得的数据插补。

中国 3 期临床研究

研究中, 340 例患者以 1:1 的比例随机接受以下药物治疗, 每侧鼻孔喷 1 次, 每日两次: 伐尼克兰溶液 0.03 mg (N=176) 或溶媒 (N=164)。

大多数患者为女性 (77%), 平均 (标准差 [SD]) 年龄为 45 (15) 岁, 平均 (SD) 基线麻醉希尔默评分 (STS) 为 5.1 mm (2.4), 平均 (SD) 基线眼干眼评分 (EDS) 为 66.3 (13.4)。研究期间允许使用人工泪液。入组标准包括轻、中和重度体征 [即, 麻醉 STS (范围: 0-10 mm) 和角膜荧光素染色 (范围: 2-14)] 和中和重度症状 (EDS \geq 40)。

有效性

通过使用希尔默试纸 (0-30 mm) 评估的麻醉 STS 测量泪膜生成量。接受本品治疗的患者中第 28 天 STS 较基线增加 \geq 10 mm 的患者比例为 36%, 而接受溶媒治疗的患者中对应的比例为 18% (见表 2)。接受本品治疗的患者第 28 天 STS 的平均变化分别为 8.3 mm, 而接受溶媒治疗的患者分别为 4.4 mm。

表 2: 干眼患者 28 天研究中 STS 较基线改善 \geq 10 mm 的患者百分比

	酒石酸伐尼克兰鼻喷雾剂 N=176	溶媒 N=164
	第28天时泪液生成增加 \geq 10 mm (%眼睛)	36%
比例差异 (95%CI)	18% (9%, 27%)	
分层优势比 (95% CI)	2.7 (1.6 - 4.5)	
与对照组的 p 值	<0.01	

控制研究中心、基线 STS 和基线 EDS 的 Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 检验。

【药理毒理】

药理作用

酒石酸伐尼克兰作为干眼症的治疗药物, 其对干眼症的治疗被认为是伐尼克兰对烟碱乙酰胆碱 (nACh) 受体异聚亚型的活性导致的, 二者结合后可产生激动效应, 激活三叉神经副交感神经通路, 导致基础泪膜生成增加。伐尼克兰可选择性地与 $\alpha 4\beta 2$ 、 $\alpha 4\alpha 6\beta 2$ 、 $\alpha 3\beta 4$ 、 $\alpha 3\alpha 5\beta 4$ 和 $\alpha 7$ 神经元 nACh 受体高亲和力和结合。其确切作用机制目前尚不清楚。

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和大鼠体内骨髓微核试验结果均为阴性。

生殖毒性

生育力和早期胚胎发育毒性试验中, 雄性大鼠与雌性大鼠经口给予琥珀酸伐尼克兰达 15 mg/kg/天 [以体表面积 mg/m^2 计, 约为人最大推荐剂量 (MRHD) 的 1216 倍], 未见生育力损害。15 mg/kg/天剂量下可见母体毒性, 表现为体重增量减少。妊娠大鼠经口给予琥珀酸伐尼克兰 15 mg/kg/天, 可见子代生育力下降, 3 mg/kg/天 (以 mg/m^2 计, 约为 MRHD 的 243 倍) 剂量下其子代生育力无明显降低。

胚胎-胎仔发育毒性试验中, 妊娠大鼠和妊娠兔于器官发生期经口给予琥珀酸伐尼克兰分别达 15 和 30 mg/kg/天, 未见致畸作用。兔免剂量 (以 mg/m^2 计, 约为 MRHD 的 4864 倍) 下可见母体毒性, 表现为体重增量减少, 以及胎仔重量减轻。

在围产期毒性试验中, 妊娠大鼠从器官发生期至哺乳期经口给予琥珀酸伐尼克兰达 15 mg/kg/天。最高剂量 15 mg/kg/天 (以 mg/m^2 计, 约为 MRHD 的 1216 倍) 下可见母体毒性, 表现为体重增量减少。该剂量下还可见子代生育力降低和听觉惊吓反应增强。

致癌性

CD-1 小鼠连续 2 年经口给予伐尼克兰达 20 mg/kg/天 (以 mg/m^2 计, 约为 MRHD 的 810 倍), 未见肿瘤发生率增加。

SD 大鼠连续 2 年经口给予伐尼克兰 1、5、15 mg/kg/天。在雄性大鼠 (n=65 只/性别/剂量组) 中, 可见中、高剂量组脂肪瘤 (又名棕色脂肪瘤) 的发生率增加 [中剂量 5 mg/kg/天 (以 mg/m^2 计约为 MRHD 的 405 倍), 1 例; 高剂量 15 mg/kg/天 (以 mg/m^2 计约为 MRHD 的 1216 倍), 2 例]。该结果与人体的临床相关性尚未确立。雌性大鼠未见肿瘤发生率增加。

【贮藏】

密闭, 不超过 25°C 保存, 不得冷冻。

请将本品放在儿童不能接触的地方。

【包装】

棕色中硼硅玻璃模制药瓶、药用阻菌喷雾剂泵和蓝色防尘盖。

1 支/盒, 2 支/盒。

【有效期】

36 个月。

首次开启后使用期限为 30 天, 并且不得超过过本品药品有效期, 逾期丢弃。

【执行标准】

JX20240133

【批准文号】

国药准字 HJ20240138

【上市许可持有人】

名称: Oyster Point Pharma, Inc.

注册地址: 202 Carnegie Center, Suite 106, Princeton, NJ 08540 United States of America

【生产企业】

企业名称: Renaissance Lakewood, LLC

生产地址: 1200 Paco Way, Lakewood, NJ 08701 United States of America

【包装厂】

名称: F. M. Howell & Co.

包装地址: 151 East 5th Street, Elmira, NY 14901 United States of America

【境内联系人】

名称: 武汉远大制药集团销售有限公司

注册地址: 武汉市硚口区硚口路 160 号武汉城市广场第 1 幢 23 层 2-6 号

邮政编码: 430000

电话号码: 400-990-9697

网址: <https://www.grandpharm.com>

使用说明

酒石酸伐尼克兰鼻喷雾剂

用于鼻内给药的鼻喷雾剂

首次使用前预喷本品的步骤

预喷后使用本品鼻喷雾剂的步骤

步骤 1. 如果鼻腔内有过多分泌物等造成鼻腔堵塞, 可以通过擤鼻子清洁鼻腔。

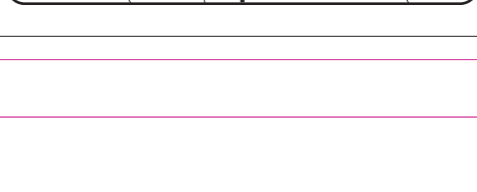


步骤 2. 取下盖子和防漏夹

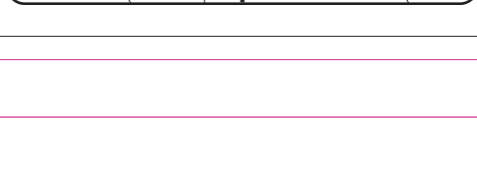
请勿丢弃盖子和防漏夹。每次使用后, 将盖子和防漏夹安装回鼻内给药器。



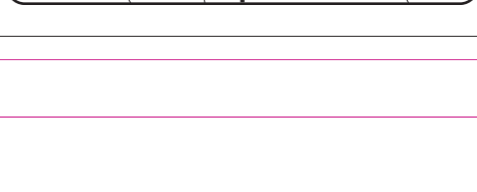
步骤 3. 保持鼻喷雾剂小瓶直立。用食指和中指夹住鼻内给药器底座两侧, 拇指托住瓶底。



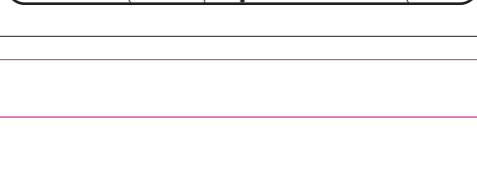
步骤 4. 头稍微向后倾斜, 请勿仰卧。



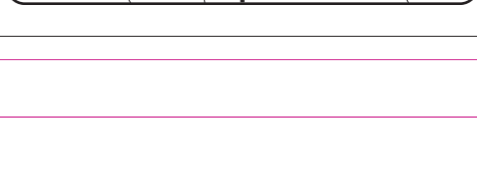
步骤 5. 将鼻内给药器插入左侧或右侧鼻孔。鼻内给药器的喷嘴朝向与鼻孔同侧的耳朵。



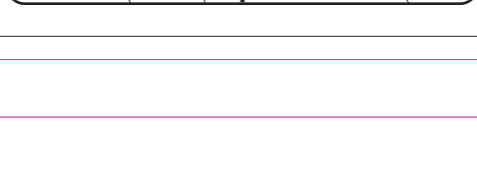
步骤 6. 用手指用力按压到底共 7 次, 对鼻喷雾剂小瓶进行预喷。可能会感觉到一些阻力, 但要保证按压到底。每次按压和预喷鼻内给药器时, 未必会看到喷雾喷出。在第 7 次按压完成后应看到喷雾喷出。请勿朝着自己和别人喷药。



步骤 7. 用干净的纸巾擦拭鼻内给药器。



步骤 8. 重新安装防漏夹和盖子。



步骤 3. 保持鼻喷雾剂小瓶直立。用食指和中指夹住鼻内给药器底座两侧, 拇指托住瓶底。

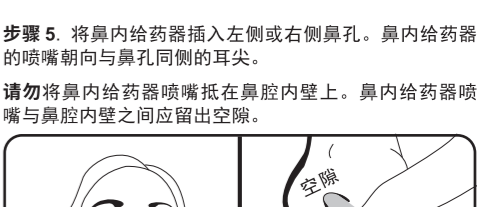


步骤 4. 头稍微向后倾斜, 请勿仰卧。



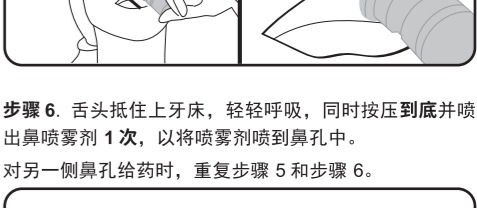
步骤 5. 将鼻内给药器插入左侧或右侧鼻孔。鼻内给药器的喷嘴朝向与鼻孔同侧的耳朵。

请勿将鼻内给药器喷嘴抵在鼻腔内壁上。鼻内给药器喷嘴与鼻腔内壁之间应留出空隙。



步骤 6. 舌头抵住上牙床, 轻轻呼吸, 同时按压到底并喷出鼻喷雾剂 1 次, 以将喷雾剂喷到鼻孔中。

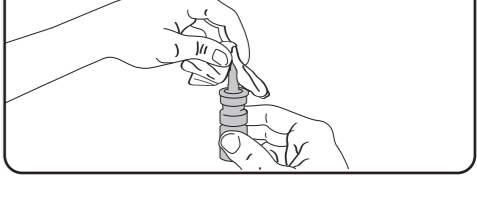
对另一侧鼻孔给药时, 重复步骤 5 和步骤 6。



步骤 7. 用干净的纸巾擦拭鼻内给药器。



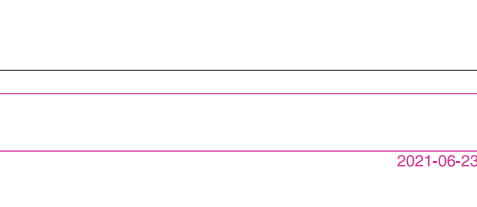
步骤 8. 重新安装防漏夹和盖子。



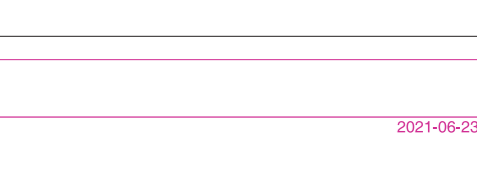
步骤 9. 将鼻内给药器插入左侧或右侧鼻孔。鼻内给药器的喷嘴朝向与鼻孔同侧的耳朵。



步骤 10. 用手指用力按压到底共 7 次, 对鼻喷雾剂小瓶进行预喷。可能会感觉到一些阻力, 但要保证按压到底。每次按压和预喷鼻内给药器时, 未必会看到喷雾喷出。在第 7 次按压完成后应看到喷雾喷出。请勿朝着自己和别人喷药。



步骤 11. 用干净的纸巾擦拭鼻内给药器。



步骤 12. 重新安装防漏夹和盖子。

