

**ILISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CHAMPIX 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 0,5 mg varenikliini (tartraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett, mõõtmetega 4 mm x 8 mm.

Valged kapslikujulised kaksikkumerad tabletid, mille ühele küljele on pressitud „Pfizer” ja teisele „CHX 0.5”.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

CHAMPIX on näidustatud kasutamiseks täiskasvanutel suitsetamisest loobumiseks.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

Soovitav annus on 1 mg varenikliini kaks korda ööpäevas pärast 1-nädalast annuse tiitrimist vastavalt järgmisele skeemile:

1.-3. päev:	0,5 mg üks kord ööpäevas
4.-7. päev:	0,5 mg kaks korda ööpäevas
8. päev – ravi lõpuni:	1 mg kaks korda ööpäevas

Patsient peaks kindlaks määrama suitsetamisest loobumise kuupäeva. CHAMPIX'i manustamist peab alustama tavaliselt 1...2 nädalat enne seda kuupäeva (vt lõik 5.1). CHAMPIX-ravi peab kestma 12 nädalat.

Patsiendid, kes on 12 nädala lõppedes edukalt suitsetamisest loobunud, võib kaaluda täiendavat 12-nädalast ravikuuri CHAMPIX'iga annuses 1 mg kaks korda ööpäevas abstinentsi säilitamiseks (vt lõik 5.1).

Patsientidel, kes ei suuda või ei soovi CHAMPIX'iga suitsetamisest järsult loobuda, võib kaaluda suitsetamisest järkjärgulise loobumise meetodit. Patsiendid peavad ravi esimese 12 nädala jooksul suitsetamist vähendama ja raviperioodi lõpuks suitsetamisest loobuma. Seejärel peavad patsiendid jätkama CHAMPIX'i võtmist veel 12 nädala jooksul, seega on ravi kogukestus 24 nädalat (vt lõik 5.1).

Patsiendid, kes on motiveeritud suitsetamisest loobuma ja kellel ei õnnestunud suitsetamist lõpetada eelmise CHAMPIX'i raviga või kes hakkasid pärast ravi uuesti suitsetama, võivad kasu saada järgmisest loobumiskatses, kasutades CHAMPIX'it (vt lõik 5.1).

Patsiendid, kes CHAMPIX'i kõrvaltoimeid ei talu, võib annust ajutiselt või ka püsivalt vähendada 0,5 mg-ni kaks korda ööpäevas.

Suitsetamisest loobumist toetava ravi korral on suitsetamise taaslustamise risk kõige suurem vahetult pärast ravi lõpetamist. Seetõttu võib patsientidel, kellel on suur risk suitsetamise taaslustamiseks, kaaluda annuse järkjärgulist vähendamist (vt lõik 4.4).

#### *Eakad*

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust muuta (vt lõik 5.2). Kuna eakatel patsientidel on suurema tõenäosusega halvenenud neerufunktsioon, peab arst arvestama eaka patsiendi neerude seisundiga.

#### *Neerukahjustus*

Kerge (kreatiniini kliirens  $>50$  ml/min ja  $\leq 80$  ml/min) või mõõduka (kreatiniini kliirens  $\geq 30$  ml/min ja  $\leq 50$  ml/min) neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust muuta.

Mõõduka neerukahjustusega patsientidel, kellel tekivad talumatud kõrvaltoimed, võib annust vähendada 1 mg-ni üks kord ööpäevas.

Raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens  $<30$  ml/min) on CHAMPIX'i soovitatav annus 1 mg üks kord ööpäevas. Esimesel kolmel päeval tuleb manustada 0,5 mg üks kord ööpäevas ning seejärel suurendada annust 1 mg-ni üks kord ööpäevas. Kuna lõpp-staadiumis neeruhaigusega patsientide kohta on kliinilisi andmeid ebapiisavalt, ei soovitata CHAMPIX'it nendel patsientidel kasutada (vt lõik 5.2).

#### *Maksakahjustus*

Maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust muuta (vt lõik 5.2).

#### *Lapsed*

CHAMPIX'i ohutust ja efektiivsust lastel või alla 18-aastastel noorukitel ei ole tõestatud. Olemasolevaid andmeid on kirjeldatud lõigus 5.2, aga nende alusel ei saa anda annustamissoovitusi.

#### Manustamisviis

CHAMPIX on ette nähtud suukaudseks manustamiseks. Tabletid tuleb alla neelata tervelt koos veega. CHAMPIX'it võib võtta söögiaegadest sõltumatuult.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Suitsetamisest loobumise mõju

Suitsetamisest loobumisest tingitud füsioloogilised muutused koos või ilma CHAMPIX-raviga võivad muuta mõnede ravimpreparaatide farmakokineetikat või farmakodünaamikat, mistõttu võib olla vajalik kohandada nende annuseid (sellisteks ravimiteks on näiteks teofülliin, varfariin ja insuliin). Kuna suitsetamine indutseerib CYP1A2, võib suitsetamisest loobumise tagajärjel suureneda CYP1A2 substraatide sisaldus plasmas.

#### Neuropsühhiaatrilised sümptomid

CHAMPIX'i abil suitsetamisest loobuda proovivatel patsientidel on turustamisjärgselt täheldatud muutusi käitumises või mõtlemises, ärevust, psühhoosi, meeleolu kõikumisi, agressiivsust, depressiooni, suitsiidimõtteid, -käitumist ja -katseid.

Mahukas randomiseeritud topeltpime aktiivse ja platseebokontrolliga uuring viidi läbi tõsiste neuropsühhiaatriliste kõrvaltoimete tekkeriski võrdlemiseks patsientidel, kellel oli või ei olnud anamneesis psühhiaatrilisi häireid, ning keda raviti suitsetamisest loobumise hõlbustamiseks varenikliini, bupropiooni, nikotiini asendusraviplaastri (NAR) või platseeboga. Esmane ohutusalane

tulemusnäitaja oli liittulemusnäitaja, mis koosnes kõigist turuletulekujärgse kogemuse käigus teatatud neuropsüühilistest kõrvaltoimetest.

Varenikliini ja platseebo võrdlemisel patsientidel, kellel oli või ei olnud anamneesis psühhiaatrilisi häireid, ei esinenud esimeses liittulemusnäitajas suurenenud riski tõsiste neuropsühhiaatriliste kõrvaltoimete tekkeks (vt lõik 5.1 „**Farmakodünaamilised omadused**” – *Uuring osalejatel, kellel oli või ei olnud anamneesis psühhiaatrilisi häireid*).

Depressioon, millega kaasneb harva ka suitsiidimõte ja -katse, võib olla nikotiini ärajäämanäht.

Arstid peavad olema teadlikud tõsiste neuropsühhiaatriliste sümptomite võimalikust tekkeriskist patsientidel, kes püüavad raviga või ilma selleta suitsetamisest loobuda. Kui varenikliinravi ajal ilmnevad tõsised neuropsühhiaatrilised sümptomid, peavad patsiendid kohe varenikliini võtmise lõpetama ja võtma ravi ümberhindamiseks ühendust tervishoiutöötajaga.

#### Psühhiaatrilised häired anamneesis

Suitsetamisest loobumist ravimite abil või ilma, on seostatud olemasolevate psühhiaatriliste haiguste (nt depressioon) ägenemisega.

CHAMPIX'i suitsetamisest loobumise uuringutest on saadud andmeid patsientide kohta, kellel olid anamneesis psühhiaatrilised häired (vt lõik 5.1).

Suitsetamisest loobumise kliinilises uuringus teatati neuropsühhiaatrilisi kõrvaltoimeid sagedamini neil patsientidel, kellel olid anamneesis psühhiaatrilised häired kui neil, kel selliseid häireid ei esinenud; need näitajad olid ravist sõltumatud (vt lõik 5.1).

Patsientidega, kellel on anamneesis psühhiaatrilised haigused, tuleb olla ettevaatlik ning neid tuleb vastavalt nõustada.

#### Krambid

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt on CHAMPIX'iga ravimisel teatatud krampidest nii patsientidel, kellel on varem esinenud krampe kui ka neil, kellel vastav anamnees puudub. CHAMPIX'it tuleb kasutada ettevaatlikult patsientidel, kellel on anamneesis krambid või teised põhjused, mis võivad alandada krambiläve.

#### Ravi lõpetamine

Kuni 3%-l patsientidest põhjustab CHAMPIX-ravi katkestamine ärrituvuse suurenemist, tungi suitsetada, depressiooni ja/või unetust. Raviarst peab patsienti sellest teavitama ja kaaluma annuse järkjärgulise vähendamise vajadust.

#### Kardiovaskulaarsed sündmused

CHAMPIX'it võtvatele patsientidele tuleb öelda, et nad peavad teavitama oma arsti südame-veresoonkonna sümptomite tekkimisest või nende süvenemisest ja pöörduma kohe arsti poole, kui tekivad müokardiinfarkti või insuldi sümptomid või nähud (vt lõik 5.1).

#### Ülitundlikkusreaktsioonid

Varenikliinravi saanud patsientidel on turustamisjärgselt täheldatud ülitundlikkusreaktsioone, sh angioödeemi. Kliiniliste nähtude hulka kuulusid näo-, suupiirkonna (keele, huulte ja igemete), kaela (kõri ja neelu) ja jäsemete tursed. Harva on teatatud eluohtlikust angioödeemist, mille puhul oli hingamishäirete tõttu vajalik erakorraline meditsiiniline abi. Patsiendid, kellel sellised sümptomid tekivad, peavad varenikliinravi lõpetama ja otsekohe arsti poole pöörduma.

## Nahareaktsioonid

Varenikliini kasutatavatel patsientidel on turustamisjärgselt täheldatud ka harvaesinevaid, kuid tõsiseid nahareaktsioone, sh Stevensi-Johnsoni sündroomi ja multiformset erüteemi. Kuna need nahareaktsioonid võivad olla eluohtlikud, peavad patsiendid lööbe või nahareaktsiooni esimeste nähtude ilmnemisel ravi katkestama ja otsekohe arsti poole pöörduma.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Varenikliini omaduste ja senise kliinilise kogemuse põhjal ei ole CHAMPIX'i kliiniliselt olulisi koostoimeid teiste ravimitega. Samaaegsel manustamisel ei soovitata muuta CHAMPIX'i või järgnevalt loetletud ravimite annuseid.

*In vitro* uuringud näitavad, et varenikliin ei muuda tõenäoliselt nende ühendite farmakokineetikat, mis metaboliseeruvad peamiselt tsütokroom P450 ensüümide kaudu.

Kuna varenikliini metabolism moodustab alla 10% tema kliirensist, ei muuda tsütokroom P450 süsteemi mõjutavad toimeained tõenäoliselt varenikliini farmakokineetikat (vt lõik 5.2) ning seetõttu ei ole vaja CHAMPIX'i annust muuta.

*In vitro* uuringud näitavad, et varenikliini terapeutilised kontsentratsioonid ei inhibeeri inimese renaalset transportvalke. Seetõttu ei mõjuta varenikliin tõenäoliselt toimeaineid, mis erituvad neerude kaudu (nt metformiin - vt allpool).

#### Metformiin

Varenikliin ei mõjutanud metformiini farmakokineetikat. Metformiinil puudus toime varenikliini farmakokineetikale.

#### Tsimetidiin

Tsimetidiiniga koosmanustamisel suurenes varenikliini süsteemne ekspositsioon 29% selle renaalset kliirensi languse tõttu. Tsimetidiini samaaegsel manustamisel normaalse neerufunktsiooniga isikutele või kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidele ei ole vaja varenikliini annust muuta. Raske neerukahjustusega patsientidel tuleb hoiduda tsimetidiini ja varenikliini samaaegsest manustamisest.

#### Digoksiin

Varenikliin ei muutnud digoksiini püsikontsentratsiooni farmakokineetikat.

#### Varfariin

Varenikliin ei muutnud varfariini farmakokineetikat. Varenikliin ei mõjutanud protrombiiniaega (INR). Suitsetamisest loobumine ise võib põhjustada varfariini farmakokineetika muutusi (vt lõik 4.4).

#### Alkohol

Kliinilised andmed varenikliini ja alkoholi võimalike koostoimete kohta on piiratud. Turuletulekujärgselt on olemas teated suurenenud alkoholimürgistuse juhtumitest varenikliiniga ravitud patsientidel. Nende juhtumite ja varenikliini kasutamise vahel ei ole leitud põhjuslikku seost.

#### Kasutamine koos teiste suitsetamisest loobumise ravivõimalustega

#### *Bupropioon*

Varenikliin ei muutnud bupropiooni püsikontsentratsiooni farmakokineetikat.

### *Nikotiinasendusravi (NAR)*

Kui suitsetajad kasutasid 12 päeva jooksul samaaegselt varenikliini ja transdermaalset NAR-i, täheldati viimasel uuringupäeval mõõdetud keskmise süstoolse vererõhu statistiliselt olulist langust (keskmiselt 2,6 mmHg). Selles uuringus oli nimetatud kombinatsiooni kasutamisel iivelduse, peavalu, oksendamise, pearingluse, düspepsia ja väsimuse esinemissagedus suurem kui ainult NAR-i kasutamisel.

CHAMPIX'i ohutust ja efektiivsust koos teiste suitsetamisest loobumise ravivõimaluste kasutamisega ei ole uuritud.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

Keskmine hulk rasedate kohta saadud andmeid näitab, et varenikliin ei põhjusta väärenguid ega avalda kahjulikku toimet lootele/vastsündinule (vt lõik 5.1).

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Ettevaatusena on parem vältida varenikliini kasutamist raseduse ajal (vt lõik 5.1).

### Imetamine

Ei ole teada, kas varenikliin eritub inimese rinnapiima. Loomkatsed näitavad, et varenikliin eritub rinnapiima. Otsuse tegemisel, kas jätkata/katkestada rinnaga toitmine või jätkata/katkestada ravi CHAMPIX'iga, peab arvesse võtma rinnaga toitmise kasulikkust lapsele ja CHAMPIX-ravist saadavat kasu naisele.

### Fertiilsus

Kliinilised andmed varenikliini toime kohta fertiilsusele puuduvad.

Isas- ja emasrottidel läbi viidud standardsetest viljakusuuringutest saadud mittekliinilised andmed ei näita ohte inimesele (vt lõik 5.3).

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

CHAMPIX omab kergelt või mõõdukalt toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. CHAMPIX võib põhjustada peeringlust ja unisust ning mõjutada seeläbi autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet. Patsientidel ei soovitata juhtida autot, käsitseda keerulisi masinaid ega sooritada muid potentsiaalselt ohtlikke tegevusi, kui ei ole teada, kuidas ravim neile mõjub.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

### Ohutusprofiili kokkuvõte

Suitsetamisest loobumine koos raviga või ilma on seotud mitmesuguste sümptomitega. Suitsetamisest loobuda üritavatel patsientidel on kirjeldatud näiteks düsfoorilist või depressiivset meeleolu; unetust; ärrituvust; frustratsiooni või viha; ärevust; keskendumisraskusi; rahutust; südame löögisageduse aeglustumist; söögiisu suurenemist või kehakaalu tõusu. CHAMPIX'i uuringutes ei ole püütud eristada uuritava ravimiga seotud kõrvaltoimeid nikotiini ärajätuga võimalikult seotud kõrvaltoimetest. Ravimi kõrvaltoimed põhinevad turuletulekueelsete II ja III faasi uuringute andmete analüüsil ning neid on täiendatud kogutud andmete alusel, mis pärinevad 18 platseebokontrollitud turuletulekueelsetest ja -järgsetest uuringutest, kus osales ligikaudu 5000 varenikliiniga ravitud patsienti.

Patsientidel, kes said pärast esialgset tiitrimisperioodi ravi soovitatava annusega 1 mg kaks korda ööpäevas, oli kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimeks iiveldus (28,6%). Iiveldus tekkis enamasti raviperioodi alguses, oli kerge või keskmise raskusega ning vajas harva ravi katkestamist.

### Kõrvaltoimete kokkuvõtlik tabel

Alljärgnevas tabelis on organsüsteemi klassi ja esinemissageduse (väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ) ja harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ )) järgi toodud kõik kõrvaltoimed, mille esinemissagedus oli suurem kui platseebo kasutamisel. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Kõrvaltoimed</b>
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>	
Väga sage	Nasofarüingiit
Sage	Bronhiit, sinusiit
Aeg-ajalt	Seeninfektsioon, viirusinfektsioon
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	
Harv	Trombotsüütide arvu vähenemine
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	
Sage	Kehakaalu suurenemine, söögiisu vähenemine, söögiisu suurenemine
Aeg-ajalt	Hüperglükeemia
Harv	<i>Diabetes mellitus</i> , polüdipsia
<b>Psühhiaatrilised häired</b>	
Väga sage	Ebatavalised unenäod, unetus
Aeg-ajalt	Suitsiidimõtted, agressiivsus, paanikareaktsioon, ebatavaline mõtlemine, rahutus, meeleolu kõikumine, depressioon*, ärevus*, hallutsinatsioonid*, libiido tõus, libiido langus
Harv	Psühhos, somnambulism, ebanormaalne käitumine, düsfooria, bradüfreenia
<b>Närvisüsteemi häired</b>	
Väga sage	Peavalu
Sage	Somnolentsus, pearinglus, maitsehäire
Aeg-ajalt	Krambid, treemor, letargia, hüpesteesia
Harv	Insult, hüpertoonia, düsartria, koordineerimishäired, hüpogeusia, une-ärkveloleku rütmi häire
<b>Silma kahjustused</b>	
Aeg-ajalt	Konjunktiviit, silmavalu
Harv	Skotoom, skleera värvuse muutus, müdriaas, fotofoobia, müopia, suurenenud pisaravool
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>	
Aeg-ajalt	Tinnitus
<b>Südame häired</b>	
Aeg-ajalt	Müokardiinfarkt, stenokardia, tahhükardia, südamepekslemine, südame löögisageduse kiirenemine
Harv	Kodade virvendus, elektrokardiogrammil ST-segmendi depressioon, T-saki amplituudi vähenemine
<b>Vaskulaarsed häired</b>	
Aeg-ajalt	Vererõhu tõus, kuumahood
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	
Sage	Hingeldus, köha
Aeg-ajalt	Ülemiste hingamisteede põletik, hingamisteede kinnisus, düsfoonia, allergiline riniit, kurguärritus, ninakõrvalkoobaste kinnisus, ülemiste hingamisteede köhasündroom, rinorröa
Harv	Kõrivalu, norskamine

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Kõrvaltoimed</b>
<b>Seedetrakti häired</b>	
Väga sage	Iiveldus
Sage	Gastroösofageaalne reflukshaigus, oksendamine, kõhukinnisus, kõhulahtisus, pingetunne kõhus, kõhuvalu, hambavalu, düspepsia, kõhupuhitus, suukuivus
Aeg-ajalt	Verirote, gastriit, sooletegevuse muutused, rõhatised, aftoosne stomatiit, igemevalu
Harv	Veriokse, väljaheite muutused, keelekatt
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
Sage	Nahalööve, sügelus
Aeg-ajalt	Erüteem, akne, hüperhidroos, öine higistamine
Harv	Tõsised nahareaktsioonid, sh Stevensi-Johnsoni sündroom ja multiformne erüteem, angioödeem
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>	
Sage	Liigesvalu, lihasvalu, seljavalu
Aeg-ajalt	Lihasspasmid, lihas-skeleti rindkerevalu
Harv	Liigesjäikus, kostokondriit
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	
Aeg-ajalt	Pollakiuuria, noktuuria
Harv	Glükosuuria, polüuuria
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>	
Aeg-ajalt	Menorraagia
Harv	Eritus tupest, seksuaalne düsfunktsioon
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
Sage	Rindkerevalu, väsimus
Aeg-ajalt	Ebamugavustunne rindkeres, gripilaadne haigus, palavik, asteenia, halb enesetunne
Harv	Külmatunne, tsüst
<b>Uuringud</b>	
Sage	Kõrvalekalded maksafunktsiooni testides
Harv	Normist kõrvalekalded spermanalüüsi tulemustes, C-reaktiivse valgusisalduse suurenemine, vere kaltsiumisisalduse vähenemine
* Esinemissagedust on hinnatud ravimi turuletuleku järgse mittesekkuva kohortuuringu alusel	

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

#### **4.9 Üleannustamine**

Müügiloa saamise eelsetes kliinilistes uuringutes ei ole üleannustamisest teatatud.

Üleannustamise korral tuleb vajadusel rakendada tavalisi toetavaid meetmeid.

On näidatud, et lõpp-stadiumis neeruhaigusega patsientidel on varenikliin dialüüsitarv (vt lõik 5.2), samas puudub üleannustamise järgse dialüüsi kogemus.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: muud närvisüsteemi ravimid; sõltuvushäirete raviks kasutatavad ravimid, nikotiinsõltuvuse raviks kasutatavad ained, ATC-kood: N07BA03

#### Toimemehhanism

Varenikliinil on suur afiinsus ja selektiivsus  $\alpha 4\beta 2$  neuronaalsete nikotiini atsetüülkoliini retseptorite suhtes, millega seondudes toimib see osalise agonistina – ravimil on nikotiini juuresolekul nii agonistlik (väiksem sisemine efektiivsus kui nikotiinil) kui antagonistlik toime.

*In vitro* elektrofüsioloogilised uuringud ja *in vivo* neurokeemilised uuringud on näidanud, et varenikliin seondub  $\alpha 4\beta 2$  neuronaalsete nikotiini atsetüülkoliini retseptoritega ning stimuleerib retseptorite poolt vahendatud aktiivsust, kuid oluliselt vähemal määral kui nikotiin. Nikotiin konkureerib sama inimese  $\alpha 4\beta 2$  nAChR seondumiskoha pärast, mille suhtes varenikliinil on suurem afiinsus. Seetõttu blokeerib varenikliin efektiivselt nikotiini võime täielikult aktiveerida  $\alpha 4\beta 2$  retseptoreid ja mesolimbilist dopamiini süsteemi - neuronaalset mehhanismi, mis on seotud suitsetamisega kaasneva naudinguga tekkega. Varenikliin on väga selektiivne ja seondub  $\alpha 4\beta 2$  retseptori alatüübiga ( $K_i=0,15$  nM) tugevamalt kui teiste tavapäraste nikotiiniretseptorite ( $\alpha 3\beta 4$   $K_i=84$  nM,  $\alpha 7$   $K_i=620$  nM,  $\alpha 1\beta\gamma\delta$   $K_i=3400$  nM) või mitte-nikotiini retseptorite ja transporteritega ( $K_i>1\mu\text{M}$ , väljaarvatud 5-HT<sub>3</sub> retseptorid:  $K_i=350$  nM).

#### Farmakodünaamilised toimed

CHAMPIX'i efektiivsus suitsetamisest loobumisel on tingitud varenikliini osalisest agonistlikust toimest  $\alpha 4\beta 2$  nikotiiniretseptori tasandil, millega seondudes kutsub ravim esile toime, mis on piisav suitsetamise järele tekkiva tungi ja ärajäämanähtude leevendamiseks (agonistlik toime), ning vähendab samal ajal ka suitsetamisega kaasnevat naudingut teket, hoides ära nikotiini seondumise  $\alpha 4\beta 2$  retseptoritega (antagonistlik toime).

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Suitsetamisest loobumise abistav ravi on suurema tõenäosusega edukas patsientidel, kes on motiveeritud suitsetamisest loobuma ning kes saavad täiendavat nõu ja toetust.

CHAMPIX'i efektiivsust suitsetamisest loobumisel on demonstreeritud kolmes kliinilises uuringus, kus osalesid kroonilised suitsetajad ( $\geq 10$  sigaretti päevas). Kaks tuhat kuussada üheksateist (2619) patsienti sai CHAMPIX'it annuses 1 mg kaks korda ööpäevas (annuse tiitrimine esimesel nädalal), 669 patsienti bupropiooni annuses 150 mg kaks korda ööpäevas (sh tiitrimine) ja 684 patsienti platseebot.

#### *Kliinilised võrdlusuuringud*

Kaks ühesugust kliinilist topeltpimedat uuringut võrdlesid prospektiivselt CHAMPIX'i (1 mg kaks korda ööpäevas), toimeainet prolungeeritult vabastava bupropiooni (150 mg kaks korda ööpäevas) ja platseebo efektiivsust suitsetamisest loobumisel. Nendes 52-nädalase kestusega uuringutes said patsiendid ravi 12 nädala jooksul, millele järgnes 40-nädalane ravivaba periood.

Kahe uuringu esmane tulemusnäitaja oli süsinikoksiidi (CO) mõõtmise põhjal kinnitatud 4-nädalane püsiva loobumise määr (4W-CQR) alates 9. nädalast kuni 12. nädalani. Esmase tulemusnäitaja põhjal oli CHAMPIX statistiliselt parem bupropioonist ja platseebost.

Pärast 40-nädalast ravivaba perioodi oli mõlema uuringu põhiline teisene tulemusnäitaja püsiv abstinentsi määr (*Continuous Abstinence Rate, CA*) 52. nädalal. Seda defineeriti kui ravi saanud uuringus osalejate osakaalu, kes ei suitsetanud (ühtegi mahvi) alates 9. nädalast kuni 52. nädalani ning

kelle väljahingatavas õhus mõõdetud CO sisaldus ei ületanud 10 ppm. Uuringutes 1 ja 2 täheldatud 4W-CQR (9.-12. nädalani) ja CA sagedus (9.-52. nädalani) on toodud järgmises tabelis:

	Uuring 1 (n=1022)		Uuring 2 (n=1023)	
	4W CQR	CA näd 9-52	4W CQR	CA näd 9-52
CHAMPIX	44,4%	22,1%	44,0%	23,0%
Bupropioon	29,5%	16,4%	30,0%	15,0%
Platseebo	17,7%	8,4%	17,7%	10,3%
Šansisuhe CHAMPIX vs. platseebo	3,91 p < 0,0001	3,13 p < 0,0001	3,85 p < 0,0001	2,66 p < 0,0001
Šansisuhe CHAMPIX vs. bupropioon	1,96 p < 0,0001	1,45 p = 0,0640	1,89 p < 0,0001	1,72 p = 0,0062

*Patsiendi poolt kirjeldatud tung suitsetamise järele, ärajäämanähud ja suitsetamisega kaasneva naudingute teke*

Uuringutes 1 ja 2 vähenesid aktiivse ravi ajal oluliselt tung suitsetamise järele ja ärajäämanähud patsientidel, kes randomiseeriti saama CHAMPIX'it võrreldes platseeboga. CHAMPIX vähendas oluliselt ka suitsetamisega kaasneva naudingute teket, mis võib vähendada suitsetamiskäitumist ravi ajal suitsetavatel patsientidel võrreldes platseeboga. Varenikliini toimet pikaajalise ravivaba jälgimisperioodi jooksul suitsetamistungile, ärajäämanähtudele ja suitsetamisega kaasneva naudingute tekkele ei hinnatud.

*Abstinentsi säilitamise uuring*

Kolmas uuring hindas täiendava 12-nädalase CHAMPIX-ravi kasu abstinentsi säilitamisele. Selles uuringus osalenud patsiendid (n=1927) said avatud sildiga CHAMPIX'it annuses 1 mg kaks korda ööpäevas 12 nädala jooksul. Patsiendid, kes olid 12. nädalaks suitsetamisest loobunud, randomiseeriti seejärel saama CHAMPIX'it (1 mg kaks korda ööpäevas) või platseebot täiendava 12 nädala jooksul uuringu 52-nädalasest kogukestusest.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli CO mõõtmise põhjal kinnitatud püsiv abstinentsi määr topeltpimedate ravi perioodi 13. nädalast kuni 24. nädalani. Põhiline teisene tulemusnäitaja oli püsiv abstinentsi määr (CA) 13. nädalast kuni 52. nädalani.

See uuring näitas täiendava 12-nädalase CHAMPIX-ravi (1 mg kaks korda ööpäevas) kasu suitsetamisest loobumise säilitamisel võrreldes platseeboga. Platseebost suurem püsiv abstinentsi määr püsis 52. nädalani. Ülevaade peamistest tulemustest on esitatud alljärgnevas tabelis:

**Püsivad abstinentsi määrad CHAMPIX'iga versus platseeboga ravitud uuringus osalejatel**

	CHAMPIX n=602	Platseebo n=604	Erinevus (95% CI)	Šansisuhe (95% CI)
CA* 13...24. nädal	70,6%	49,8%	20,8% (15,4%; 26,2%)	2,47 (1,95; 3,15)
CA* 13...52. nädal	44,0%	37,1%	6,9% (1,4%; 12,5%)	1,35 (1,07; 1,70)

\*CA: püsiv abstinentsi määr

Kliiniline kogemus CHAMPIX'i kasutamise kohta musta nahavärvusega inimestel on hetkel piiratud ja kliinilise efektiivsuse üle ei ole võimalik otsustada.

*Paindlik suitsetamisest loobumise päev nädalatel 1...5*

Varenikliini tõhusust ja ohutust on hinnatud suitsetajatel, kellel oli vabal valikul võimalik suitsetamisest loobuda vahemikus 1. kuni 5. ravinädalani. Antud 24-nädalases uuringus said patsiendid ravi 12 nädala vältel, millele järgnes 12-nädalane ravivaba jälgimisperiood. Nelja nädala vältel (nädalad 9...12) oli püsiv suitsetamisest loobumise määr (CQR) varenikliini- ja platseeborühmas vastavalt 53,9% ja 19,4% (erinevus=34,5%, 95% usaldusvahemik: 27,0...42,0%). Püsiv abstinentsi (CA) määr nädalatel 9...24 oli 35,2% varenikliinirühmas vs. 12,7% platseeborühmas (erinevus=22,5%,

95% usaldusvahemik: 15,8...29,1%). Patsiendid, kes ei soovi või ei suuda suitsetamisest loobuda 1. kuni 2. ravinädalal, võivad alustada ravi ja määrata endale ise suitsetamisest loobumise päeva viie ravinädala jooksul.

#### *CHAMPIX'iga korduvalt ravitud isikute uuring*

CHAMPIX'it hinnati topeltpimedas, platseebokontrollitud uuringus, kus osales 494 patsienti, kes olid varem proovinud CHAMPIX'i abil suitsetamisest loobuda, kuid kellel ei õnnestunud suitsetamisest loobuda või kes alustasid suitsetamist pärast ravi uuesti. Uuritavad, kellel eelmise ravi ajal esines kõrvaltoimeid, uuringusse ei kaasatud. Uuritavad randomiseeriti suhtes 1 : 1 saama CHAMPIX'it 1 mg kaks korda ööpäevas (N=249) või platseebot (N=245) 12 nädalat kestva ravi ajal, millele järgnes 40-nädalane ravijärgne periood. Uuringusse kaasatud patsiendid olid võtnud CHAMPIX'it varasemas suitsetamisest loobumise katses (ravi kogukestus vähemalt kaks nädalat) vähemalt kolm kuud enne uuringusse kaasamist ning nad olid suitsetanud vähemalt neli nädalat.

CHAMPIX'iga ravitud patsientidel oli 9...12 nädalal ning 9...52 nädalal süsinikoksiidi mõõtmise põhjal kinnitatud abstinents parem, võrreldes platseeboga ravitud patsientidega. Ülevaade peamistest tulemustest on esitatud alljärgnevas tabelis:

#### **Püsivad abstinentsi määrad CHAMPIX'iga versus platseeboga ravitud uuringus osalejatel**

	CHAMPIX n=249	Platseebo n=245	Šansisuhe (95% CI), p-väärtus
CA* 9...12. nädal	45,0%	11,8%	7,08 (4,34, 11,55), p < 0,0001
CA* 9...52. nädal	20,1%	3,3%	9,00 (3,97, 20,41), p < 0,0001

\*CA: püsiv abstinentsi määr

#### *Suitsetamisest järkjärgulise loobumise meetod*

CHAMPIX'i kasutamist hinnati 52-nädalases topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus, kus osales 1510 patsienti, kes ei suutnud või ei soovinud suitsetamisest loobuda nelja nädalaga, kuid olid nõus suitsetamist järk-järgult vähendama enne sellest loobumist 12 nädala jooksul. Uuringus osalejad randomiseeriti rühmadesse, kellele manustati 24 nädala jooksul kas CHAMPIX 1 mg kaks korda ööpäevas (n=760) või platseebot (n=750) ja kellele tehti ravijärgset järelkontrolli 52. nädalani. Uuringus osalejad said juhise vähendada suitsetatud sigarettide arvu neljanda nädala lõpuks vähemalt 50% ja seejärel neljandast kaheksanda ravinädalani veel 50% võrra, eesmärgiga saavutada 12. nädala lõpuks täielik suitsetamisest loobumine. Pärast esimest 12-nädalast vähendamisfaasi jätkasid uuringus osalejad ravi veel 12 nädala jooksul. CHAMPIX'iga ravitud uuringus osalejatel oli püsiv abstinentsi määr oluliselt suurem kui platseebo kasutamisel; peamised tulemused on esitatud järgmises tabelis:

#### **Püsivad abstinentsi määrad CHAMPIX'iga versus platseeboga ravitud uuringus osalejatel**

	CHAMPIX n=760	Platseebo n=750	Šansisuhe (95% usaldusvahemik), p-väärtus
CA* 15...24. nädal	32,1%	6,9%	8,74 (6,09, 12,53), p < 0,0001
CA* 21...52. nädal	27,0%	9,9%	4,02 (2,94, 5,50), p < 0,0001

\*CA: püsiv abstinentsi määr

CHAMPIX'i ohutusprofiil selles uuringus oli kooskõlas profiiliga turuletulekueelsetes uuringutes.

#### *Kardiovaskulaarse haigusega isikud*

CHAMPIX'it hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus stabiilse, enam kui 2 kuud tagasi diagnoositud kardiovaskulaarse haigusega isikutel (välja arvatud hüpertensioon või lisaks hüpertensioonile). Uuritavad randomiseeriti rühmadesse, kes said CHAMPIX'it 1 mg kaks korda ööpäevas (n=353) või platseebot (n=350) 12 nädala jooksul ja pärast ravi jälgiti neid 40 nädalat.

4 nädala CQR oli varenikliini ja platseebo puhul vastavalt 47,3% ja 14,3% ning 9. kuni 52. nädala CA oli 19,8% (varenikliin) vs. 7,4% (platseebo).

Surmasid ja tõsiseid kardiovaskulaarseid sündmusi hindas pimendatud komitee. Ravi ajal (või 30 päeva jooksul pärast ravi) esines mõlemas ravirühmas  $\geq 1\%$  sagedusega järgmisi hinnatud sündmusi: mittefataalne müokardiinfarkt (1,1% vs. 0,3% vastavalt CHAMPIX ja platseebo) ja stenokardia tõttu hospitaliseerimine (0,6% vs. 1,1%). Kuni 52-nädalase ravita jälgimisperioodi ajal esines hinnatud sündmuste seas koronaarse revaskularisatsiooni vajadus (2,0% vs. 0,6%), stenokardia tõttu hospitaliseerimine (1,7% vs. 1,1%) ja uus perifeersetes veresoonte haiguse (PVD) diagnoos või hospitaliseerimine PVD protseduuri jaoks (1,4% vs. 0,6%). Mõned patsientidest, kes hospitaliseeriti mittefataalse MI või stenokardia tõttu, vajasisid koronaarset revaskulariseerimist. Kardiovaskulaarset surma esines 52-nädalase uuringu jooksul 0,3%-l CHAMPIX'i ravirühma patsientidest ja 0,6%-l platseeborühma patsientidest.

CHAMPIX'i kardiovaskulaarse ohutuse süstemaatiliseks hindamiseks viidi läbi 15 kliinilisest uuringust koosnev metaanalüüs, mis hõlmas 7002 patsienti (4190 said CHAMPIX'it, 2812 platseebot), kelle ravi kestis  $\geq 12$  nädalat. Metaanalüüsi kaasati eespool kirjeldatud uuring, mis viidi läbi stabiilse kardiovaskulaarse haigusega patsientidel.

Peamine kardiovaskulaarse ohutuse analüüs hõlmas liitlulumusnäitajana tõsiste kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete (MACE) esinemist ja ajastus, milleks olid: kardiovaskulaarne surm, mittefataalne müokardiinfarkt ja mittefataalne insult. Neid tulemusnäitajaga seotud kõrvaltoimeid hindas sõltumatu pimendatud komitee. Üldiselt esines ravi ajal metaanalüüsi hõlmatud uuringutes vähesel arvil tõsiseid kardiovaskulaarseid kõrvaltoimeid (MACE) [CHAMPIX 7 (0,17%), platseebo 2 (0,07%)]. Lisaks esines vähesel arvil tõsiseid kardiovaskulaarseid kõrvaltoimeid (MACE) kuni 30 päeva pärast ravi [CHAMPIX 13 (0,31%), platseebo 6 (0,21%)].

Metaanalüüs näitas, et CHAMPIX'i kasutamisel oli patsientidel tõsiste kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete (MACE) riskitiheduste (HR) suhe ravi perioodil 2,83 (95% usaldusvahemik 0,76...10,55,  $p=0,12$ ) ja 1,95 (95% usaldusvahemik 0,79...4,82,  $p=0,15$ ) kuni 30 päeva pärast ravi. See on ekvivalentne hinnangulise suurenemisega 6,5 MACE juhtu ja 6,3 MACE juhtu 100 patsiendiaasta kohta vastavalt ekspositsioonile. Tõsiste kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete (MACE) riskitiheduste suhe oli suurem nendel patsientidel, kellel lisaks suitsetamisele esinesid kardiovaskulaarsed riskifaktorid võrreldes nende suitsetavate patsientidega, kellel puudusid kardiovaskulaarsed riskifaktorid. Metaanalüüsis olid CHAMPIX'i rühmas ja platseeborühmas sarnased esinemissagedused üldsuremuses [CHAMPIX 6 (0,14%); platseebo 7 (0,25%)] ja kardiovaskulaarses suremuses [CHAMPIX 2 (0,05%); platseebo 2 (0,07%)].

*Kardiovaskulaarse ohutuse hindamise uuring isikutel, kellel on või ei ole anamneesis psühhiaatrilisi häireid*

CHAMPIX'i kardiovaskulaarset (KV) ohutust isikutel, kellel on või ei ole anamneesis psühhiaatriline häire hinnati uuringus (põhiuuring; vt lõik 5.1 „*Neuropsühhiaatriline ohutus*”) kui ka selle ravivabas jätku-uuringus nimetusega „Kardiovaskulaarse ohutuse hindamise uuring”, kuhu kaasati 4595 osalejat 6293-st põhiuuringu läbinust (N = 8058), keda jälgiti 52. nädalani. Kõigist põhiuuringus ravitud uuringus osalejaist 1749-l (21,7%) oli keskmine KV kõrvaltoimete tekkerisk ning 644-l (8,0%) oli kõrge KV kõrvaltoimete tekkerisk. Raskusastme määramisel lähtuti Framinghami skoorist.

KV esmane tulemusnäitaja oli aeg tõsiste kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete (*major adverse cardiovascular events*, MACE) tekkeni, määratletud raviaege kardiovaskulaarse surma, mittefataalse müokardiinfarkti või mittefataalse insuldiga. Surmajuhtumeid ja kardiovaskulaarseid kõrvaltoimeid hindas sõltumatu pimendatud komitee.

Järgmises tabelis on toodud kõigis ravirühmades ravi ajal tekkinud MACE esinemissagedused ja *riskitiheduste suhe* vs. platseebo; ravi ja sellele järgnenud 30 päeva ning uuringu lõpuni kestnud jälgimise andmed.

	<b>CHAMPIX</b> N = 2016	<b>Bupropioon</b> N = 2006	<b>NRT</b> N = 2022	<b>Platseebo</b> N = 2014
<b>Ravi ajal</b>				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
<i>Riskitiheduste suhe (95% CI) vs. platseebo</i>	0,29 (0,05; 1,68)	0,50 (0,10; 2,50)	0,29 (0,05; 1,70)	
<b>Ravi ajal ja sellele järgnenud 30 päeva jooksul</b>				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
<i>Riskitiheduste suhe (95% CI) vs. platseebo</i>	0,29 (0,05; 1,70)	0,51 (0,10; 2,51)	0,50 (0,10; 2,48)	
<b>Uuringu lõpuni</b>				
MACE, n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
<i>Riskitiheduste suhe (95% CI) vs. platseebo</i>	0,39 (0,12; 1,27)	1,09 (0,42; 2,83)	0,75 (0,26; 2,13)	

Platseeboga võrreldes ei seostatud CHAMPIX'i, bupropiooni ja NAR-i kasutamist KV kõrvaltoimete tekkeriski suurenemisega suitsetajatel, keda raviti kuni 12 nädalat ning jälgiti kuni 1 aasta jooksul, ehkki kõrvaltoimete suhteliselt madala üldarvu tõttu ei saa seost täielikult välistada.

#### *Kerge kuni mõõduka kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) isikud*

Randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud kliinilises ravimiuuringus näidati CHAMPIX'i (1 mg kaks korda ööpäevas) tõhusust ja ohutust suitsetamisest loobumisel kerge kuni mõõduka KOK-ga patsientidel. Selles 52-nädalases uuringus said patsiendid ravi 12 nädala jooksul, millele järgnes 40-nädalane ravivaba periood. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli CO mõõtmise põhjal kinnitatud 4-nädalane püsiv loobumise määr (4W CQR) 9...12. nädalani ja põhiline teisene tulemusnäitaja oli püsiv abstinentsi määr (CA) 9...52. nädalani. Varenikliini ohutusprofiil, kaasaarvatud kopsude ohutus, oli võrreldav sellega, mis oli raporteeritud teiste kliiniliste uuringute üldpopulatsioonis.

Alljärgnevas tabelis on näidatud 4W CQR (nädalad 9 kuni 12) ja CA määr (nädalad 9 kuni 52) tulemused:

	<b>4W CQR</b>	<b>CA 9...52 nädal</b>
CHAMPIX, (n=248)	42,3%	18,5%
Platseebo, (n=251)	8,8%	5,6%
Šansisuhe (CHAMPIX vs. platseebo)	8,40 p < 0,0001	4,04 p < 0,0001

#### *Uuringud isikutel, kellel varem on esinenud raske depressioon*

Varenikliini efektiivsust hinnati randomiseeritud platseebokontrollitud uuringus 525 osalejale, kellel oli anamneesis raske depressioon viimase 2 aasta jooksul või kes said stabiilset ravi. Suitsetamisest loobumise määrad selles populatsioonis olid sarnased üldpopulatsiooniga. Varenikliiniga ravitud uuringus osalejatel oli püsiva abstinentsi määr 9...12. nädalal 35,9% võrreldes platseeborühmaga 15,6% (OR 3,35 (95% CI 2,16-5,21)) ja 9...52. nädalal oli vastavalt 20,3% ja 10,4% (OR 2,36 (95% CI 1,40-3,98)). Kõige sagedasemad kõrvaltoimed ( $\geq 10\%$ ) varenikliini kasutanud patsientidel olid iiveldus (27,0% vs 10,4% platseeborühmas), peavalu (16,8% vs 11,2%), ebanormaalsed unenäod (11,3% vs 8,2%), unetus (10,9% vs 4,8%) ja ärrituvus (10,9% vs 8,2%). Uuringu käigus psühhiaatrilistel skaaladel ei ilmnenud erinevusi varenikliinirühma ja platseeborühma vahel ning kummaski ravirühmas ei esinenud depressiooni ega teiste psühhiaatriliste sümptomite üldist halvenemist.

#### *Uuring stabiilse skisofreenia või skisoafektiivse häirega isikutel*

Varenikliini ohutust ja talutavust hinnati topeltpimedas uuringus antipsühhootilist ravi saanud 128 stabiilse skisofreenia või skisoafektiivse häirega suitsetajal, kes randomiseeriti suhtes 2:1 saama

kas varenikliini (1 mg kaks korda ööpäevas) või platseebot 12 nädala jooksul koos 12-nädalase perioodiga, mil ravimit ei manustatud.

Varenikliini saanud isikutel oli kõige sagedasemad kõrvaltoimed iiveldus (23,8% vs. 14% platseeborühmas), peavalu (10,7% vs. 18,6% platseeborühmas) ja oksendamine (10,7% vs. 9,3% platseeborühmas). Neuropsühhiaatrilistest kõrvaltoimetest esines ainult insomniat mõlemas ravigrupis  $\geq 5\%$  isikutest ning seda esines enam varenikliini rühmas võrreldes platseeborühmaga (9,5% vs. 4,7%).

Üldiselt ei täheldatud psühhiaatriliste skaalade alusel skisofreenia süvenemist kummaski ravirühmas ning ekstrapüramidaalnähtude osas ei esinenud üldisi muutusi.

Võrreldes platseeborühmaga teatas suurem hulk varenikliinirühma kuulunud uuritavatest enne uuringusse kaasamist (eluanamnees) ja pärast aktiivse raviperioodi lõppu (33. kuni 85. päeval pärast ravi viimast annust) suitsiidimõtteid või -käitumist. Raviperioodi ajal oli suitsiidiga seotud nähtude esinemissagedus varenikliini saanud uuringus osalejatel ühesugune platseebo ravigrupiga (vastavalt 11% vs. 9,3%). Uuringus osalejate protsent, kellel esines aktiivse ravifaasi ajal suitsiidiga seotud juhtumeid, jäi varenikliinirühmas muutumatuks ka ravijärgses faasis; platseeborühmas oli see protsent ravijärgses faasis madalam. Kuigi täideviidud suitsiidijuhtumeid ei esinenud, oli varenikliinirühmas ühel uuritaval üks suitsiidikatse, kelle eluanamneesis esines mitmeid sarnaseid katseid. Sellest ühest suitsetamisest loobumise uuringust pärinevad piiratud andmed ei ole piisavad, et teha kindlaid järeldusi ohutuse kohta stabiilse skisofreenia või skisoafektiivse häirega patsientidel.

*Neuropsühhiaatrilise ohutuse uuring isikutel, kellel on või ei ole anamneesis psühhiaatrilisi häireid*  
Varenikliini hinnati randomiseeritud topeltpimedas aktiivse ja platseebokontrolliga uuringus, kuhu kaasati nii psühhiaatriliste häirete anamneesiga osalejad (psühhiaatriline kohort, N = 4074) kui ilma psühhiaatriliste häirete anamneesita osalejad (mittepsühhiaatriline kohort, N = 3984). Osalejad vanusevahemikus 18...75 aastat, kes suitsetasid 10 või rohkem sigaretti päevas, randomiseeriti suhtes 1:1:1:1 saama 12-nädalasel raviperioodil varenikliini annuses 1 mg kaks korda ööpäevas, toimeainet prolongeeritult vabastavat bupropiooni annuses 150 mg kaks korda ööpäevas, nikotiini asendusraviplaastrit (NAR) algannuses 21 mg/ööpäevas annust järkjärguliselt vähendades või platseebot. Ravile järgnes 12-nädalane järelkontrolli periood.

Esmane ohutusalaane tulemusnäitaja oli kombineeritud järgmistest neuropsühhiaatrilistest (NPS) kõrvaltoimetest: rasked ärevushood, depressioon, ebanormaalne tunne või vaenulikkus ja/või mõõdukalt või raskekujuliselt väljendunud agitatsioon, agressioon, väärkujutlused, hallutsinatsioonid, mõrvamõtted, mania, paanika, paranoia, psühhoos, suitsiidimõtted, suitsidaalne käitumine, või täideviidud suitsiidid.

Alljärgnevas tabelis on toodud kombineeritud esmase tulemusnäitaja NPS kõrvaltoime määrad ravirühmade lõikes ning riskierinevused (RD) (95% CI) võrreldes platseeboga **mittepsühhiaatrilises kohordis**.

Lisaks on tabelis toodud raskekujulise kombineeritud NPS kõrvaltoime (AE) tulemusnäitaja osahulk.

	<b>Mittepsühhiaatriline kohort</b>			
	<b>N = 3984</b>			
	<b>Varenikliin</b>	<b>Bupropioon</b>	<b>NAR</b>	<b>Platseebo</b>
<b>Ravitud patsientide arv</b>	990	989	1006	999
<b>Kombineeritud NPS AE esmane tulemusnäitaja, n (%)</b>	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
<b>RD (95% CI) vs. platseebo</b>	-1,28 (-2,40; -0,15)	-0,08 (-1,37; 1,21)	-0,21 (-1,54; 1,12)	
<b>Raskekujuline kombineeritud NPS AE tulemusnäitaja, n (%)</b>	1 (0,1)	4 (0,4)	3 (0,3)	5 (0,5)

AE – kõrvaltoime; NAR – nikotiini asendusraviplaaster

Kombineeritud tulemusnäitaja kõrvaltoimete esinemissagedus oli madal kõigi ravirühmade lõikes ning platseeboga võrreldes igas ravirühmas sarnane või väiksem. Varenikliini, bupropiooni ja NAR-i võrdlemisel platseeboga mittepsühhiaatrilises kohordis ei esinenud oluliselt suuremat tekkeriski NPS kõrvaltoimete suhtes, mis oli esmase kombineeritud tulemusnäitaja osa (95% CI-d olid väiksemad või hõlmasid nullväärtust).

Suitsiidimõtete ja/või suitsidaalse käitumisega (lähtudes Columbia suitsiidi raskusastme hindamiskaalast – C-SSRS) osalejate osakaal ravi ajal ja ravivabal järelkontrolli perioodil oli varenikliini ja platseebo rühmades sarnane (vt alljärgnev tabel).

	<b>Mittepsühhiaatriline kohort</b>			
	<b>N = 3984</b>			
	<b>Varenikliin</b>	<b>Bupropioon</b>	<b>NAR</b>	<b>Platseebo</b>
	<b>N = 990</b>	<b>N = 989</b>	<b>N = 1006</b>	<b>N = 999</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Ravi ajal</b>				
Hinnatute arv	988	983	996	995
Suitsidaalne käitumine ja/või suitsiidimõtted	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Suitsidaalne käitumine	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Suitsiidimõtted	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
<b>Järelkontrolli ajal</b>				
Hinnatute arv	807	816	800	805
Suitsidaalne käitumine ja/või suitsiidimõtted	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Suitsidaalne käitumine	0	1 (0,1)	0	0
Suitsiidimõtted	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

NAR – nikotiini asendusraviplaaster

Ravi ajal sooritati üks suitsiid; osalejat raviti platseeboga mittepsühhiaatrilises kohordis.

Alljärgnevas tabelis on toodud NPS kõrvaltoimete määrad esmase kombineeritud tulemusnäitaja osana ravirühmade lõikes ning RD (95% CI) võrreldes platseeboga **psühhiaatrilises kohordis**.

Lisaks on tabelis toodud raskekujulise kombineeritud NPS kõrvaltoime (AE) tulemusnäitaja osahulk.

	<b>Psühhiaatriline kohort</b>			
	<b>N = 4074</b>			
	<b>Varenikliin</b>	<b>Bupropioon</b>	<b>NAR</b>	<b>Platseebo</b>
<b>Ravitud patsientide arv</b>	1026	1017	1016	1015
<b>Kombineeritud NPS AE esmane tulemusnäitaja, n (%)</b>	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
<b>RD (95% CI) vs. platseebo</b>	1,59 (-0,42, 3,59)	1,78 (-0,24, 3,81)	0,37 (-1,53, 2,26)	
<b>NPS AE esmase tulemusnäitaja komponendid, n (%)</b>				
Ärevus <sup>a</sup>	5 (0,5)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Depressioon <sup>a</sup>	6 (0,6)	4 (0,4)	7 (0,7)	6 (0,6)

	<b>Psühhiaatriline kohort</b>			
	<b>N = 4074</b>			
	<b>Varenikliin</b>	<b>Bupropioon</b>	<b>NAR</b>	<b>Platseebo</b>
Ebanormaalne tunne <sup>a</sup>	0	1 (0,1)	0	0
Vaenulikkus <sup>a</sup>	0	0	0	0
Agitatsioon <sup>b</sup>	25 (2,4)	29 (2,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
Agressioon <sup>b</sup>	14 (1,4)	9 (0,9)	7 (0,7)	8 (0,8)
Väärkujutlused <sup>b</sup>	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Hallutsinatsioonid <sup>b</sup>	5 (0,5)	4 (0,4)	2 (0,2)	2 (0,2)
Mõrvamõtted <sup>b</sup>	0	0	0	0
Mania <sup>b</sup>	7 (0,7)	9 (0,9)	3 (0,3)	6 (0,6)
Paanika <sup>b</sup>	7 (0,7)	16 (1,6)	13 (1,3)	7 (0,7)
Paranoia <sup>b</sup>	1 (0,1)	0	0	2 (0,2)
Psühhoos <sup>b</sup>	4 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,3)	1 (0,1)
Suitsidaalne käitumine <sup>b</sup>	1 (0,1)	1 (0,1)	0	1 (0,1)
Suitsiidimõtted <sup>b</sup>	5 (0,5)	2 (0,2)	3 (0,3)	2 (0,2)
Täideviidud suitsiid <sup>b</sup>	0	0	0	0
<b>Raskekujuline kombineeritud NPS AE tulemusnäitaja, n (%)</b>	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

AE – kõrvaltoime; <sup>a</sup>raskusaste – raske AE; <sup>b</sup>raskusaste – mõõdukas ja raske AE; NAR – nikotiini asendusraviplaaster

Psühhiaatrilises kohordis osalenud patsientidel esines igas ravirühmas rohkem kõrvaltoimeid kui mittepsühhiaatrilise kohordi patsientidel. Kombineeritud tulemusnäitaja kõrvaltoimete esinemissagedus oli platseeboga võrreldes igas ravirühmas suurem. Kuigi varenikliini, bupropiooni ja NAR-i võrdlemisel platseeboga psühhiaatrilises kohordis ei seostatud nimetatud ravimeid kombineeritud esmase tulemusnäitaja NPS kõrvaltoimete oluliselt suurenenud tekkeriskiga (95% CI-d hõlmasid nullväärtust).

Psühhiaatrilises kohordis oli suitsiidimõtete ja/või suitsidaalse käitumisega (lähtudes Columbia suitsiidi raskusastme hindamiskaalast – C-SSRS) osalejate osakaal ravi ajal ja ravivabal järelkontrolli perioodil varenikliini ja platseebo rühmades sarnane (vt alljärgnev tabel).

	<b>Psühhiaatriline kohort</b>			
	<b>N = 4074</b>			
	<b>Varenikliin</b>	<b>Bupropioon</b>	<b>NAR</b>	<b>Platseebo</b>
	<b>N = 1026 n (%)</b>	<b>N = 1017 n (%)</b>	<b>N = 1016 n (%)</b>	<b>N = 1015 n (%)</b>
<b>Ravi ajal</b>				
Hinnatute arv	1017	1012	1006	1006
Suitsidaalne käitumine ja/või suitsiidimõtted	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Suitsidaalne käitumine	0	1 (0,1)	0	2 (0,2)
Suitsiidimõtted	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
<b>Järelkontrolli ajal</b>				
Hinnatute arv	833	836	824	791
Suitsidaalne käitumine ja/või suitsiidimõtted	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)
Suitsidaalne käitumine	1 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Suitsiidimõtted	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)

## NAR – nikotiini asendusraviplaaster

Psühhiaatrilises kohordis ei teatud ühestki täideviidud suitsiidist.

Kõige sagedamini esines selles uuringus varenikliiniga ravitud osalejatel kõrvaltoimeid, mis sarnanesid turuletulekueelsetes uuringutes täheldatutega.

Mõlemas kohordis olid varenikliinravi saanud osalejate loobumise määrad ajavahemikus 9...12. nädal ja 9...24. nädal CO mõõtmise põhjal kinnitatud statistiliselt paremad kui bupropiooni, nikotiiniplaastri või platseeboga ravitud osalejatel (vt allolev tabel).

Peamised efektiivsuse tulemused on kokku võetud järgnevas tabelis.

	Mittepsühhiaatriline kohort	Psühhiaatriline kohort
<b>CA 9...12 n/N (%)</b>		
Varenikliin	382/1005 (38,0%)	301/1032 (29,2%)
Bupropioon	261/1001 (26,1%)	199/1033 (19,3%)
NAR	267/1013 (26,4%)	209/1025 (20,4%)
Platseebo	138/1009 (13,7%)	117/1026 (11,4%)
<b>Ravivõrdlused: šansisuhe (95% CI), p-väärtus</b>		
Varenikliin vs. platseebo	4,00 (3,20; 5,00), p < 0,0001	3,24 (2,56; 4,11), p < 0,0001
Bupropioon vs. platseebo	2,26 (1,80; 2,85), p < 0,0001	1,87 (1,46; 2,39), p < 0,0001
NAR vs. platseebo	2,30 (1,83; 2,90), p < 0,0001	2,00 (1,56; 2,55), p < 0,0001
Varenikliin vs. bupropioon	1,77 (1,46; 2,14), p < 0,0001	1,74 (1,41; 2,14), p < 0,0001
Varenikliin vs. NAR	1,74 (1,43; 2,10), p < 0,0001	1,62 (1,32; 1,99), p < 0,0001
<b>CA 9...24 n/N (%)</b>		
Varenikliin	256/1005 (25,5%)	189/1032 (18,3%)
Bupropioon	188/1001 (18,8%)	142/1033 (13,7%)
NAR	187/1013 (18,5%)	133/1025 (13,0%)
Platseebo	106/1009 (10,5%)	85/1026 (8,3%)
<b>Ravivõrdlused: šansisuhe (95% CI), p-väärtus</b>		
Varenikliin vs. platseebo	2,99 (2,33; 3,83), p < 0,0001	2,50 (1,90; 3,29), p < 0,0001
Bupropioon vs. platseebo	2,00 (1,54; 2,59), p < 0,0001	1,77 (1,33; 2,36), p < 0,0001
NAR vs. platseebo	1,96 (1,51; 2,54), p < 0,0001	1,65 (1,24; 2,20), p = 0,0007
Varenikliin vs. bupropioon	1,49 (1,20; 1,85), p = 0,0003	1,41 (1,11; 1,79), p = 0,0047
Varenikliin vs. NAR	1,52 (1,23; 1,89), p = 0,0001	1,51 (1,19; 1,93), p = 0,0008

CA – püsiv loobumise määr; CI – usaldusvahemik; NAR – nikotiini asendusraviplaaster

### Neuropsühhiaatrilise ohutuse metaanalüüsid ja vaatlusuuringud

Kliiniliste uuringute andmete analüüs ei näidanud raskete neuropsühhiaatriliste juhtumite riski suurenemist varenikliini kasutamisel võrreldes platseeboga. Lisaks sellele ei toetanud sõltumatud vaatlusuuringud raskete neuropsühhiaatriliste juhtumite riski suurenemist varenikliiniga ravitud patsientidel võrreldes patsientidega, kellele kirjutati välja nikotiinasendusravi (NAR) või bupropiooni.

### Ravi katkestamine

Kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamise sagedus oli varenikliini puhul 11,4% ja platseebo puhul 9,7%. Varenikliiniga ravitud patsientidel olid sagedasemate kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamise määrad järgmised: iiveldus (2,7% vs. 0,6% platseebo puhul), peavalu (0,6% vs. 1,0% platseebo puhul), unetus (1,3% vs. 1,2% platseebo puhul) ja ebatavalised unenäod (0,2% vs. 0,2% platseebo puhul).

## Kliiniliste uuringute analüüsid

Metaanalüüs hõlmas 5 randomiseeritud topeltpimedat platseebokontrollitud uuringut, kus osales 1907 patsienti (1130 said varenikliini, 777 platseebot), ning selles hinnati suitsiidimõtete ja suitsidaalse käitumise esinemist lähtudes Columbia suitsiidi raskusastme hindamisskaalast (*Columbia-Suicide Severity Rating Scale*, C-SSRS). See metaanalüüs hõlmas ühte uuringut (n = 127), kus osalesid skisofreenia anamneesiga või skisoafektiivse häirega patsiendid, ja teist uuringut (n = 525), kus osalesid depressiooni anamneesiga patsiendid. Tulemused ei näidanud suitsiidimõtete ja/või suitsidaalse käitumise esinemissageduse suurenemist varenikliiniga ravitud patsientidel võrreldes platseeboga ravitud patsientidega, nagu on näidatud allpool esitatud tabelis. 55 patsiendil, kellel esines suitsiidimõtteid või suitsidaalset käitumist, oli 48 (24 said varenikliini, 24 platseebot) kes olid pärit kahest uuringust, kus osalesid skisofreenia anamneesiga/skisoafektiivse häirega või depressiooni anamneesiga patsiendid. Ülejäänud kolmes uuringus teatati sellistest juhtumitest üksikutel patsientidel (4 said varenikliini, 3 platseebot).

### C-SSRS-ga teatatud suitsiidimõtete ja/või suitsidaalse käitumisega patsientide arvu ning riski suhe viie varenikliini platseeboga võrdleva kliinilise uuringu metaanalüüsi põhjal:

	Varenikliin (n = 1130)	Platseebo (n = 777)
Suitsiidimõtete ja/või suitsidaalse käitumisega patsiendid [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Ekspositsiooni patsientiaastad	325	217
Riski suhe # (RR; 95% CI)	0,79 (0,46, 1,36)	

\* Nende hulgas teatati suitsidaalsest käitumisest ühel patsiendil igas ravirühmas

\*\* Patsiendid, kellel esinesid sündmused 30 päeva jooksul pärast ravi; osakaal (%) ei ole uuringus kaalutud

# Esinemissageduse RR 100 patsientiaasta kohta

Varenikliini neuropsühhiaatrilise ohutuse hindamiseks viidi läbi 18 topeltpimedat randomiseeritud platseebokontrollitud kliinilise uuringu metaanalüüs. Need uuringud hõlmasid 5 ülalkirjeldatud uuringut, kus kasutati C-SSRS-i ja milles osales kokku 8521 patsienti (5072 said varenikliini, 3449 platseebot), kellest mõnedel esinesid psühhiaatrilised seisundid. Tulemused näitasid kombineeritud neuropsühhiaatriliste kõrvaltoimete, välja arvatud unehäirete, sarnast esinemissagedust varenikliiniga ravitud patsientidel võrreldes platseeboga ravitud patsientidega, kusjuures riski suhe (RR) oli 1,01 (95% CI: 0,89–1,15). Nende 18 uuringu koondandmed näitasid, et psühhiaatriliste sündmuste üksikute kategooriate esinemissagedus oli varenikliiniga ravitud patsientidel võrreldes platseeboga ravitud patsientidega sarnane. Allpool esitatud tabel kirjeldab kõige sagedamini ( $\geq 1\%$ ) registreeritud kõrvaltoimete kategooriaid, mis on seotud psühhiaatrilise ohutusega, kuid ei hõlma uneprobleeme ja -häireid.

### 18 kliinilise uuringu koondandmete alusel ilmnunud psühhiaatrilised kõrvaltoimed, mis esinesid $\geq 1\%$ patsientidest

	Varenikliin (n = 5072)	Platseebo (n = 3449)
Ärevushäired ja -nähud	253 (5,0)	206 (6,0)
Meeleolu langus ja häired	179 (3,5)	108 (3,1)
Meeleolu muutused ja häired, NEC*	116 (2,3)	53 (1,5)

\*NEC = Not Elsewhere Classified (mujal klassifitseerimata)

Numbrid (osakaalud) vastavad sündmusest teatanud patsientide arvule

## Vaatlusuuringud

Neljas vaatlusuuringus, millest igasse kaasati kohandatud analüüsis 10 000 kuni 30 000 varenikliini kasutajat, võrreldi varenikliiniga ravitud patsiente uuritavatega, kellele kirjutati välja NAR-i või bupropiooni raskete neuropsühhiaatriliste juhtude riski, sh neuropsühhiaatrilised hospitaliseerimised ning letaalsed ja mitteletaalsed enesevigastused. Kõik uuringud olid retrospektiivsed kohortuuringud

ning neis osalesid psühhiaatrilise anamneesiga ja anamneesita patsiendid. Kõigis uuringutes kasutati statistilisi meetodeid, et kontrollida segavaid faktoreid, sh varenikliini eelistatud väljakirjutamine tervematele patsientidele, kuid sellest hoolimata on võimalus segavate faktorite esinemiseks.

Kahes uuringus ei leitud neuropsühhiaatriliste hospitaliseerimiste riski erinevusi varenikliini kasutajatel võrreldes nikotiiniplaastri kasutajatega (riskitiheduste suhe [HR] 1,14; 95% usaldusvahemik [CI]: 0,56–2,34 esimeses uuringus ja 0,76; 95% CI: 0,40–1,46 teises uuringus). Erinevuste leidmise võimsus oli neis kahes uuringus piiratud. Kolmandas uuringus ei leitud erinevusi erakorralise meditsiinosakonna külastuse või statsionaarse vastuvõtu ajal diagnoositud psühhiaatriliste kõrvaltoimete esinemise riskides varenikliini kasutajatel võrreldes bupropiooni kasutajatega (HR 0,85; 95% CI: 0,55–1,30). Turuletulekujärgsete teadete alusel võib bupropioon olla seotud neuropsühhiaatriliste kõrvaltoimetega.

Neljas uuring ei tõendanud letaalsete ja mitteletaalsete enesevigastuste suuremat riski (HR 0,88; 95% CI: 0,52–1,49) patsientidel, kellele määrati varenikliini, võrreldes patsientidega, kellele kirjutati välja NAR-i. Esimese kolme kuu jooksul pärast ravi alustamist esines patsientidel tuvastatud suitsiide harva (kaks juhtumit 31 260 varenikliini kasutaja hulgas ja kuus juhtumit 81 545 NAR-i kasutaja hulgas).

### Raseduse kohortuuring

Populatsioonipõhises kohortuuringus hinnati CHAMPIX'iga *in utero* kokkupuutes olnud imikuid (N = 335), kelle emad raseduse ajal suitsetasid (N = 78 412) ning neid imikuid, kelle emad raseduse ajal ei suitsetanud (N = 806 438). Selles uuringus esines CHAMPIX'iga *in utero* kokkupuutes olnud imikutel, võrreldes nende imikutega kelle emad raseduse ajal suitsetasid, vähem kaasasündinud vääraarenguid (3,6% vs. 4,3%), surnultsünde (0,3% vs. 0,5%), enneaegset sünnitust (7,5% vs. 7,9%), üsasisesest kasvupeetust (12,5% vs. 17,1%) ja lootevee enneaegset puhkemist (3,6% vs. 5,4%).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Varenikliini maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub tüüpiliselt 3...4 tundi pärast suukaudset manustamist. Suukaudsete korduvannuste manustamisel tervetele vabatahtlikele saavutati püsikontsentratsiooni seisund 4 päeva jooksul. Pärast suukaudset manustamist on imendumine peaaegu täielik ning süsteemne saadavus suur. Varenikliini suukaudset biosaadavust ei mõjuta toit ega manustamise kellaeg.

### Jaotumine

Varenikliin jaotub kudedesse, sealhulgas ajju. Keskmine püsikontsentratsiooni seisundi jaotusruumala on 415 liitrit (%CV = 50). Varenikliini seonduvus plasmavalkudega on vähene ( $\leq 20\%$ ) ning see ei sõltu vanusest ega neerufunktsioonist. Närilistel läbib varenikliin platsentat ja eritub piima.

### Biotransformatsioon

Varenikliin metaboliseerub vähesel määral, 92% ravimist eritub muutumatul kujul uriiniga ja alla 10% metaboliitidena. Vähetähtsad metaboliidid uriinis on varenikliin-N-karbomoüülglükuroniid ja hüdrosüvarenikliin. Varenikliin moodustab 91% ringlevast ravimiga seotud materjalist. Vähetähtsad ringlevad metaboliidid on varenikliin-N-karbomoüülglükuroniid ja N-glükosüülvarenikliin.

*In vitro* uuringud näitavad, et varenikliin ei inhibeeri tsütokroom P450 ensüüme ( $IC_{50} > 6400$  ng/ml). Inhabeerimise suhtes uuritud P450 ensüümid olid järgmised: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4/5. Ka inimese hepatotsüütides *in vitro* ei indutseerinud varenikliin tsütokroom P450 ensüümide 1A2 ja 3A4 aktiivsust. Seetõttu ei muuda varenikliin tõenäoliselt põhiliselt tsütokroom P450 ensüümide poolt metaboliseeritavate ühendite farmakokineetikat.

## Eritumine

Varenikliini eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 24 tundi. Varenikliini renaalne eliminatsioon toimub peamiselt glomerulaarfiltratsiooni ja aktiivse tubulaarsekretsiooni teel orgaanilise katioon-transportüsteemi OCT2 kaudu (vt lõik 4.5).

## Lineaarsus/mittelineaarsus

Ühekordsete (0,1...3 mg) või korduvate (1...3 mg ööpäevas) annuste manustamisel on varenikliini kineetika lineaarne.

## Farmakokineetika patsientide erigruppides

Puuduvad varenikliini farmakokineetika kliiniliselt olulised erinevused vanuse, rassi, soo, suitsetamisharjumuste või ravimite samaaegse kasutamisega seoses, mida näitasid spetsiifilised farmakokineetika uuringud ja populatsiooni farmakokineetika analüüsid.

### *Maksakahjustus*

Märkimisväärse maksametabolismi puudumise tõttu ei tohiks maksakahjustusega patsientidel varenikliini farmakokineetika muutuda (vt lõik 4.2).

### *Neerukahjustus*

Kerge neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens  $>50$  ml/min ja  $\leq 80$  ml/min) ei muutunud varenikliini farmakokineetika. Mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens  $\geq 30$  ml/min ja  $\leq 50$  ml/min) suurenes varenikliini ekspositsioon 1,5 korda võrreldes normaalse neerufunktsiooniga (kreatiniini kliirens  $>80$  ml/min) patsientidega. Raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens  $<30$  ml/min) suurenes varenikliini ekspositsioon 2,1 korda. Lõpp-stadiumis neeruhaigusega patsientidel oli varenikliin efektiivselt eemaldatav hemodialüüsi teel (vt lõik 4.2).

### *Eakad*

Normaalse neerufunktsiooniga eakatel patsientidel (vanuses 65...75 aastat) on varenikliini farmakokineetika sarnane nooremate täiskasvanutega (vt lõik 4.2). Halvenenud neerufunktsiooniga eakad patsiendid vt lõik 4.2.

### *Lapsed*

Varenikliini ühekordse ja mitmekordse annuse farmakokineetikat on uuritud 12...17-aastastel pediatrilistel patsientidel, kes jäid proportsionaalse annusega ligikaudu 0,5 mg ja 2 mg ööpäevase annuse uuritud vahemikku. Püsikontsentratsiooni süsteemse toime AUC järgi (0...24) oli üle 55 kg kehakaaluga noorukitel võrreldav samade annustega täiskasvanute populatsioonis. Kui manustati 0,5 mg kaks korda ööpäevas, oli keskmine püsikontsentratsioon varenikliini süsteemse toime korral alla 55 kg kehakaaluga noorukitel suurem (ligikaudu 40%) kui täiskasvanute populatsioonis. Efektiivsus ja ohutus ei ole alla 18-aastaste laste populatsioonis tõestatud ja annustamissoovitusi ei saa anda (vt lõik 4.2).

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Farmakoloogilise ohutuse, korduvate annuste toksilisuse, genotoksilisuse, viljakuse ja embrüo/loote arengu prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Isastel rottidel, kes said varenikliini 2 aasta jooksul, täheldati hibernoomi (pruuni rasvkoe kasvaja) esinemissageduse suurenemist, mis oli annusest sõltuv. Varenikliiniga ravitud tiinete rottide järglastel täheldati viljakuse langust ja suurenenud reaktsiooni kuulmisstimulile (vt lõik 4.6). Neid toimeid täheldati ainult inimeste maksimaalsest terapeutilisest annusest tunduvalt suuremate annuste manustamisel, mis ei ole kliinilisel kasutamisel olulised. Prekliiniliste andmete kohaselt on varenikliinil küll sõltuvust tekitavad omadused, kuid samas jäävad need alla nikotiini omadele. Inimestel tehtud kliinilistest uuringutest järeldub, et võimalus varenikliini kuritarvitamiseks on väike.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos  
Veevaba kaltsiumvesinikfosfaat  
Naatriumkroskarmelloos  
Veevaba kolloidne ränidioksiid  
Magneesiumstearaat

Tableti kate

Hüpromelloos  
Titaandioksiid (E171)  
Makrogool 400  
Triatsetiin

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

Pudelid: 2 aastat.

Blisterpakendid: 3 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Blisterpakendid: Hoida temperatuuril kuni 30°C.

HDPE pudel: See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

#### Kasutuspakendid

PCTFE/PVC blisterpakendid, mis on suletud alumiiniumfooliumiga – pakendis 28 x 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletti teiseses kuumtihendatud karbis.

PCTFE/PVC blisterpakendid, mis on suletud alumiiniumfooliumiga – pakendis 56 x 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletti teiseses kuumtihendatud karbis.

PVC blisterpakendid, mis on suletud alumiiniumfooliumiga – pakendis 28 x 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletti teiseses kuumtihendatud karbis.

PVC blisterpakendid, mis on suletud alumiiniumfooliumiga – pakendis 56 x 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletti teiseses kuumtihendatud karbis.

Suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel polüpropüleenist lastekindla korgi ja alumiiniumfooliumist/polüetüleenist isoleerkihiga – pakendis 56 x 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Ühendkuningriik

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

EU/1/06/360/001  
EU/1/06/360/006  
EU/1/06/360/007  
EU/1/06/360/017  
EU/1/06/360/018

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26. september 2006  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 29. juuni 2016

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CHAMPIX 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1 mg varenikliini (tartraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett, mõõtmetega 5 mm x 10 mm.

Helesinised kapslikujulised kaksikkumerad tabletid, mille ühele küljele on pressitud „Pfizer” ja teisele „CHX 1.0”.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

CHAMPIX on näidustatud kasutamiseks täiskasvanutel suitsetamisest loobumiseks.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

Soovitav annus on 1 mg varenikliini kaks korda ööpäevas pärast 1-nädalast annuse tiitrimist vastavalt järgmisele skeemile:

1.-3. päev:	0,5 mg üks kord ööpäevas
4.-7. päev:	0,5 mg kaks korda ööpäevas
8. päev – ravi lõpuni:	1 mg kaks korda ööpäevas

Patsient peaks kindlaks määrama suitsetamisest loobumise kuupäeva. CHAMPIX’i manustamist peab alustama tavaliselt 1...2 nädalat enne seda kuupäeva (vt lõik 5.1). CHAMPIX-ravi peab kestma 12 nädalat.

Patsiendid, kes on 12 nädala lõppedes edukalt suitsetamisest loobunud, võib kaaluda täiendavat 12-nädalast ravikuuri CHAMPIX’iga annuses 1 mg kaks korda ööpäevas abstinentsi säilitamiseks (vt lõik 5.1).

Patsientidel, kes ei suuda või ei soovi CHAMPIX’iga suitsetamisest järsult loobuda, võib kaaluda suitsetamisest järkjärgulise loobumise meetodit. Patsiendid peavad ravi esimese 12 nädala jooksul suitsetamist vähendama ja raviperioodi lõpuks suitsetamisest loobuma. Seejärel peavad patsiendid jätkama CHAMPIX’i võtmist veel 12 nädala jooksul, seega on ravi kogukestus 24 nädalat (vt lõik 5.1).

Patsiendid, kes on motiveeritud suitsetamisest loobuma ja kellel ei õnnestunud suitsetamist lõpetada eelmise CHAMPIX’i raviga või kes hakkasid pärast ravi uuesti suitsetama, võivad kasu saada järgmisest loobumiskatses, kasutades CHAMPIX’it (vt lõik 5.1).

Patsiendid, kes CHAMPIX’i kõrvaltoimeid ei talu, võib annust ajutiselt või ka püsivalt vähendada 0,5 mg-ni kaks korda ööpäevas.

Suitsetamisest loobumist toetava ravi korral on suitsetamise taaslustamise risk kõige suurem vahetult pärast ravi lõpetamist. Seetõttu võib patsientidel, kellel on suur risk suitsetamise taaslustamiseks, kaaluda annuse järkjärgulist vähendamist (vt lõik 4.4).

#### *Eakad*

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust muuta (vt lõik 5.2). Kuna eakatel patsientidel on suurema tõenäosusega halvenenud neerufunktsioon, peab arst arvestama eaka patsiendi neerude seisundiga.

#### *Neerukahjustus*

Kerge (kreatiniini kliirens  $> 50$  ml/min ja  $\leq 80$  ml/min) või mõõduka (kreatiniini kliirens  $\geq 30$  ml/min ja  $\leq 50$  ml/min) neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust muuta.

Mõõduka neerukahjustusega patsientidel, kellel tekivad talumatud kõrvaltoimed, võib annust vähendada 1 mg-ni üks kord ööpäevas.

Raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens  $< 30$  ml/min) on CHAMPIX'i soovitatav annus 1 mg üks kord ööpäevas. Esimesel kolmel päeval tuleb manustada 0,5 mg üks kord ööpäevas ning seejärel suurendada annust 1 mg-ni üks kord ööpäevas. Kuna lõpp-staadiumis neeruhaigusega patsientide kohta on kliinilisi andmeid ebapiisavalt, ei soovitata CHAMPIX'it nendel patsientidel kasutada (vt lõik 5.2).

#### *Maksakahjustus*

Maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust muuta (vt lõik 5.2).

#### *Lapsed*

CHAMPIX'i ohutust ja efektiivsust lastel või alla 18-aastastel noorukitel ei ole tõestatud. Olemasolevaid andmeid on kirjeldatud lõigus 5.2, aga nende alusel ei saa anda annustamissoovitusi.

#### Manustamisviis

CHAMPIX on ette nähtud suukaudseks manustamiseks. Tabletid tuleb alla neelata tervelt koos veega. CHAMPIX'it võib võtta söögiaegadest sõltumatuult.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Suitsetamisest loobumise mõju

Suitsetamisest loobumisest tingitud füsioloogilised muutused koos või ilma CHAMPIX-raviga võivad muuta mõnede ravimpreparaatide farmakokineetikat või farmakodünaamikat, mistõttu võib olla vajalik kohandada nende annuseid (sellisteks ravimiteks on näiteks teofülliin, varfariin ja insuliin). Kuna suitsetamine indutseerib CYP1A2, võib suitsetamisest loobumise tagajärjel suureneda CYP1A2 substraatide sisaldus plasmas.

#### Neuropsühhiaatrilised sümptomid

CHAMPIX'i abil suitsetamisest loobuda proovivatel patsientidel on turustamisjärgselt täheldatud muutusi käitumises või mõtlemises, ärevust, psühhoosi, meeleolu kõikumisi, agressiivsust, depressiooni, suitsiidimõtteid, -käitumist ja -katseid.

Mahukas randomiseeritud topeltpime aktiivse ja platseebokontrolliga uuring viidi läbi tõsiste neuropsühhiaatriliste kõrvaltoimete tekkeriski võrdlemiseks patsientidel, kellel oli või ei olnud anamneesis psühhiaatrilisi häireid, ning keda raviti suitsetamisest loobumise hõlbustamiseks varenikliini, bupropiooni, nikotiini asendusraviplaastri (NAR) või platseeboga. Esmane ohutusalane

tulemusnäitaja oli liittulemusnäitaja, mis koosnes kõigist turuletulekujärgse kogemuse käigus teatatud neuropsüühilistest kõrvaltoimetest.

Varenikliini ja platseebo võrdlemisel patsientidel, kellel oli või ei olnud anamneesis psühhiaatrilisi häireid, ei esinenud esimeses liittulemusnäitajas suurenenud riski tõsiste neuropsühhiaatriliste kõrvaltoimete tekkeks (vt lõik 5.1 „**Farmakodünaamilised omadused**” – *Uuring osalejatel, kellel oli või ei olnud anamneesis psühhiaatrilisi häireid*).

Depressioon, millega kaasneb harva ka suitsiidimõte ja -katse, võib olla nikotiini ärajäämanäht.

Arstid peavad olema teadlikud tõsiste neuropsühhiaatriliste sümptomite võimalikust tekkeriskist patsientidel, kes püüavad raviga või ilma selleta suitsetamisest loobuda. Kui varenikliinravi ajal ilmnevad tõsised neuropsühhiaatrilised sümptomid, peavad patsiendid kohe varenikliini võtmise lõpetama ja võtma ravi ümberhindamiseks ühendust tervishoiutöötajaga.

#### Psühhiaatrilised häired anamneesis

Suitsetamisest loobumist ravimite abil või ilma, on seostatud olemasolevate psühhiaatriliste haiguste (nt depressioon) ägenemisega.

CHAMPIX'i suitsetamisest loobumise uuringutest on saadud andmeid patsientide kohta, kellel olid anamneesis psühhiaatrilised häired (vt lõik 5.1).

Suitsetamisest loobumise kliinilises uuringus teatati neuropsühhiaatrilisi kõrvaltoimeid sagedamini neil patsientidel, kellel olid anamneesis psühhiaatrilised häired kui neil, kel selliseid häireid ei esinenud; need näitajad olid ravist sõltumatud (vt lõik 5.1).

Patsientidega, kellel on anamneesis psühhiaatrilised haigused, tuleb olla ettevaatlik ning neid tuleb vastavalt nõustada.

#### Krambid

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt on CHAMPIX'iga ravimisel teatatud krampidest nii patsientidel, kellel on varem esinenud krampe kui ka neil, kellel vastav anamnees puudub. CHAMPIX'it tuleb kasutada ettevaatlikult patsientidel, kellel on anamneesis krambid või teised põhjused, mis võivad alandada krambiläve.

#### Ravi lõpetamine

Kuni 3%-l patsientidest põhjustab CHAMPIX-ravi katkestamine ärrituvuse suurenemist, tungi suitsetada, depressiooni ja/või unetust. Raviarst peab patsienti sellest teavitama ja kaaluma annuse järkjärgulise vähendamise vajadust.

#### Kardiovaskulaarsed sündmused

CHAMPIX'it võtvatele patsientidele tuleb öelda, et nad peavad teavitama oma arsti südame-veresoonkonna sümptomite tekkimisest või nende süvenemisest ja pöörduma kohe arsti poole, kui tekivad müokardiinfarkti või insuldi sümptomid või nähud (vt lõik 5.1).

#### Ülitundlikkusreaktsioonid

Varenikliinravi saanud patsientidel on turustamisjärgselt täheldatud ülitundlikkusreaktsioone, sh angioödeemi. Kliiniliste nähtude hulka kuulusid näo-, suupiirkonna (keele, huulte ja igemete), kaela (kõri ja neelu) ja jäsemete tursed. Harva on teatatud eluohtlikust angioödeemist, mille puhul oli hingamishäirete tõttu vajalik erakorraline meditsiiniline abi. Patsiendid, kellel sellised sümptomid tekivad, peavad varenikliinravi lõpetama ja otsekohe arsti poole pöörduma.

## Nahareaktsioonid

Varenikliini kasutatavatel patsientidel on turustamisjärgselt täheldatud ka harvaesinevaid, kuid tõsiseid nahareaktsioone, sh Stevensi-Johnsoni sündroomi ja multiformset erüteemi. Kuna need nahareaktsioonid võivad olla eluohtlikud, peavad patsiendid lööbe või nahareaktsiooni esimeste nähtude ilmnemisel ravi katkestama ja otsekohe arsti poole pöörduma.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Varenikliini omaduste ja senise kliinilise kogemuse põhjal ei ole CHAMPIX'il kliiniliselt olulisi koostoimeid teiste ravimitega. Samaaegsel manustamisel ei soovitata muuta CHAMPIX'i või järgnevalt loetletud ravimite annuseid.

*In vitro* uuringud näitavad, et varenikliin ei muuda tõenäoliselt nende ühendite farmakokineetikat, mis metaboliseeruvad peamiselt tsütokroom P450 ensüümide kaudu.

Kuna varenikliini metabolism moodustab alla 10% tema kliirensist, ei muuda tsütokroom P450 süsteemi mõjutavad toimeained tõenäoliselt varenikliini farmakokineetikat (vt lõik 5.2) ning seetõttu ei ole vaja CHAMPIX'i annust muuta.

*In vitro* uuringud näitavad, et varenikliini terapeutilised kontsentratsioonid ei inhibeeri inimese renaalset transportvalke. Seetõttu ei mõjuta varenikliin tõenäoliselt toimeaineid, mis erituvad neerude kaudu (nt metformiin - vt allpool).

#### Metformiin

Varenikliin ei mõjutanud metformiini farmakokineetikat. Metformiinil puudus toime varenikliini farmakokineetikale.

#### Tsimetidiin

Tsimetidiiniga koosmanustamisel suurenes varenikliini süsteemne ekspositsioon 29% selle renaalset kliirensi languse tõttu. Tsimetidiini samaaegsel manustamisel normaalse neerufunktsiooniga isikutele või kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidele ei ole vaja varenikliini annust muuta. Raske neerukahjustusega patsientidel tuleb hoiduda tsimetidiini ja varenikliini samaaegsest manustamisest.

#### Digoksiin

Varenikliin ei muutnud digoksiini püsikontsentratsiooni farmakokineetikat.

#### Varfariin

Varenikliin ei muutnud varfariini farmakokineetikat. Varenikliin ei mõjutanud protrombiiniaega (INR). Suitsetamisest loobumine ise võib põhjustada varfariini farmakokineetika muutusi (vt lõik 4.4).

#### Alkohol

Kliinilised andmed varenikliini ja alkoholi võimalike koostoimete kohta on piiratud. Turuletulekujärgselt on olemas teated suurenenud alkoholimürgistuse juhtumitest varenikliiniga ravitud patsientidel. Nende juhtumite ja varenikliini kasutamise vahel ei ole leitud põhjuslikku seost.

#### Kasutamine koos teiste suitsetamisest loobumise ravivõimalustega

#### *Bupropioon*

Varenikliin ei muutnud bupropiooni püsikontsentratsiooni farmakokineetikat.

### *Nikotiinasendusravi (NAR)*

Kui suitsetajad kasutasid 12 päeva jooksul samaaegselt varenikliini ja transdermaalset NAR-i, täheldati viimasel uuringupäeval mõõdetud keskmise süstoolse vererõhu statistiliselt olulist langust (keskmiselt 2,6 mmHg). Selles uuringus oli nimetatud kombinatsiooni kasutamisel iivelduse, peavalu, oksendamise, pearingluse, düspepsia ja väsimuse esinemissagedus suurem kui ainult NAR-i kasutamisel.

CHAMPIX'i ohutust ja efektiivsust koos teiste suitsetamisest loobumise ravivõimaluste kasutamisega ei ole uuritud.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

Keskmine hulk rasedate kohta saadud andmeid näitab, et varenikliin ei põhjusta väärarenguid ega avalda kahjulikku toimet lootele/vastsündinule (vt lõik 5.1).

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Ettevaatusena on parem vältida varenikliini kasutamist raseduse ajal (vt lõik 5.1).

### Imetamine

Ei ole teada, kas varenikliin eritub inimese rinnapiima. Loomkatsed näitavad, et varenikliin eritub rinnapiima. Otsuse tegemisel, kas jätkata/katkestada rinnaga toitmine või jätkata/katkestada ravi CHAMPIX'iga, peab arvesse võtma rinnaga toitmise kasulikkust lapsele ja CHAMPIX-ravist saadavat kasu naisele.

### Fertiilsus

Kliinilised andmed varenikliini toime kohta fertiilsusele puuduvad.

Isas- ja emasrottidel läbi viidud standardsetest viljakusuuringutest saadud mittekliinilised andmed ei näita ohte inimesele (vt lõik 5.3).

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

CHAMPIX omab kergelt või mõõdukalt toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. CHAMPIX võib põhjustada peeringlust ja unisust ning mõjutada seeläbi autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet. Patsientidel ei soovitata juhtida autot, käsitseda keerulisi masinaid ega sooritada muid potentsiaalselt ohtlikke tegevusi, kui ei ole teada, kuidas ravim neile mõjub.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

### Ohutusprofiili kokkuvõte

Suitsetamisest loobumine koos raviga või ilma on seotud mitmesuguste sümptomitega. Suitsetamisest loobuda üritavatel patsientidel on kirjeldatud näiteks düsfoorilist või depressiivset meeleolu; unetust; ärrituvust; frustratsiooni või viha; ärevust; keskendumisraskusi; rahutust; südame löögisageduse aeglustumist; söögiisu suurenemist või kehakaalu tõusu. CHAMPIX'i uuringutes ei ole püütud eristada uuritava ravimiga seotud kõrvaltoimeid nikotiini ärajätuga võimalikult seotud kõrvaltoimetest. Ravimi kõrvaltoimed põhinevad turuletulekueelsete II ja III faasi uuringute andmete analüüsil ning neid on täiendatud kogutud andmete alusel, mis pärinevad 18 platseebokontrollitud turuletulekueelsetest ja -järgsetest uuringutest, kus osales ligikaudu 5000 varenikliiniga ravitud patsienti.

Patsientidel, kes said pärast esialgset tiitrimisperioodi ravi soovitatava annusega 1 mg kaks korda ööpäevas, oli kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimeks iiveldus (28,6%). Iiveldus tekkis enamasti raviperioodi alguses, oli kerge või keskmise raskusega ning vajas harva ravi katkestamist.

### Kõrvaltoimete kokkuvõtlik tabel

Alljärgnevas tabelis on organsüsteemi klassi ja esinemissageduse (väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ) ja harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ )) järgi toodud kõik kõrvaltoimed, mille esinemissagedus oli suurem kui platseebo kasutamisel. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Kõrvaltoimed</b>
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>	
Väga sage	Nasofarüingiit
Sage	Bronhiit, sinusiit
Aeg-ajalt	Seeninfektsioon, viirusinfektsioon
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	
Harv	Trombotsüütide arvu vähenemine
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	
Sage	Kehakaalu suurenemine, söögiisu vähenemine, söögiisu suurenemine
Aeg-ajalt	Hüperglükeemia
Harv	<i>Diabetes mellitus</i> , polüdipsia
<b>Psühhiaatrilised häired</b>	
Väga sage	Ebatavalised unenäod, unetus
Aeg-ajalt	Suitsiidimõtted, agressiivsus, paanikareaktsioon, ebatavaline mõtlemine, rahutus, meeleolu kõikumine, depressioon*, ärevus*, hallutsinatsioonid*, libiido tõus, libiido langus
Harv	Psühhos, somnambulism, ebanormaalne käitumine, düsfooria, bradüfreenia
<b>Närvisüsteemi häired</b>	
Väga sage	Peavalu
Sage	Somnolentsus, pearinglus, maitsehäire
Aeg-ajalt	Krambid, treemor, letargia, hüpesteesia
Harv	Insult, hüpertoonia, düsartria, koordineerimishäired, hüpogeusia, une-ärkveloleku rütmi häire
<b>Silma kahjustused</b>	
Aeg-ajalt	Konjunktiviit, silmavalu
Harv	Skotoom, skleera värvuse muutus, müdriaas, fotofobia, müopia, suurenenud pisaravool
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>	
Aeg-ajalt	Tinnitus
<b>Südame häired</b>	
Aeg-ajalt	Müokardiinfarkt, stenokardia, tahhükardia, südamepekslemine, südame löögisageduse kiirenemine
Harv	Kodade virvendus, elektrokardiogrammil ST-segmendi depressioon, T-saki amplituudi vähenemine
<b>Vaskulaarsed häired</b>	
Aeg-ajalt	Vererõhu tõus, kuumahood
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	
Sage	Hingeldus, köha
Aeg-ajalt	Ülemiste hingamisteede põletik, hingamisteede kinnisus, düsfoonia, allergiline riniit, kurguärritus, ninakõrvalkoobaste kinnisus, ülemiste hingamisteede köhasündroom, rinorröa
Harv	Kõrivalu, norskamine

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Kõrvaltoimed</b>
<b>Seedetrakti häired</b>	
Väga sage	Iiveldus
Sage	Gastroösofageaalne reflukshaigus, oksendamine, kõhukinnisus, kõhulahtisus, pingetunne kõhus, kõhuvalu, hambavalu, düspepsia, kõhupuhitus, suukuivus
Aeg-ajalt	Veriroe, gastriit, sooletegevuse muutused, rõhatised, aftoosne stomatiit, igemevalu
Harv	Veriokse, väljaheite muutused, keelekatt
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
Sage	Nahalööve, sügelus
Aeg-ajalt	Erüteem, akne, hüperhidroos, öine higistamine
Harv	Tõsised nahareaktsioonid, sh Stevensi-Johnsoni sündroom ja multiformne erüteem, angioödeem
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>	
Sage	Liigesvalu, lihasvalu, seljavalu
Aeg-ajalt	Lihasspasmid, lihas-skeleti rindkerevalu
Harv	Liigesjäikus, kostokondriit
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	
Aeg-ajalt	Pollakiuuria, noktuuria
Harv	Glükosuuria, polüuuria
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>	
Aeg-ajalt	Menorraagia
Harv	Eritus tupest, seksuaalne düsfunktsioon
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
Sage	Rindkerevalu, väsimus
Aeg-ajalt	Ebamugavustunne rindkeres, gripilaadne haigus, palavik, asteenia, halb enesetunne
Harv	Külmatunne, tsüst
<b>Uuringud</b>	
Sage	Kõrvalekalded maksafunktsiooni testides
Harv	Normist kõrvalekalded spermanalüüsi tulemustes, C-reaktiivse valgusisalduse suurenemine, vere kaltsiumisisalduse vähenemine
* Esinemissagedust on hinnatud ravimi turuletuleku järgse mittesekkuva kohortuuringu alusel	

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

#### **4.9 Üleannustamine**

Müügiloa saamise eelsetes kliinilistes uuringutes ei ole üleannustamisest teatatud.

Üleannustamise korral tuleb vajadusel rakendada tavalisi toetavaid meetmeid.

On näidatud, et lõpp-stadiumis neeruhaigusega patsientidel on varenikliin dialüüsiv (vt lõik 5.2), samas puudub üleannustamise järgse dialüüsi kogemus.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: muud närvisüsteemi ravimid; sõltuvushäirete raviks kasutatavad ravimid, nikotiinsõltuvuse raviks kasutatavad ained, ATC-kood: N07BA03

#### Toimemehhanism

Varenikliinil on suur afiinsus ja selektiivsus  $\alpha 4\beta 2$  neuronaalsete nikotiini atsetüülkoliini retseptorite suhtes, millega seondudes toimib see osalise agonistina – ravimil on nikotiini juuresolekul nii agonistlik (väiksem sisemine efektiivsus kui nikotiinil) kui antagonistlik toime.

*In vitro* elektrofüsioloogilised uuringud ja *in vivo* neurokeemilised uuringud on näidanud, et varenikliin seondub  $\alpha 4\beta 2$  neuronaalsete nikotiini atsetüülkoliini retseptoritega ning stimuleerib retseptorite poolt vahendatud aktiivsust, kuid oluliselt vähemal määral kui nikotiin. Nikotiin konkureerib sama inimese  $\alpha 4\beta 2$  nAChR seondumiskoha pärast, mille suhtes varenikliinil on suurem afiinsus. Seetõttu blokeerib varenikliin efektiivselt nikotiini võime täielikult aktiveerida  $\alpha 4\beta 2$  retseptoreid ja mesolimbilist dopamiini süsteemi - neuronaalset mehhanismi, mis on seotud suitsetamisega kaasneva naudinguga tekkega. Varenikliin on väga selektiivne ja seondub  $\alpha 4\beta 2$  retseptori alatüübiga ( $K_i=0,15$  nM) tugevamalt kui teiste tavapäraste nikotiiniretseptorite ( $\alpha 3\beta 4$   $K_i=84$  nM,  $\alpha 7$   $K_i=620$  nM,  $\alpha 1\beta\gamma\delta$   $K_i=3400$  nM) või mitte-nikotiini retseptorite ja transporteritega ( $K_i>1\mu\text{M}$ , väljaarvatud 5-HT<sub>3</sub> retseptorid:  $K_i=350$  nM).

#### Farmakodünaamilised toimed

CHAMPIX'i efektiivsus suitsetamisest loobumisel on tingitud varenikliini osalisest agonistlikust toimest  $\alpha 4\beta 2$  nikotiiniretseptori tasandil, millega seondudes kutsub ravim esile toime, mis on piisav suitsetamise järele tekkiva tungi ja ärajäämanähtude leevendamiseks (agonistlik toime), ning vähendab samal ajal ka suitsetamisega kaasnevat naudingut teket, hoides ära nikotiini seondumise  $\alpha 4\beta 2$  retseptoritega (antagonistlik toime).

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Suitsetamisest loobumise abistav ravi on suurema tõenäosusega edukas patsientidel, kes on motiveeritud suitsetamisest loobuma ning kes saavad täiendavat nõu ja toetust.

CHAMPIX'i efektiivsust suitsetamisest loobumisel on demonstreeritud kolmes kliinilises uuringus, kus osalesid kroonilised suitsetajad ( $\geq 10$  sigaretti päevas). Kaks tuhat kuussada üheksateist (2619) patsienti sai CHAMPIX'it annuses 1 mg kaks korda ööpäevas (annuse tiitrimine esimesel nädalal), 669 patsienti bupropiooni annuses 150 mg kaks korda ööpäevas (sh tiitrimine) ja 684 patsienti platseebot.

#### *Kliinilised võrdlusuuringud*

Kaks ühesugust kliinilist topeltpimedat uuringut võrdlesid prospektiivselt CHAMPIX'i (1 mg kaks korda ööpäevas), toimeainet prolungeeritult vabastava bupropiooni (150 mg kaks korda ööpäevas) ja platseebo efektiivsust suitsetamisest loobumisel. Nendes 52-nädalase kestusega uuringutes said patsiendid ravi 12 nädala jooksul, millele järgnes 40-nädalane ravivaba periood.

Kahe uuringu esmane tulemusnäitaja oli süsinikoksiidi (CO) mõõtmise põhjal kinnitatud 4-nädalane püsiva loobumise määr (4W-CQR) alates 9. nädalast kuni 12. nädalani. Esmase tulemusnäitaja põhjal oli CHAMPIX statistiliselt parem bupropioonist ja platseebost.

Pärast 40-nädalast ravivaba perioodi oli mõlema uuringu põhiline teisene tulemusnäitaja püsiv abstinentsi määr (*Continuous Abstinence Rate, CA*) 52. nädalal. Seda defineeriti kui ravi saanud uuringus osalejate osakaalu, kes ei suitsetanud (ühtegi mahvi) alates 9. nädalast kuni 52. nädalani ning

kelle väljahingatavas õhus mõõdetud CO sisaldus ei ületanud 10 ppm. Uuringutes 1 ja 2 täheldatud 4W-CQR (9.-12. nädalani) ja CA sagedus (9.-52. nädalani) on toodud järgmises tabelis:

	Uuring 1 (n=1022)		Uuring 2 (n=1023)	
	4W CQR	CA näd 9-52	4W CQR	CA näd 9-52
CHAMPIX	44,4%	22,1%	44,0%	23,0%
Bupropioon	29,5%	16,4%	30,0%	15,0%
Platseebo	17,7%	8,4%	17,7%	10,3%
Šansisuhe CHAMPIX vs. platseebo	3,91 p < 0,0001	3,13 p < 0,0001	3,85 p < 0,0001	2,66 p < 0,0001
Šansisuhe CHAMPIX vs. bupropioon	1,96 p < 0,0001	1,45 p = 0,0640	1,89 p < 0,0001	1,72 p = 0,0062

*Patsiendi poolt kirjeldatud tung suitsetamise järele, ärajäämanähud ja suitsetamisega kaasneva naudingute teke*

Uuringutes 1 ja 2 vähenesid aktiivse ravi ajal oluliselt tung suitsetamise järele ja ärajäämanähud patsientidel, kes randomiseeriti saama CHAMPIX'it võrreldes platseeboga. CHAMPIX vähendas oluliselt ka suitsetamisega kaasneva naudingute teket, mis võib vähendada suitsetamiskäitumist ravi ajal suitsetavatel patsientidel võrreldes platseeboga. Varenikliini toimet pikaajalise ravivaba jälgimisperioodi jooksul suitsetamistungile, ärajäämanähtudele ja suitsetamisega kaasneva naudingute tekkele ei hinnatud.

*Abstinentsi säilitamise uuring*

Kolmas uuring hindas täiendava 12-nädalase CHAMPIX-ravi kasu abstinentsi säilitamisele. Selles uuringus osalenud patsiendid (n=1927) said avatud sildiga CHAMPIX'it annuses 1 mg kaks korda ööpäevas 12 nädala jooksul. Patsiendid, kes olid 12. nädalaks suitsetamisest loobunud, randomiseeriti seejärel saama CHAMPIX'it (1 mg kaks korda ööpäevas) või platseebot täiendava 12 nädala jooksul uuringu 52-nädalasest kogukestusest.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli CO mõõtmise põhjal kinnitatud püsiv abstinentsi määr topeltpimedate ravi perioodi 13. nädalast kuni 24. nädalani. Põhiline teisene tulemusnäitaja oli püsiv abstinentsi määr (CA) 13. nädalast kuni 52. nädalani.

See uuring näitas täiendava 12-nädalase CHAMPIX-ravi (1 mg kaks korda ööpäevas) kasu suitsetamisest loobumise säilitamisel võrreldes platseeboga. Platseebost suurem püsiv abstinentsi määr püsis 52. nädalani. Ülevaade peamistest tulemustest on esitatud alljärgnevas tabelis:

**Püsivad abstinentsi määrad CHAMPIX'iga versus platseeboga ravitud uuringus osalejatel**

	CHAMPIX n=602	Platseebo n=604	Erinevus (95% CI)	Šansisuhe (95% CI)
CA* 13...24. nädal	70,6%	49,8%	20,8% (15,4%; 26,2%)	2,47 (1,95; 3,15)
CA* 13...52. nädal	44,0%	37,1%	6,9% (1,4%; 12,5%)	1,35 (1,07; 1,70)

\*CA: püsiv abstinentsi määr

Kliiniline kogemus CHAMPIX'i kasutamise kohta musta nahavärvusega inimestel on hetkel piiratud ja kliinilise efektiivsuse üle ei ole võimalik otsustada.

*Paindlik suitsetamisest loobumise päev nädalatel 1...5*

Varenikliini tõhusust ja ohutust on hinnatud suitsetajatel, kellel oli vabal valikul võimalik suitsetamisest loobuda vahemikus 1. kuni 5. ravinädalani. Antud 24-nädalases uuringus said patsiendid ravi 12 nädala vältel, millele järgnes 12-nädalane ravivaba jälgimisperiood. Nelja nädala vältel (nädalad 9...12) oli püsiv suitsetamisest loobumise määr (CQR) varenikliini- ja platseeborühmas vastavalt 53,9% ja 19,4% (erinevus=34,5%, 95% usaldusvahemik: 27,0...42,0%). Püsiv abstinentsi (CA) määr nädalatel 9...24 oli 35,2% varenikliinirühmas vs. 12,7% platseeborühmas (erinevus=22,5%,

95% usaldusvahemik: 15,8...29,1%). Patsiendid, kes ei soovi või ei suuda suitsetamisest loobuda 1. kuni 2. ravinädalal, võivad alustada ravi ja määrata endale ise suitsetamisest loobumise päeva viie ravinädala jooksul.

#### *CHAMPIX'iga korduvalt ravitud isikute uuring*

CHAMPIX'it hinnati topeltpimedas, platseebokontrollitud uuringus, kus osales 494 patsienti, kes olid varem proovinud CHAMPIX'i abil suitsetamisest loobuda, kuid kellel ei õnnestunud suitsetamisest loobuda või kes alustasid suitsetamist pärast ravi uuesti. Uuritavad, kellel eelmise ravi ajal esines kõrvaltoimeid, uuringusse ei kaasatud. Uuritavad randomiseeriti suhtes 1 : 1 saama CHAMPIX'it 1 mg kaks korda ööpäevas (N=249) või platseebot (N=245) 12 nädalat kestva ravi ajal, millele järgnes 40-nädalane ravijärgne periood. Uuringusse kaasatud patsiendid olid võtnud CHAMPIX'it varasemas suitsetamisest loobumise katses (ravi kogukestus vähemalt kaks nädalat) vähemalt kolm kuud enne uuringusse kaasamist ning nad olid suitsetanud vähemalt neli nädalat.

CHAMPIX'iga ravitud patsientidel oli 9...12 nädalal ning 9...52 nädalal süsinikoksiidi mõõtmise põhjal kinnitatud abstinents parem, võrreldes platseeboga ravitud patsientidega. Ülevaade peamistest tulemustest on esitatud alljärgnevas tabelis:

#### **Püsivad abstinentsi määrad CHAMPIX'iga versus platseeboga ravitud uuringus osalejatel**

	CHAMPIX n=249	Platseebo n=245	Šansisuhe (95% CI), p-väärtus
CA* 9...12. nädal	45,0%	11,8%	7,08 (4,34, 11,55), p<0,0001
CA* 9...52. nädal	20,1%	3,3%	9,00 (3,97, 20,41), p<0,0001

\*CA: püsiv abstinentsi määr

#### *Suitsetamisest järkjärgulise loobumise meetod*

CHAMPIX'i kasutamist hinnati 52-nädalases topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus, kus osales 1510 patsienti, kes ei suutnud või ei soovinud suitsetamisest loobuda nelja nädalaga, kuid olid nõus suitsetamist järk-järgult vähendama enne sellest loobumist 12 nädala jooksul. Uuringus osalejad randomiseeriti rühmadesse, kellele manustati 24 nädala jooksul kas CHAMPIX 1 mg kaks korda ööpäevas (n=760) või platseebot (n= 750) ja kellele tehti ravijärgset järelkontrolli 52. nädalani. Uuringus osalejad said juhise vähendada suitsetatud sigarettide arvu neljanda nädala lõpuks vähemalt 50% ja seejärel neljandast kaheksanda ravinädalani veel 50% võrra, eesmärgiga saavutada 12. nädala lõpuks täielik suitsetamisest loobumine. Pärast esimest 12-nädalast vähendamisfaasi jätkasid uuringus osalejad ravi veel 12 nädala jooksul. CHAMPIX'iga ravitud uuringus osalejatel oli püsiv abstinentsi määr oluliselt suurem kui platseebo kasutamisel; peamised tulemused on esitatud järgmises tabelis:

#### **Püsivad abstinentsi määrad CHAMPIX'iga versus platseeboga ravitud uuringus osalejatel**

	CHAMPIX n=760	Platseebo n=750	Šansisuhe (95% usaldusvahemik), p-väärtus
CA* 15...24. nädal	32,1%	6,9%	8,74 (6,09, 12,53), p<0,0001
CA* 21...52. nädal	27,0%	9,9%	4,02 (2,94, 5,50), p<0,0001

\*CA: püsiv abstinentsi määr

CHAMPIX'i ohutusprofiil selles uuringus oli kooskõlas profiiliga turuletulekueelsetes uuringutes.

#### *Kardiovaskulaarse haigusega isikud*

CHAMPIX'it hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus stabiilse, enam kui 2 kuud tagasi diagnoositud kardiovaskulaarse haigusega isikutel (välja arvatud hüpertensioon või lisaks hüpertensioonile). Uuritavad randomiseeriti rühmadesse, kes said CHAMPIX'it 1 mg kaks korda ööpäevas (n=353) või platseebot (n=350) 12 nädala jooksul ja pärast ravi jälgiti neid 40 nädalat.

4 nädala CQR oli varenikliini ja platseebo puhul vastavalt 47,3% ja 14,3% ning 9. kuni 52. nädala CA oli 19,8% (varenikliin) vs. 7,4% (platseebo).

Surmasid ja tõsiseid kardiovaskulaarseid sündmusi hindas pimendatud komitee. Ravi ajal (või 30 päeva jooksul pärast ravi) esines mõlemas ravirühmas  $\geq 1\%$  sagedusega järgmisi hinnatud sündmusi: mittefataalne müokardiinfarkt (1,1% vs. 0,3% vastavalt CHAMPIX ja platseebo) ja stenokardia tõttu hospitaliseerimine (0,6% vs. 1,1%). Kuni 52-nädalase ravita jälgimisperioodi ajal esines hinnatud sündmuste seas koronaarse revaskularisatsiooni vajadus (2,0% vs. 0,6%), stenokardia tõttu hospitaliseerimine (1,7% vs. 1,1%) ja uus perifeersetes veresoonte haiguse (PVD) diagnoos või hospitaliseerimine PVD protseduuri jaoks (1,4% vs. 0,6%). Mõned patsientidest, kes hospitaliseeriti mittefataalse MI või stenokardia tõttu, vajasisid koronaarset revaskulariseerimist. Kardiovaskulaarset surma esines 52-nädalase uuringu jooksul 0,3%-l CHAMPIX'i ravirühma patsientidest ja 0,6%-l platseeborühma patsientidest.

CHAMPIX'i kardiovaskulaarse ohutuse süstemaatiliseks hindamiseks viidi läbi 15 kliinilisest uuringust koosnev metaanalüüs, mis hõlmas 7002 patsienti (4190 said CHAMPIX'it, 2812 platseebot), kelle ravi kestis  $\geq 12$  nädalat. Metaanalüüsi kaasati eespool kirjeldatud uuring, mis viidi läbi stabiilse kardiovaskulaarse haigusega patsientidel.

Peamine kardiovaskulaarse ohutuse analüüs hõlmas liitlulumusnäitajana tõsiste kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete (MACE) esinemist ja ajastus, milleks olid: kardiovaskulaarne surm, mittefataalne müokardiinfarkt ja mittefataalne insult. Neid tulemusnäitajaga seotud kõrvaltoimeid hindas sõltumatu pimendatud komitee. Üldiselt esines ravi ajal metaanalüüsi hõlmatud uuringutes vähesel arvil tõsiseid kardiovaskulaarseid kõrvaltoimeid (MACE) [CHAMPIX 7 (0,17%), platseebo 2 (0,07%)]. Lisaks esines vähesel arvil tõsiseid kardiovaskulaarseid kõrvaltoimeid (MACE) kuni 30 päeva pärast ravi [CHAMPIX 13 (0,31%), platseebo 6 (0,21%)].

Metaanalüüs näitas, et CHAMPIX'i kasutamisel oli patsientidel tõsiste kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete (MACE) riskitiheduste (HR) suhe ravi perioodil 2,83 (95% usaldusvahemik 0,76...10,55,  $p=0,12$ ) ja 1,95 (95% usaldusvahemik 0,79...4,82,  $p=0,15$ ) kuni 30 päeva pärast ravi. See on ekvivalentne hinnangulise suurenemisega 6,5 MACE juhtu ja 6,3 MACE juhtu 100 patsiendiaasta kohta vastavalt ekspositsioonile. Tõsiste kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete (MACE) riskitiheduste suhe oli suurem nendel patsientidel, kellel lisaks suitsetamisele esinesid kardiovaskulaarsed riskifaktorid võrreldes nende suitsetavate patsientidega, kellel puudusid kardiovaskulaarsed riskifaktorid. Metaanalüüsis olid CHAMPIX'i rühmas ja platseeborühmas sarnased esinemissagedused üldsuresuses [CHAMPIX 6 (0,14%); platseebo 7 (0,25%)] ja kardiovaskulaarses suuresuses [CHAMPIX 2 (0,05%); platseebo 2 (0,07%)].

*Kardiovaskulaarse ohutuse hindamise uuring isikutel, kellel on või ei ole anamneesis psühhiaatrilisi häireid*

CHAMPIX'i kardiovaskulaarset (KV) ohutust isikutel, kellel on või ei ole anamneesis psühhiaatriline häire hinnati uuringus (põhiuuring; vt lõik 5.1 „*Neuropsühhiaatriline ohutus*”) kui ka selle ravivabas jätku-uuringus nimetusega „Kardiovaskulaarse ohutuse hindamise uuring”, kuhu kaasati 4595 osalejat 6293-st põhiuuringu läbinust (N = 8058), keda jälgiti 52. nädalani. Kõigist põhiuuringus ravitud uuringus osalejaist 1749-l (21,7%) oli keskmine KV kõrvaltoimete tekkerisk ning 644-l (8,0%) oli kõrge KV kõrvaltoimete tekkerisk. Raskusastme määramisel lähtuti Framinghami skoorist.

KV esmane tulemusnäitaja oli aeg tõsiste kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete (*major adverse cardiovascular events*, MACE) tekkeni, määratletud raviaege kardiovaskulaarse surma, mittefataalse müokardiinfarkti või mittefataalse insuldiga. Surmajuhumeid ja kardiovaskulaarseid kõrvaltoimeid hindas sõltumatu pimendatud komitee.

Järgmises tabelis on toodud kõigis ravirühmades ravi ajal tekkinud MACE esinemissagedused ja *riskitiheduste suhe* vs. platseebo; ravi ja sellele järgnenud 30 päeva ning uuringu lõpuni kestnud jälgimise andmed.

	<b>CHAMPIX</b> N = 2016	<b>Bupropioon</b> N = 2006	<b>NRT</b> N = 2022	<b>Platseebo</b> N = 2014
<b>Ravi ajal</b>				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
<i>Riskitiheduste suhe (95% CI) vs. platseebo</i>	0,29 (0,05; 1,68)	0,50 (0,10; 2,50)	0,29 (0,05; 1,70)	
<b>Ravi ajal ja sellele järgnenud 30 päeva jooksul</b>				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
<i>Riskitiheduste suhe (95% CI) vs. platseebo</i>	0,29 (0,05; 1,70)	0,51 (0,10; 2,51)	0,50 (0,10; 2,48)	
<b>Uuringu lõpuni</b>				
MACE, n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
<i>Riskitiheduste suhe (95% CI) vs. platseebo</i>	0,39 (0,12; 1,27)	1,09 (0,42; 2,83)	0,75 (0,26; 2,13)	

Platseeboga võrreldes ei seostatud CHAMPIX'i, bupropiooni ja NAR-i kasutamist KV kõrvaltoimete tekkeriski suurenemisega suitsetajatel, keda raviti kuni 12 nädalat ning jälgiti kuni 1 aasta jooksul, ehkki kõrvaltoimete suhteliselt madala üldarvu tõttu ei saa seost täielikult välistada.

#### *Kerge kuni mõõduka kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) isikud*

Randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud kliinilises ravimiuuringus näidati CHAMPIX'i (1 mg kaks korda ööpäevas) tõhusust ja ohutust suitsetamisest loobumisel kerge kuni mõõduka KOK-ga patsientidel. Selles 52-nädalases uuringus said patsiendid ravi 12 nädala jooksul, millele järgnes 40-nädalane ravivaba periood. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli CO mõõtmise põhjal kinnitatud 4-nädalane püsiv loobumise määr (4W CQR) 9...12. nädalani ja põhiline teisene tulemusnäitaja oli püsiv abstinentsi määr (CA) 9...52. nädalani. Varenikliini ohutusprofiil, kaasaarvatud kopsude ohutus, oli võrreldav sellega, mis oli raporteeritud teiste kliiniliste uuringute üldpopulatsioonis.

Alljärgnevas tabelis on näidatud 4W CQR (nädalad 9 kuni 12) ja CA määr (nädalad 9 kuni 52) tulemused:

	<b>4W CQR</b>	<b>CA 9...52 nädal</b>
CHAMPIX, (n=248)	42,3%	18,5%
Platseebo, (n=251)	8,8%	5,6%
Šansisuhe (CHAMPIX vs. platseebo)	8,40 p < 0,0001	4,04 p < 0,0001

#### *Uuringud isikutel, kellel varem on esinenud raske depressioon*

Varenikliini efektiivsust hinnati randomiseeritud platseebokontrollitud uuringus 525 osalejale, kellel oli anamneesis raske depressioon viimase 2 aasta jooksul või kes said stabiilset ravi. Suitsetamisest loobumise määrad selles populatsioonis olid sarnased üldpopulatsiooniga. Varenikliiniga ravitud uuringus osalejatel oli püsiva abstinentsi määr 9...12. nädalal 35,9% võrreldes platseeborühmaga 15,6% (OR 3,35 (95% CI 2,16-5,21)) ja 9...52. nädalal oli vastavalt 20,3% ja 10,4% (OR 2,36 (95% CI 1,40-3,98)). Kõige sagedasemad kõrvaltoimed ( $\geq 10\%$ ) varenikliini kasutanud patsientidel olid iiveldus (27,0% vs 10,4% platseeborühmas), peavalu (16,8% vs 11,2%), ebanormaalsed unenäod (11,3% vs 8,2%), unetus (10,9% vs 4,8%) ja ärrituvus (10,9% vs 8,2%). Uuringu käigus psühhiaatrilistel skaaladel ei ilmnenud erinevusi varenikliinirühma ja platseeborühma vahel ning kummaski ravirühmas ei esinenud depressiooni ega teiste psühhiaatriliste sümptomite üldist halvenemist.

#### *Uuring stabiilse skisofreenia või skisoafektiivse häirega isikutel*

Varenikliini ohutust ja talutavust hinnati topeltpimedas uuringus antipsühhootilist ravi saanud 128 stabiilse skisofreenia või skisoafektiivse häirega suitsetajal, kes randomiseeriti suhtes 2:1 saama kas

varenikliini (1 mg kaks korda ööpäevas) või platseebot 12 nädala jooksul koos 12-nädalase perioodiga, mil ravimit ei manustatud.

Varenikliini saanud isikutel oli kõige sagedasemad kõrvaltoimed iiveldus (23,8% vs. 14% platseeborühmas), peavalu (10,7% vs. 18,6% platseeborühmas) ja oksendamine (10,7% vs. 9,3% platseeborühmas). Neuropsühhiaatrilistest kõrvaltoimetest esines ainult insomniat mõlemas ravigrupis  $\geq 5\%$  isikutest ning seda esines enam varenikliini rühmas võrreldes platseeborühmaga (9,5% vs. 4,7%).

Üldiselt ei täheldatud psühhiaatriliste skaalade alusel skisofreenia süvenemist kummaski ravirühmas ning ekstrapüramidaalnähtude osas ei esinenud üldisi muutusi. Võrreldes platseeborühmaga teatas suurem hulk varenikliinirühma kuulunud uuritavatest enne uuringusse kaasamist (eluanamnees) ja pärast aktiivse raviperioodi lõppu (33. kuni 85. päeval pärast ravi viimast annust) suitsiidimõtteid või -käitumist. Raviperioodi ajal oli suitsiidiga seotud nähtude esinemissagedus varenikliini saanud uuringus osalejatel ühesugune platseebo ravigrupiga (vastavalt 11% vs. 9,3%). Uuringus osalejate protsent, kellel esines aktiivse ravifaasi ajal suitsiidiga seotud juhtumeid, jäi varenikliinirühmas muutumatuks ka ravijärgses faasis; platseeborühmas oli see protsent ravijärgses faasis madalam. Kuigi täideviidud suitsiidijuhtumeid ei esinenud, oli varenikliinirühmas ühel uuritaval üks suitsiidikatse, kelle eluanamneesis esines mitmeid sarnaseid katseid. Sellest ühest suitsetamisest loobumise uuringust pärinevad piiratud andmed ei ole piisavad, et teha kindlaid järeldusi ohutuse kohta stabiilse skisofreenia või skisoafektiivse häirega patsientidel.

*Neuropsühhiaatrilise ohutuse uuring isikutel, kellel on või ei ole anamneesis psühhiaatrilisi häireid*  
Varenikliini hinnati randomiseeritud topeltpimedas aktiivse ja platseebokontrolliga uuringus, kuhu kaasati nii psühhiaatriliste häirete anamneesiga osalejad (psühhiaatriline kohort, N = 4074) kui ilma psühhiaatriliste häirete anamneesita osalejad (mittepsühhiaatriline kohort, N = 3984). Osalejad vanusevahemikus 18...75 aastat, kes suitsetasid 10 või rohkem sigaretti päevas, randomiseeriti suhtes 1:1:1:1 saama 12-nädalasel raviperioodil varenikliini annuses 1 mg kaks korda ööpäevas, toimeainet prolongeeritult vabastavat bupropiooni annuses 150 mg kaks korda ööpäevas, nikotiini asendusraviplaastrit (NAR) algannuses 21 mg/ööpäevas annust järkjärguliselt vähendades või platseebot. Ravile järgnes 12-nädalane järelkontrolli periood.

Esmane ohutusala tulemusnäitaja oli kombineeritud järgmistest neuropsühhiaatrilistest (NPS) kõrvaltoimetest: rasked ärevushood, depressioon, ebanormaalne tunne või vaenulikkus ja/või mõõdukalt või raskekujuliselt väljendunud agitatsioon, agressioon, väärkujutlused, hallutsinatsioonid, mõrvamõtted, mania, paanika, paranoia, psühhos, suitsiidimõtted, suitsidaalne käitumine, või täideviidud suitsiidid.

Alljärgnevas tabelis on toodud kombineeritud esmase tulemusnäitaja NPS kõrvaltoime määrad ravirühmade lõikes ning riskierinevused (RD) (95% CI) võrreldes platseeboga **mittepsühhiaatrilises kohordis**.

Lisaks on tabelis toodud raskekujulise kombineeritud NPS kõrvaltoime (AE) tulemusnäitaja osahulk.

	<b>Mittepsühhiaatriline kohort</b>			
	<b>N = 3984</b>			
	<b>Varenikliin</b>	<b>Bupropioon</b>	<b>NAR</b>	<b>Platseebo</b>
<b>Ravitud patsientide arv</b>	990	989	1006	999
<b>Kombineeritud NPS AE esmane tulemusnäitaja, n (%)</b>	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
<b>RD (95% CI) vs. platseebo</b>	-1,28 (-2,40; -0,15)	-0,08 (-1,37; 1,21)	-0,21 (-1,54; 1,12)	
<b>Raskekujuline kombineeritud NPS AE tulemusnäitaja, n (%)</b>	1 (0,1)	4 (0,4)	3 (0,3)	5 (0,5)

AE – kõrvaltoime; NAR – nikotiini asendusraviplaaster

Kombineeritud tulemusnäitaja kõrvaltoimete esinemissagedus oli madal kõigi ravirühmade lõikes ning platseeboga võrreldes igas ravirühmas sarnane või väiksem. Varenikliini, bupropiooni ja NAR-i võrdlemisel platseeboga mittepsühhiaatrilises kohordis ei esinenud oluliselt suuremat tekkeriski NPS kõrvaltoimete suhtes, mis oli esmase kombineeritud tulemusnäitaja osa (95% CI-d olid väiksemad või hõlmasid nullväärtust).

Suitsiidimõtete ja/või suitsidaalse käitumisega (lähtudes Columbia suitsiidi raskusastme hindamiskaalast – C-SSRS) osalejate osakaal ravi ajal ja ravivabal järelkontrolli perioodil oli varenikliini ja platseebo rühmades sarnane (vt alljärgnev tabel).

	<b>Mittepsühhiaatriline kohort</b>			
	<b>N = 3984</b>			
	<b>Varenikliin</b>	<b>Bupropioon</b>	<b>NAR</b>	<b>Platseebo</b>
	<b>N = 990</b>	<b>N = 989</b>	<b>N = 1006</b>	<b>N = 999</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Ravi ajal</b>				
Hinnatute arv	988	983	996	995
Suitsidaalne käitumine ja/või suitsiidimõtted	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Suitsidaalne käitumine	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Suitsiidimõtted	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
<b>Järelkontrolli ajal</b>				
Hinnatute arv	807	816	800	805
Suitsidaalne käitumine ja/või suitsiidimõtted	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Suitsidaalne käitumine	0	1 (0,1)	0	0
Suitsiidimõtted	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

NAR – nikotiini asendusraviplaaster

Ravi ajal sooritati üks suitsiid; osalejat raviti platseeboga mittepsühhiaatrilises kohordis.

Alljärgnevas tabelis on toodud NPS kõrvaltoimete määrad esmase kombineeritud tulemusnäitaja osana ravirühmade lõikes ning RD (95% CI) võrreldes platseeboga **psühhiaatrilises kohordis**.

Lisaks on tabelis toodud raskekujulise kombineeritud NPS kõrvaltoime (AE) tulemusnäitaja osahulk.

	<b>Psühhiaatriline kohort</b>			
	<b>N = 4074</b>			
	<b>Varenikliin</b>	<b>Bupropioon</b>	<b>NAR</b>	<b>Platseebo</b>
<b>Ravitud patsientide arv</b>	1026	1017	1016	1015
<b>Kombineeritud NPS AE esmane tulemusnäitaja, n (%)</b>	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
<b>RD (95% CI) vs. platseebo</b>	1,59 (-0,42, 3,59)	1,78 (-0,24, 3,81)	0,37 (-1,53, 2,26)	
<b>NPS AE esmase tulemusnäitaja komponendid, n (%)</b>				
Ärevus <sup>a</sup>	5 (0,5)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Depressioon <sup>a</sup>	6 (0,6)	4 (0,4)	7 (0,7)	6 (0,6)

	<b>Psühhiaatriline kohort</b> <b>N = 4074</b>			
	<b>Varenikliin</b>	<b>Bupropioon</b>	<b>NAR</b>	<b>Platseebo</b>
Ebanormaalne tunne <sup>a</sup>	0	1 (0,1)	0	0
Vaenulikkus <sup>a</sup>	0	0	0	0
Agitatsioon <sup>b</sup>	25 (2,4)	29 (2,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
Agressioon <sup>b</sup>	14 (1,4)	9 (0,9)	7 (0,7)	8 (0,8)
Väärkujutlused <sup>b</sup>	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Hallutsinatsioonid <sup>b</sup>	5 (0,5)	4 (0,4)	2 (0,2)	2 (0,2)
Mõrvamõtted <sup>b</sup>	0	0	0	0
Mania <sup>b</sup>	7 (0,7)	9 (0,9)	3 (0,3)	6 (0,6)
Paanika <sup>b</sup>	7 (0,7)	16 (1,6)	13 (1,3)	7 (0,7)
Paranoia <sup>b</sup>	1 (0,1)	0	0	2 (0,2)
Psühhoos <sup>b</sup>	4 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,3)	1 (0,1)
Suitsidaalne käitumine <sup>b</sup>	1 (0,1)	1 (0,1)	0	1 (0,1)
Suitsiidimõtted <sup>b</sup>	5 (0,5)	2 (0,2)	3 (0,3)	2 (0,2)
Täideviidud suitsiid <sup>b</sup>	0	0	0	0
<b>Raskekujuline kombineeritud NPS AE tulemusnäitaja, n (%)</b>	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

AE – kõrvaltoime; <sup>a</sup>raskusaste – raske AE; <sup>b</sup>raskusaste – mõõdukas ja raske AE; NAR – nikotiini asendusraviplaaster

Psühhiaatrilises kohordis osalenud patsientidel esines igas ravirühmas rohkem kõrvaltoimeid kui mittepsühhiaatrilise kohordi patsientidel. Kombineeritud tulemusnäitaja kõrvaltoimete esinemissagedus oli platseeboga võrreldes igas ravirühmas suurem. Kuigi varenikliini, bupropiooni ja NAR-i võrdlemisel platseeboga psühhiaatrilises kohordis ei seostatud nimetatud ravimeid kombineeritud esmase tulemusnäitaja NPS kõrvaltoimete oluliselt suurenenud tekkeriskiga (95% CI-d hõlmasid nullväärtust).

Psühhiaatrilises kohordis oli suitsiidimõtete ja/või suitsidaalse käitumisega (lähtudes Columbia suitsiidi raskusastme hindamiskaalast – C-SSRS) osalejate osakaal ravi ajal ja ravivabal järelkontrolli perioodil varenikliini ja platseebo rühmades sarnane (vt alljärgnev tabel).

	<b>Psühhiaatriline kohort</b> <b>N = 4074</b>			
	<b>Varenikliin</b>  <b>N = 1026</b> <b>n (%)</b>	<b>Bupropioon</b>  <b>N = 1017</b> <b>n (%)</b>	<b>NAR</b>  <b>N = 1016</b> <b>n (%)</b>	<b>Platseebo</b>  <b>N = 1015</b> <b>n (%)</b>
<b>Ravi ajal</b>				
Hinnatute arv	1017	1012	1006	1006
Suitsidaalne käitumine ja/või suitsiidimõtted	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Suitsidaalne käitumine	0	1 (0,1)	0	2 (0,2)
Suitsiidimõtted	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
<b>Järelkontrolli ajal</b>				
Hinnatute arv	833	836	824	791
Suitsidaalne käitumine ja/või suitsiidimõtted	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)
Suitsidaalne käitumine	1 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Suitsiidimõtted	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)

## NAR – nikotiini asendusraviplaaster

Psühhiaatrilises kohordis ei teatud ühestki täideviidud suitsiidist.

Kõige sagedamini esines selles uuringus varenikliiniga ravitud osalejatel kõrvaltoimeid, mis sarnanesid turuletulekueelsetes uuringutes täheldatutega.

Mõlemas kohordis olid varenikliinravi saanud osalejate loobumise määrad ajavahemikus 9...12. nädal ja 9...24. nädal CO mõõtmise põhjal kinnitatud statistiliselt paremad kui bupropiooni, nikotiiniplaastri või platseeboga ravitud osalejatel (vt allolev tabel).

Peamised efektiivsuse tulemused on kokku võetud järgnevas tabelis.

	Mittepsühhiaatriline kohort	Psühhiaatriline kohort
<b>CA 9...12 n/N (%)</b>		
Varenikliin	382/1005 (38,0%)	301/1032 (29,2%)
Bupropioon	261/1001 (26,1%)	199/1033 (19,3%)
NAR	267/1013 (26,4%)	209/1025 (20,4%)
Platseebo	138/1009 (13,7%)	117/1026 (11,4%)
<b>Ravivõrdlused: šansisuhe (95% CI), p-väärtus</b>		
Varenikliin vs. platseebo	4,00 (3,20; 5,00), p < 0,0001	3,24 (2,56; 4,11), p < 0,0001
Bupropioon vs. platseebo	2,26 (1,80; 2,85), p < 0,0001	1,87 (1,46; 2,39), p < 0,0001
NAR vs. platseebo	2,30 (1,83; 2,90), p < 0,0001	2,00 (1,56; 2,55), p < 0,0001
Varenikliin vs. bupropioon	1,77 (1,46; 2,14), p < 0,0001	1,74 (1,41; 2,14), p < 0,0001
Varenikliin vs. NAR	1,74 (1,43; 2,10), p < 0,0001	1,62 (1,32; 1,99), p < 0,0001
<b>CA 9...24 n/N (%)</b>		
Varenikliin	256/1005 (25,5%)	189/1032 (18,3%)
Bupropioon	188/1001 (18,8%)	142/1033 (13,7%)
NAR	187/1013 (18,5%)	133/1025 (13,0%)
Platseebo	106/1009 (10,5%)	85/1026 (8,3%)
<b>Ravivõrdlused: šansisuhe (95% CI), p-väärtus</b>		
Varenikliin vs. platseebo	2,99 (2,33; 3,83), p < 0,0001	2,50 (1,90; 3,29), p < 0,0001
Bupropioon vs. platseebo	2,00 (1,54; 2,59), p < 0,0001	1,77 (1,33; 2,36), p < 0,0001
NAR vs. platseebo	1,96 (1,51; 2,54), p < 0,0001	1,65 (1,24; 2,20), p = 0,0007
Varenikliin vs. bupropioon	1,49 (1,20; 1,85), p = 0,0003	1,41 (1,11; 1,79), p = 0,0047
Varenikliin vs. NAR	1,52 (1,23; 1,89), p = 0,0001	1,51 (1,19; 1,93), p = 0,0008

CA – püsiv loobumise määr; CI – usaldusvahemik; NAR – nikotiini asendusraviplaaster

### Neuropsühhiaatrilise ohutuse metaanalüüsid ja vaatlusuuringud

Kliiniliste uuringute andmete analüüs ei näidanud raskete neuropsühhiaatriliste juhtumite riski suurenemist varenikliini kasutamisel võrreldes platseeboga. Lisaks sellele ei toetanud sõltumatud vaatlusuuringud raskete neuropsühhiaatriliste juhtumite riski suurenemist varenikliiniga ravitud patsientidel võrreldes patsientidega, kellele kirjutati välja nikotiinasendusravi (NAR) või bupropiooni.

### Ravi katkestamine

Kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamise sagedus oli varenikliini puhul 11,4% ja platseebo puhul 9,7%. Varenikliiniga ravitud patsientidel olid sagedasemate kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamise määrad järgmised: iiveldus (2,7% vs. 0,6% platseebo puhul), peavalu (0,6% vs. 1,0% platseebo puhul), unetus (1,3% vs. 1,2% platseebo puhul) ja ebatavalised unenäod (0,2% vs. 0,2% platseebo puhul).

### Kliiniliste uuringute analüüsid

Metaanalüüs hõlmas 5 randomiseeritud topeltpimedat platseebokontrollitud uuringut, kus osales 1907 patsienti (1130 said varenikliini, 777 platseebot), ning selles hinnati suitsiidimõtete ja suitsidaalse käitumise esinemist lähtudes Columbia suitsiidi raskusastme hindamisskaalast (*Columbia-Suicide Severity Rating Scale*, C-SSRS). See metaanalüüs hõlmas ühte uuringut (n = 127), kus osalesid

skisofreenia anamneesiga või skisoafektiivse häirega patsiendid, ja teist uuringut (n = 525), kus osalesid depressiooni anamneesiga patsiendid. Tulemused ei näidanud suitsiidimõtete ja/või suitsidaalse käitumise esinemissageduse suurenemist varenikliiniga ravitud patsientidel võrreldes platseeboga ravitud patsientidega, nagu on näidatud allpool esitatud tabelis. 55 patsiendil, kellel esines suitsiidimõteteid või suitsidaalset käitumist, oli 48 (24 said varenikliini, 24 platseebot) kes olid pärit kahest uuringust, kus osalesid skisofreenia anamneesiga/skisoafektiivse häirega või depressiooni anamneesiga patsiendid. Ülejäänud kolmes uuringus teatati sellistest juhtumitest üksikute patsientidel (4 said varenikliini, 3 platseebot).

**C-SSRS-ga teatatud suitsiidimõtete ja/või suitsidaalse käitumisega patsientide arvu ning riski suhe viie varenikliini platseeboga võrdleva kliinilise uuringu metaanalüüsi põhjal:**

	<b>Varenikliin</b> (n = 1130)	<b>Platsebo</b> (n = 777)
Suitsiidimõtete ja/või suitsidaalse käitumisega patsiendid [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Ekspositsiooni patsiendiaastad	325	217
Riski suhe # (RR; 95% CI)	0,79 (0,46, 1,36)	

\* Nende hulgas teatati suitsidaalsest käitumisest ühel patsiendil igas ravirühmas

\*\* Patsiendid, kellel esinesid sündmused 30 päeva jooksul pärast ravi; osakaal (%) ei ole uuringus kaalutud

# Esinemissageduse RR 100 patsiendiaasta kohta

Varenikliini neuropsühhiaatrilise ohutuse hindamiseks viidi läbi 18 topeltpimedat randomiseeritud platseebokontrollitud kliinilise uuringu metaanalüüs. Need uuringud hõlmasid 5 ülalkirjeldatud uuringut, kus kasutati C-SSRS-i ja milles osales kokku 8521 patsienti (5072 said varenikliini, 3449 platseebot), kellest mõnedel esinesid psühhiaatrilised seisundid. Tulemused näitasid kombineeritud neuropsühhiaatriliste kõrvaltoimete, välja arvatud unehäirete, sarnast esinemissagedust varenikliiniga ravitud patsientidel võrreldes platseeboga ravitud patsientidega, kusjuures riski suhe (RR) oli 1,01 (95% CI: 0,89–1,15). Nende 18 uuringu koondandmed näitasid, et psühhiaatriliste sündmuste üksikute kategooriate esinemissagedus oli varenikliiniga ravitud patsientidel võrreldes platseeboga ravitud patsientidega sarnane. Allpool esitatud tabel kirjeldab kõige sagedamini ( $\geq 1\%$ ) registreeritud kõrvaltoimete kategooriaid, mis on seotud psühhiaatrilise ohutusega, kuid ei hõlma uneprobleeme ja -häireid.

**18 kliinilise uuringu koondandmete alusel ilmnenuid psühhiaatrilised kõrvaltoimed, mis esinesid  $\geq 1\%$  patsientidest**

	<b>Varenikliin</b> (n = 5072)	<b>Platsebo</b> (n = 3449)
Ärevushäired ja -nähud	253 (5,0)	206 (6,0)
Meeleolu langus ja häired	179 (3,5)	108 (3,1)
Meeleolu muutused ja häired, NEC*	116 (2,3)	53 (1,5)

\*NEC = Not Elsewhere Classified (mujal klassifitseerimata)

Numbrid (osakaalud) vastavad sündmusest teatanud patsientide arvule

**Vaatlusuuringud**

Neljas vaatlusuuringus, millest igasse kaasati kohandatud analüüsis 10 000 kuni 30 000 varenikliini kasutajat, võrreldi varenikliiniga ravitud patsiente uuritavatega, kellele kirjutati välja NAR-i või bupropiooni raskete neuropsühhiaatriliste juhtude riski, sh neuropsühhiaatrilised hospitaliseerimised ning letaalsed ja mitteletaalsed enesevigastused. Kõik uuringud olid retrospektiivsed kohortuuringud ning neis osalesid psühhiaatrilise anamneesiga ja anamneesita patsiendid. Kõigis uuringutes kasutati statistilisi meetodeid, et kontrollida segavaid faktoreid, sh varenikliini eelistatud väljakirjutamine tervematele patsientidele, kuid sellest hoolimata on võimalus segavate faktorite esinemiseks.

Kahes uuringus ei leitud neuropsühhiaatriliste hospitaliseerimiste riski erinevusi varenikliini kasutajatel võrreldes nikotiiniplaastri kasutajatega (riskitiheduste suhe [HR] 1,14; 95% usaldusvahemik [CI]: 0,56–2,34 esimeses uuringus ja 0,76; 95% CI: 0,40–1,46 teises uuringus).

Erinevuste leidmise võimsus oli neis kahes uuringus piiratud. Kolmandas uuringus ei leitud erinevusi erakorralise meditsiinosakonna külastuse või statsionaarse vastuvõtu ajal diagnoositud psühhiaatriliste kõrvaltoimete esinemise riskides varenikliini kasutajatel võrreldes bupropiooni kasutajatega (HR 0,85; 95% CI: 0,55–1,30). Turuletulekujärgsete teadete alusel võib bupropioon olla seotud neuropsühhiaatriliste kõrvaltoimetelega.

Neljas uuring ei tõendanud letaalsete ja mitteletaalsete enesevigastuste suuremat riski (HR 0,88; 95% CI: 0,52–1,49) patsientidel, kellele määrati varenikliini, võrreldes patsientidega, kellele kirjutati välja NAR-i. Esimese kolme kuu jooksul pärast ravi alustamist esines patsientidel tuvastatud suitsiide harva (kaks juhtumit 31 260 varenikliini kasutaja hulgas ja kuus juhtumit 81 545 NAR-i kasutaja hulgas).

#### Raseduse kohortuuring

Populatsioonipõhises kohortuuringus hinnati CHAMPIX'iga *in utero* kokkupuutes olnud imikuid (N = 335), kelle emad raseduse ajal suitsetasid (N = 78 412) ning neid imikuid, kelle emad raseduse ajal ei suitsetanud (N = 806 438). Selles uuringus esines CHAMPIX'iga *in utero* kokkupuutes olnud imikutel, võrreldes nende imikutega kelle emad raseduse ajal suitsetasid, vähem kaasasündinud väärarenguid (3,6% vs. 4,3%), surnultsünde (0,3% vs. 0,5%), enneaegset sünnitust (7,5% vs. 7,9%), üsasisesest kasvupeetust (12,5% vs. 17,1%) ja lootevee enneaegset puhkemist (3,6% vs. 5,4%).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Varenikliini maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub tüüpiliselt 3...4 tundi pärast suukaudset manustamist. Suukaudsete korduvannuste manustamisel tervetele vabatahtlikele saavutati püsikontsentratsiooni seisund 4 päeva jooksul. Pärast suukaudset manustamist on imendumine peaaegu täielik ning süsteemne saadavus suur. Varenikliini suukaudset biosaadavust ei mõjuta toit ega manustamise kellaeg.

### Jaotumine

Varenikliin jaotub kudedesse, sealhulgas ajju. Keskmise püsikontsentratsiooni seisundi jaotusruumala on 415 liitrit (%CV = 50). Varenikliini seonduvus plasmavalkudega on vähene ( $\leq 20\%$ ) ning see ei sõltu vanusest ega neerufunktsioonist. Närilistel läbib varenikliin platsentat ja eritub piima.

### Biotransformatsioon

Varenikliin metaboliseerub vähesel määral, 92% ravimist eritub muutumatul kujul uriiniga ja alla 10% metaboliitidena. Vähetähtsad metaboliidid uriinis on varenikliin-N-karbomöüülglükuroniid ja hüdroksüvarenikliin. Varenikliin moodustab 91% ringlevast ravimiga seotud materjalist. Vähetähtsad ringlevad metaboliidid on varenikliin-N-karbomöüülglükuroniid ja N-glükosüülvarenikliin.

*In vitro* uuringud näitavad, et varenikliin ei inhibeeri tsütokroom P450 ensüüme ( $IC_{50} > 6400$  ng/ml). Inhabeerimise suhtes uuritud P450 ensüümid olid järgmised: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4/5. Ka inimese hepatotsüütides *in vitro* ei indutseerinud varenikliin tsütokroom P450 ensüümide 1A2 ja 3A4 aktiivsust. Seetõttu ei muuda varenikliin tõenäoliselt põhiliselt tsütokroom P450 ensüümide poolt metaboliseeritavate ühendite farmakokineetikat.

### Eritumine

Varenikliini eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 24 tundi. Varenikliini renaalne eliminatsioon toimub peamiselt glomerulaarfiltratsiooni ja aktiivse tubulaarsekretsiooni teel orgaanilise katioon-transportüsteemi OCT2 kaudu (vt lõik 4.5).

## Lineaarsus/mittelineaarsus

Ühekordsete (0,1...3 mg) või korduvate (1...3 mg ööpäevas) annuste manustamisel on varenikliini kineetika lineaarne.

## Farmakokineetika patsientide erigruppides

Puuduvad varenikliini farmakokineetika kliiniliselt olulised erinevused vanuse, rassi, soo, suitsetamisharjumuste või ravimite samaaegse kasutamisega seoses, mida näitasid spetsiifilised farmakokineetika uuringud ja populatsiooni farmakokineetika analüüsid.

### *Maksakahjustus*

Märkimisväärse maksametabolismi puudumise tõttu ei tohiks maksakahjustusega patsientidel varenikliini farmakokineetika muutuda (vt lõik 4.2).

### *Neerukahjustus*

Kerge neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens  $>50$  ml/min ja  $\leq 80$  ml/min) ei muutunud varenikliini farmakokineetika. Mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens  $\geq 30$  ml/min ja  $\leq 50$  ml/min) suurenes varenikliini ekspositsioon 1,5 korda võrreldes normaalse neerufunktsiooniga (kreatiniini kliirens  $>80$  ml/min) patsientidega. Raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens  $<30$  ml/min) suurenes varenikliini ekspositsioon 2,1 korda. Lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel oli varenikliin efektiivselt eemaldatav hemodialüüsi teel (vt lõik 4.2).

### *Eakad*

Normaalse neerufunktsiooniga eakatel patsientidel (vanuses 65...75 aastat) on varenikliini farmakokineetika sarnane nooremate täiskasvanutega (vt lõik 4.2). Halvenenud neerufunktsiooniga eakad patsiendid vt lõik 4.2.

### *Lapsed*

Varenikliini ühekordse ja mitmekordse annuse farmakokineetikat on uuritud 12...17-aastastel pediaatrilistel patsientidel, kes jäid proportsionaalse annusega ligikaudu 0,5 mg ja 2 mg ööpäevase annuse uuritud vahemikku. Püsikontsentratsiooni süsteemse toime AUC järgi (0...24) oli üle 55 kg kehakaaluga noorukitel võrreldav samade annustega täiskasvanute populatsioonis. Kui manustati 0,5 mg kaks korda ööpäevas, oli keskmine püsikontsentratsioon varenikliini süsteemse toime korral alla 55 kg kehakaaluga noorukitel suurem (ligikaudu 40%) kui täiskasvanute populatsioonis. Efektiivsus ja ohutus ei ole alla 18-aastaste laste populatsioonis tõestatud ja annustamissoovitusi ei saa anda (vt lõik 4.2).

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Farmakoloogilise ohutuse, korduvate annuste toksilisuse, genotoksilisuse, viljakuse ja embrüo/loote arengu prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Isastel rottidel, kes said varenikliini 2 aasta jooksul, täheldati hibernoomi (pruuni rasvkoe kasvaja) esinemissageduse suurenemist, mis oli annusest sõltuv. Varenikliiniga ravitud tiinete rottide järglastel täheldati viljakuse langust ja suurenenud reaktsiooni kuulmisstiimulile (vt lõik 4.6). Neid toimeid täheldati ainult inimeste maksimaalsest terapeutilisest annusest tunduvalt suuremate annuste manustamisel, mis ei ole kliinilisel kasutamisel olulised. Prekliiniliste andmete kohaselt on varenikliinil küll sõltuvust tekitavad omadused, kuid samas jäävad need alla nikotiini omadele. Inimestel tehtud kliinilistest uuringutest järeldub, et võimalus varenikliini kuritarvitamiseks on väike.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos  
Veevaba kaltsiumvesinikfosfaat  
Naatriumkroskarmelloos  
Veevaba kolloidne ränidioksiid  
Magneesiumstearaat

Tableti kate

Hüpromelloos  
Titaandioksiid (E171)  
Makrogool 400  
Indigokarmiin *Aluminium Lake* E132  
Triatsetiin

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

Pudelid: 2 aastat.  
Blisterpakendid: 3 aastat.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Blisterpakendid: Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
HDPE pudel: See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

### Kasutuspakendid

PCTFE/PVC blisterpakendid, mis on suletud alumiiniumfooliumiga – pakendis 28 x 1 mg õhukese polümeerikattega tabletti teiseses kuumtihendatud karbis.

PCTFE/PVC blisterpakendid, mis on suletud alumiiniumfooliumiga – pakendis 56 x 1 mg õhukese polümeerikattega tabletti teiseses kuumtihendatud karbis.

PCTFE/PVC blisterpakendid, mis on suletud alumiiniumfooliumiga – pakendis 28 x 1 mg õhukese polümeerikattega tabletti pappkarbis.

PCTFE/PVC blisterpakendid, mis on suletud alumiiniumfooliumiga – pakendis 56 x 1 mg õhukese polümeerikattega tabletti pappkarbis.

PCTFE/PVC blisterpakendid, mis on suletud alumiiniumfooliumiga – pakendis 112 x 1 mg õhukese polümeerikattega tabletti pappkarbis.

PCTFE/PVC blisterpakendid, mis on suletud alumiiniumfooliumiga – pakendis 140 x 1 mg õhukese polümeerikattega tabletti pappkarbis.

PVC blisterpakendid, mis on suletud alumiiniumfooliumiga – pakendis 28 x 1 mg õhukese polümeerikattega tabletti teiseses kuumtihendatud karbis.

PVC blisterpakendid, mis on suletud alumiiniumfooliumiga – pakendis 56 x 1 mg õhukese polümeerikattega tabletti teiseses kuumtihendatud karbis.

PVC blisterpakendid, mis on suletud alumiiniumfooliumiga – pakendis 28 x 1 mg õhukese polümeerikattega tabletti pappkarbis.

PVC blisterpakendid, mis on suletud alumiiniumfooliumiga – pakendis 56 x 1 mg õhukese polümeerikattega tabletti pappkarbis.

PVC blisterpakendid, mis on suletud alumiiniumfooliumiga – pakendis 112 x 1 mg õhukese polümeerikattega tabletti pappkarbis.

PVC blisterpakendid, mis on suletud alumiiniumfooliumiga – pakendis 140 x 1 mg õhukese polümeerikattega tabletti pappkarbis.

Suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel polüpropüleenist lastekindla korgi ja alumiiniumfooliumist/polüetüleenist isoleerkihiga – pakendis 56 x 1 mg õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Ühendkuningriik

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

EU/1/06/360/002  
EU/1/06/360/004  
EU/1/06/360/005  
EU/1/06/360/009  
EU/1/06/360/010  
EU/1/06/360/011  
EU/1/06/360/013  
EU/1/06/360/015  
EU/1/06/360/016  
EU/1/06/360/020  
EU/1/06/360/021  
EU/1/06/360/022  
EU/1/06/360/024

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26. september 2006

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 29. juuni 2016

## 10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CHAMPIX 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

CHAMPIX 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 0,5 mg varenikliini (tartraadina).

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1 mg varenikliini (tartraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tabletid

0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid, mõõtmetega 4 mm x 8 mm: valged kapslikujulised kaksikkumerad tabletid, mille ühele küljele on pressitud „Pfizer” ja teisele „CHX 0.5”.

1 mg õhukese polümeerikattega tabletid, mõõtmetega 5 mm x 10 mm: helesinised kapslikujulised kaksikkumerad tabletid, mille ühele küljele on pressitud „Pfizer” ja teisele „CHX 1.0”.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

CHAMPIX on näidustatud kasutamiseks täiskasvanutel suitsetamisest loobumiseks.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

Soovitav annus on 1 mg varenikliini kaks korda ööpäevas pärast 1-nädalast annuse tiitrimist vastavalt järgmisele skeemile:

1.-3. päev:	0,5 mg üks kord ööpäevas
4.-7. päev:	0,5 mg kaks korda ööpäevas
8. päev – ravi lõpuni:	1 mg kaks korda ööpäevas

Patsient peaks kindlaks määrama suitsetamisest loobumise kuupäeva. CHAMPIX'i manustamist peab alustama tavaliselt 1...2 nädalat enne seda kuupäeva (vt lõik 5.1). CHAMPIX-ravi peab kestma 12 nädalat.

Patsiendid, kes on 12 nädala lõppedes edukalt suitsetamisest loobunud, võib kaaluda täiendavat 12-nädalast ravikuuri CHAMPIX'iga annuses 1 mg kaks korda ööpäevas abstinentsi säilitamiseks (vt lõik 5.1).

Patsientidel, kes ei suuda või ei soovi CHAMPIX'iga suitsetamisest järsult loobuda, võib kaaluda suitsetamisest järkjärgulise loobumise meetodit. Patsiendid peavad ravi esimese 12 nädala jooksul suitsetamist vähendama ja raviperioodi lõpuks suitsetamisest loobuma. Seejärel peavad patsiendid jätkama CHAMPIX'i võtmist veel 12 nädala jooksul, seega on ravi kogukestus 24 nädalat (vt lõik 5.1).

Patsiendid, kes on motiveeritud suitsetamisest loobuma ja kellel ei õnnestunud suitsetamist lõpetada eelmise CHAMPIX'i raviga või kes hakkasid pärast ravi uuesti suitsetama, võivad kasu saada järgmisest loobumiskatses, kasutades CHAMPIX'it (vt lõik 5.1).

Patsiendid, kes CHAMPIX'i kõrvaltoimeid ei talu, võib annust ajutiselt või ka püsivalt vähendada 0,5 mg-ni kaks korda ööpäevas.

Suitsetamisest loobumist toetava ravi korral on suitsetamise taasalustamise risk kõige suurem vahetult pärast ravi lõpetamist. Seetõttu võib patsientidel, kellel on suur risk suitsetamise taasalustamiseks, kaaluda annuse järkjärgulist vähendamist (vt lõik 4.4).

#### *Eakad*

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust muuta (vt lõik 5.2). Kuna eakatel patsientidel on suurema tõenäosusega halvenenud neerufunktsioon, peab arst arvestama eaka patsiendi neerude seisundiga.

#### *Neerukahjustus*

Kerge (kreatiniini kliirens  $>50$  ml/min ja  $\leq 80$  ml/min) või mõõduka (kreatiniini kliirens  $\geq 30$  ml/min ja  $\leq 50$  ml/min) neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust muuta.

Mõõduka neerukahjustusega patsientidel, kellel tekivad talumatud kõrvaltoimed, võib annust vähendada 1 mg-ni üks kord ööpäevas.

Raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens  $< 30$  ml/min) on CHAMPIX'i soovitatav annus 1 mg üks kord ööpäevas. Esimesel kolmel päeval tuleb manustada 0,5 mg üks kord ööpäevas ning seejärel suurendada annust 1 mg-ni üks kord ööpäevas. Kuna lõpp-staadiumis neeruhaigusega patsientide kohta on kliinilisi andmeid ebapiisavalt, ei soovitata CHAMPIX'it nendel patsientidel kasutada (vt lõik 5.2).

#### *Maksakahjustus*

Maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust muuta (vt lõik 5.2).

#### *Lapsed*

CHAMPIX'i ohutust ja efektiivsust lastel või alla 18-aastastel noorukitel ei ole tõestatud. Olemasolevaid andmeid on kirjeldatud lõigus 5.2, aga nende alusel ei saa anda annustamissoovitusi.

#### Manustamisviis

CHAMPIX on ette nähtud suukaudseks manustamiseks. Tabletid tuleb alla neelata tervelt koos veega. CHAMPIX'it võib võtta söögiaegadest sõltumatult.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Suitsetamisest loobumise mõju

Suitsetamisest loobumisest tingitud füsioloogilised muutused koos või ilma CHAMPIX-raviga võivad muuta mõnede ravimpreparaatide farmakokineetikat või farmakodünaamikat, mistõttu võib olla vajalik kohandada nende annuseid (sellisteks ravimiteks on näiteks teofülliin, varfariin ja insuliin). Kuna suitsetamine indutseerib CYP1A2, võib suitsetamisest loobumise tagajärjel suureneda CYP1A2 substraatide sisaldus plasmas.

## Neuropsühhiaatrilised sümptomid

CHAMPIX'i abil suitsetamisest loobuda proovivatel patsientidel on turustamisjärgselt täheldatud muutusi käitumises või mõtlemises, ärevust, psühhoosi, meeleolu kõikumisi, agressiivsust, depressiooni, suitsiidimõtteid, -käitumist ja -katseid.

Mahukas randomiseeritud topeltpime aktiivse ja platseebokontrolliga uuring viidi läbi tõsiste neuropsühhiaatriliste kõrvaltoimete tekkeriski võrdlemiseks patsientidel, kellel oli või ei olnud anamneesis psühhiaatrilisi häireid, ning keda raviti suitsetamisest loobumise hõlbustamiseks varenikliini, bupropiooni, nikotiini asendusraviplaastri (NAR) või platseeboga. Esmane ohutusalaan tulemusnäitaja oli liitulemusnäitaja, mis koosnes kõigist turuletulekujärgse kogemuse käigus teatatud neuropsühhilistest kõrvaltoimetest.

Varenikliini ja platseebo võrdlemisel patsientidel, kellel oli või ei olnud anamneesis psühhiaatrilisi häireid, ei esinenud esimeses liitulemusnäitajas suurenenud riski tõsiste neuropsühhiaatriliste kõrvaltoimete tekkeks (vt lõik 5.1 „**Farmakodünaamilised omadused**” – *Uuring osalejatel, kellel oli või ei olnud anamneesis psühhiaatrilisi häireid*).

Depressioon, millega kaasneb harva ka suitsiidimõte ja -katse, võib olla nikotiini ärajäämanäht.

Arstid peavad olema teadlikud tõsiste neuropsühhiaatriliste sümptomite võimalikust tekkeriskist patsientidel, kes püüavad raviga või ilma selleta suitsetamisest loobuda. Kui varenikliinravi ajal ilmnevad tõsised neuropsühhiaatrilised sümptomid, peavad patsiendid kohe varenikliini võtmise lõpetama ja võtma ravi ümberhindamiseks ühendust tervishoiutöötajaga.

## Psühhiaatrilised häired anamneesis

Suitsetamisest loobumist ravimite abil või ilma, on seostatud olemasolevate psühhiaatriliste haiguste (nt depressioon) ägenemisega.

CHAMPIX'i suitsetamisest loobumise uuringutest on saadud andmeid patsientide kohta, kellel olid anamneesis psühhiaatrilised häired (vt lõik 5.1).

Suitsetamisest loobumise kliinilises uuringus teatati neuropsühhiaatrilisi kõrvaltoimeid sagedamini neil patsientidel, kellel olid anamneesis psühhiaatrilised häired kui neil, kel selliseid häireid ei esinenud; need näitajad olid ravist sõltumatud (vt lõik 5.1).

Patsientidega, kellel on anamneesis psühhiaatrilised haigused, tuleb olla ettevaatlik ning neid tuleb vastavalt nõustada.

## Krambid

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt on CHAMPIX'iga ravimisel teatatud krampidest nii patsientidel, kellel on varem esinenud krampe kui ka neil kellel vastav anamnees puudub. CHAMPIX'it tuleb kasutada ettevaatlikult patsientidel, kellel on anamneesis krambid või teised põhjused, mis võivad alandada krambiläve.

## Ravi lõpetamine

Kuni 3%-l patsientidest põhjustab CHAMPIX-ravi katkestamine ärrituvuse suurenemist, tungi suitsetada, depressiooni ja/või unetust. Raviarst peab patsienti sellest teavitama ja kaaluma annuse järkjärgulise vähendamise vajadust.

## Kardiovaskulaarsed sündmused

CHAMPIX'it võtvatele patsientidele tuleb öelda, et nad peavad teavitama oma arsti südame-veresoonkonna sümptomite tekkimisest või nende süvenemisest ja pöörduma kohe arsti poole, kui tekivad müokardiinfarkti või insuldi sümptomid või nähud (vt lõik 5.1).

## Ülitundlikkusreaktsioonid

Varenikliinravi saanud patsientidel on turustamisjärgselt täheldatud ülitundlikkusreaktsioone, sh angioödeemi. Kliiniliste nähtude hulka kuulusid näo-, suupiirkonna (keele, huulte ja igemete), kaela (kõri ja neelu) ja jäsemete tursed. Harva on teatatud eluohtlikust angioödeemist, mille puhul oli hingamishäirete tõttu vajalik erakorraline meditsiiniline abi. Patsiendid, kellel sellised sümptomid tekivad, peavad varenikliinravi lõpetama ja otsekohe arsti poole pöörduma.

## Nahareaktsioonid

Varenikliini kasutataval patsientidel on turustamisjärgselt täheldatud ka harvaesinevaid, kuid tõsiseid nahareaktsioone, sh Stevensi-Johnsoni sündroomi ja multiformset erüteemi. Kuna need nahareaktsioonid võivad olla eluohtlikud, peavad patsiendid lööbe või nahareaktsiooni esimeste nähtude ilmnemisel ravi katkestama ja otsekohe arsti poole pöörduma.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Varenikliini omaduste ja senise kliinilise kogemuse põhjal ei ole CHAMPIX'il kliiniliselt olulisi koostoimeid teiste ravimitega. Samaaegsel manustamisel ei soovitata muuta CHAMPIX'i või järgnevalt loetletud ravimite annuseid.

*In vitro* uuringud näitavad, et varenikliin ei muuda tõenäoliselt nende ühendite farmakokineetikat, mis metaboliseeruvad peamiselt tsütokroom P450 ensüümide kaudu.

Kuna varenikliini metabolism moodustab alla 10% tema kliirensist, ei muuda tsütokroom P450 süsteemi mõjutavad toimeained tõenäoliselt varenikliini farmakokineetikat (vt lõik 5.2) ning seetõttu ei ole vaja CHAMPIX'i annust muuta.

*In vitro* uuringud näitavad, et varenikliini terapeutilised kontsentratsioonid ei inhibeeri inimese renaalseid transportvalke. Seetõttu ei mõjuta varenikliin tõenäoliselt toimeaineid, mis erituvad neerude kaudu (nt metformiin - vt allpool).

## Metformiin

Varenikliin ei mõjutanud metformiini farmakokineetikat. Metformiinil puudus toime varenikliini farmakokineetikale.

## Tsimetidiin

Tsimetidiiniga koosmanustamisel suurenes varenikliini süsteemne ekspositsioon 29% selle renaalse kliirensi languse tõttu. Tsimetidiini samaaegsel manustamisel normaalse neerufunktsiooniga isikutele või kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidele ei ole vaja varenikliini annust muuta. Raske neerukahjustusega patsientidel tuleb hoiduda tsimetidiini ja varenikliini samaaegsest manustamisest.

## Digoksiin

Varenikliin ei muutnud digoksiini püsikontsentratsiooni farmakokineetikat.

## Varfariin

Varenikliin ei muutnud varfariini farmakokineetikat. Varenikliin ei mõjutanud protrombiiniaega (INR). Suitsetamisest loobumine ise võib põhjustada varfariini farmakokineetika muutusi (vt lõik 4.4).

## Alkohol

Kliinilised andmed varenikliini ja alkoholi võimalike koostoimete kohta on piiratud. Turuletulekujärgselt on olemas teated suurenenud alkoholimürgistuse juhtumitest varenikliiniga ravitud patsientidel. Nende juhtumite ja varenikliini kasutamise vahel ei ole leitud põhjuslikku seost.

## Kasutamine koos teiste suitsetamisest loobumise ravivõimalustega

### *Bupropioon*

Varenikliin ei muutnud bupropiooni püsikontsentratsiooni farmakokineetikat.

### *Nikotiinasendusravi (NAR)*

Kui suitsetajad kasutasid 12 päeva jooksul samaaegselt varenikliini ja transdermaalset NAR-i, täheldati viimasel uuringupäeval mõõdetud keskmise süstoolse vererõhu statistiliselt olulist langust (keskmiselt 2,6 mmHg). Selles uuringus oli nimetatud kombinatsiooni kasutamisel iivelduse, peavalu, oksendamise, pearingluse, düspepsia ja väsimuse esinemissagedus suurem kui ainult NAR-i kasutamisel.

CHAMPIX'i ohutust ja efektiivsust koos teiste suitsetamisest loobumise ravivõimaluste kasutamisega ei ole uuritud.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

Keskmine hulk rasedate kohta saadud andmeid näitab, et varenikliin ei põhjusta väärarenguid ega avalda kahjulikku toimet lootele/vastsündinule (vt lõik 5.1).

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Ettevaatusena on parem vältida varenikliini kasutamist raseduse ajal (vt lõik 5.1).

### Imetamine

Ei ole teada, kas varenikliin eritub inimese rinnapiima. Loomkatsed näitavad, et varenikliin eritub rinnapiima. Otsuse tegemisel, kas jätkata/katkestada rinnaga toitmine või jätkata/katkestada ravi CHAMPIX'iga, peab arvesse võtma rinnaga toitmise kasulikkust lapsele ja CHAMPIX-ravist saadavat kasu naisele.

### Fertiilsus

Kliinilised andmed varenikliini toime kohta fertiilsusele puuduvad.

Isas- ja emasrottidel läbi viidud standardsetest viljakusuuringutest saadud mittekliinilised andmed ei näita ohte inimesele (vt lõik 5.3).

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

CHAMPIX omab kergelt või mõõdukalt toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. CHAMPIX võib põhjustada peeringlust ja unisust ning mõjutada seeläbi autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet. Patsientidel ei soovitata juhtida autot, käsitseda keerulisi masinaid ega sooritada muid potentsiaalselt ohtlikke tegevusi, kui ei ole teada, kuidas ravim neile mõjub.

## 4.8 Kõrvaltoimed

### Ohutusprofili kokkuvõte

Suitsetamisest loobumine koos raviga või ilma on seotud mitmesuguste sümptomitega. Suitsetamisest loobuda üritavalatel patsientidel on kirjeldatud näiteks düsfoorilist või depressiivset meeleolu; unetust; ärrituvust; frustratsiooni või viha; ärevust; keskendumisraskusi; rahutust; südame löögisageduse aeglustumist; söögiisu suurenemist või kehakaalu tõusu. CHAMPIX'i uuringutes ei ole püütud eristada uuritava ravimiga seotud kõrvaltoimeid nikotiini ärajätuga võimalikult seotud kõrvaltoimetest. Ravimi kõrvaltoimed põhinevad turuletulekueelsete II ja III faasi uuringute andmete analüüsil ning neid on täiendatud kogutud andmete alusel, mis pärinevad 18 platseebokontrollitud turuletulekueelsetest ja -järgsetest uuringutest, kus osales ligikaudu 5000 varenikliiniga ravitud patsienti.

Patsientidel, kes said pärast esialgset tiitrimisperioodi ravi soovitatava annusega 1 mg kaks korda ööpäevas, oli kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimeks iiveldus (28,6%). Iiveldus tekkis enamasti raviperioodi alguses, oli kerge või keskmise raskusega ning vajas harva ravi katkestamist.

### Kõrvaltoimete kokkuvõtlik tabel

Alljärgnevas tabelis on organsüsteemi klassi ja esinemissageduse (väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ) ja harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ )) järgi toodud kõik kõrvaltoimed, mille esinemissagedus oli suurem kui platseebo kasutamisel. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Kõrvaltoimed</b>
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>	
Väga sage	Nasofarüngiit
Sage	Bronhiit, sinusiit
Aeg-ajalt	Seeninfektsioon, viirusinfektsioon
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	
Harv	Trombotsüütide arvu vähenemine
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	
Sage	Kehakaalu suurenemine, söögiisu vähenemine, söögiisu suurenemine
Aeg-ajalt	Hüperglükeemia
Harv	<i>Diabetes mellitus</i> , polüdüpsia
<b>Psühhiaatrilised häired</b>	
Väga sage	Ebatavalised unenäod, unetus
Aeg-ajalt	Suitsiidimõtted, agressiivsus, paanikareaktsioon, ebatavaline mõtlemine, rahutus, meeleolu kõikumine, depressioon*, ärevus*, hallutsinatsioonid*, libiido tõus, libiido langus
Harv	Psühhooos, somnambulism, ebanormaalne käitumine, düsfooria, bradüfreenia
<b>Närvisüsteemi häired</b>	
Väga sage	Peavalu
Sage	Somnolentsus, pearinglus, maitsehäire
Aeg-ajalt	Krambid, treemor, letargia, hüpesteesia
Harv	Insult, hüpertoonia, düsartria, koordinatsioonihäired, hüpogeusia, une-ärkveloleku rütmi häire
<b>Silma kahjustused</b>	
Aeg-ajalt	Konjunktiviit, silmavalu
Harv	Skotoom, skleera värvuse muutus, müdriaas, fotofoobia, müopia, suurenenud pisaravool
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>	
Aeg-ajalt	Tinnitus

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Kõrvaltoimed</b>
<b>Südame häired</b>	
Aeg-ajalt	Müokardiinfarkt, stenokardia, tahhükardia, südamepekslemine, südame löögisageduse kiirenemine
Harv	Kodade virvendus, elektrokardiogrammil ST-segmeni depressioon, T-saki amplituudi vähenemine
<b>Vaskulaarsed häired</b>	
Aeg-ajalt	Vererõhu tõus, kuumahood
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	
Sage	Hingeldus, köha
Aeg-ajalt	Ülemiste hingamisteede põletik, hingamisteede kinnisus, düsfoonia, allergiline riniit, kurguärritus, ninakõrvalkoobaste kinnisus, ülemiste hingamisteede kõhasündroom, rinorröa
Harv	Kõrivalu, norskamine
<b>Seedetrakti häired</b>	
Väga sage	Iiveldus
Sage	Gastroösofageaalne reflukshaigus, oksendamine, kõhukinnisus, kõhulahtisus, pingetunne kõhus, kõhuvalu, hambavalu, düspepsia, kõhupuhitus, suukuivus
Aeg-ajalt	Verirote, gastriit, sooletegevuse muutused, rõhatised, aftoosne stomatiit, igemevalu
Harv	Veriokse, väljaheite muutused, keelekatt
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
Sage	Nahalööve, sügelus
Aeg-ajalt	Erüteem, akne, hüperhidroos, öine higistamine
Harv	Tõsised nahareaktsioonid, sh Stevensi-Johnsoni sündroom ja multiformne erüteem, angioödeem
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>	
Sage	Liigesvalu, lihasvalu, seljavalu
Aeg-ajalt	Lihasspasmid, lihas-skeleti rindkerevalu
Harv	Liigesjäikus, kostokondriit
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	
Aeg-ajalt	Pollakiuuria, noktuuria
Harv	Glükosuuria, polüuuria
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>	
Aeg-ajalt	Menorraagia
Harv	Eritus tupest, seksuaalne düsfunktsioon
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
Sage	Rindkerevalu, väsimus
Aeg-ajalt	Ebamugavustunne rindkeres, gripilaadne haigus, palavik, astenia, halb enesetunne
Harv	Külmatunne, tsüst
<b>Uuringud</b>	
Sage	Kõrvalekalded maksafunktsiooni testides
Harv	Normist kõrvalekaldeid spermanalüüsi tulemustes, C-reaktiivse valgusisalduse suurenemine, vere kaltsiumisisalduse vähenemine
* Esinemissagedust on hinnatud ravimi turuletuleku järgse mittesekkuva kohortuuringu alusel	

### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

Müügiloa saamise eelsetes kliinilistes uuringutes ei ole üleannustamisest teatatud.

Üleannustamise korral tuleb vajadusel rakendada tavalisi toetavaid meetmeid.

On näidatud, et lõpp-staadiumis neeruhaigusega patsientidel on varenikliin dialüüsitav (vt lõik 5.2), samas puudub üleannustamise järgse dialüüsi kogemus.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: muud närvisüsteemi ravimid; sõltuvushäirete raviks kasutatavad ravimid, nikotiinsõltuvuse raviks kasutatavad ained, ATC-kood: N07BA03

#### Toimemehhanism

Varenikliinil on suur afiinsus ja selektiivsus  $\alpha 4\beta 2$  neuronaalsete nikotiini atsetüülkoliini retseptorite suhtes, millega seondudes toimib see osalise agonistina – ravimil on nikotiini juuresolekul nii agonistlik (väiksem sisemine efektiivsus kui nikotiinil) kui antagonistlik toime.

*In vitro* elektrofüsioloogilised uuringud ja *in vivo* neurokeemilised uuringud on näidanud, et varenikliin seondub  $\alpha 4\beta 2$  neuronaalsete nikotiini atsetüülkoliini retseptoritega ning stimuleerib retseptorite poolt vahendatud aktiivsust, kuid oluliselt vähemal määral kui nikotiin. Nikotiin konkureerib sama inimese  $\alpha 4\beta 2$  nAChR seondumiskoha pärast, mille suhtes varenikliinil on suurem afiinsus. Seetõttu blokeerib varenikliin efektiivselt nikotiini võime täielikult aktiveerida  $\alpha 4\beta 2$  retseptoreid ja mesolimbilist dopamiini süsteemi - neuronaalset mehhanismi, mis on seotud suitsetamisega kaasneva naudingu tekkega. Varenikliin on väga selektiivne ja seondub  $\alpha 4\beta 2$  retseptori alatüübiga ( $K_i=0,15$  nM) tugevamalt kui teiste tavapäraste nikotiiniretseptorite ( $\alpha 3\beta 4$   $K_i=84$  nM,  $\alpha 7$   $K_i=620$  nM,  $\alpha 1\beta\gamma\delta$   $K_i=3400$  nM) või mitte-nikotiini retseptorite ja transporteritega ( $K_i>1\mu\text{M}$ , väljaarvatud 5-HT<sub>3</sub> retseptorid:  $K_i=350$  nM).

#### Farmakodünaamilised toimed

CHAMPIX'i efektiivsus suitsetamisest loobumisel on tingitud varenikliini osalisest agonistlikust toimest  $\alpha 4\beta 2$  nikotiiniretseptori tasandil, millega seondudes kutsub ravim esile toime, mis on piisav suitsetamise järele tekkiva tungi ja ärajäämanähtude leevendamiseks (agonistlik toime), ning vähendab samal ajal ka suitsetamisega kaasnevat naudinguteket, hoides ära nikotiini seondumise  $\alpha 4\beta 2$  retseptoritega (antagonistlik toime).

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Suitsetamisest loobumise abistav ravi on suurema tõenäosusega edukas patsientidel, kes on motiveeritud suitsetamisest loobuma ning kes saavad täiendavat nõu ja toetust.

CHAMPIX'i efektiivsust suitsetamisest loobumisel on demonstreeritud kolmes kliinilises uuringus, kus osalesid kroonilised suitsetajad ( $\geq 10$  sigaretti päevas). Kaks tuhat kuussada üheksateist (2619) patsienti sai CHAMPIX'it annuses 1 mg kaks korda ööpäevas (annuse tiitrimine esimesel nädalal), 669 patsienti bupropiooni annuses 150 mg kaks korda ööpäevas (sh tiitrimine) ja 684 patsienti platseebot.

#### *Kliinilised võrdlusuuringud*

Kaks ühesugust kliinilist topeltpimedat uuringut võrdlesid prospektiivselt CHAMPIX'i (1 mg kaks korda ööpäevas), toimeainet prolongeeritult vabastava bupropiooni (150 mg kaks korda ööpäevas) ja

platseebo efektiivsust suitsetamisest loobumisel. Nendes 52-nädalase kestusega uuringutes said patsiendid ravi 12 nädala jooksul, millele järgnes 40-nädalane ravivaba periood.

Kahe uuringu esmane tulemusnäitaja oli süsinikoksiidi (CO) mõõtmise põhjal kinnitatud 4-nädalane püsiva loobumise määr (4W-CQR) alates 9. nädalast kuni 12. nädalani. Esmase tulemusnäitaja põhjal oli CHAMPIX statistiliselt parem bupropioonist ja platseebost.

Pärast 40-nädalast ravivaba perioodi oli mõlema uuringu põhiline teisene tulemusnäitaja püsiv abstinentsi määr (*Continuous Abstinence Rate, CA*) 52. nädalal. Seda defineeriti kui ravi saanud uuringus osalejate osakaalu, kes ei suitsetanud (ühtegi mahvi) alates 9. nädalast kuni 52. nädalani ning kelle väljahingatavas õhus mõõdetud CO sisaldus ei ületanud 10 ppm. Uuringutes 1 ja 2 täheldatud 4W-CQR (9.-12. nädalani) ja CA sagedus (9.-52. nädalani) on toodud järgmises tabelis:

	Uuring 1 (n=1022)		Uuring 2 (n=1023)	
	4W CQR	CA näd 9-52	4W CQR	CA näd 9-52
CHAMPIX	44,4%	22,1%	44,0%	23,0%
Bupropioon	29,5%	16,4%	30,0%	15,0%
Platseebo	17,7%	8,4%	17,7%	10,3%
Šansisuhe CHAMPIX vs. platseebo	3,91 p < 0,0001	3,13 p < 0,0001	3,85 p < 0,0001	2,66 p < 0,0001
Šansisuhe CHAMPIX vs. bupropioon	1,96 p < 0,0001	1,45 p = 0,0640	1,89 p < 0,0001	1,72 p = 0,0062

*Patsiendi poolt kirjeldatud tung suitsetamise järele, ärajäämanähud ja suitsetamisega kaasneva naudingute teke*

Uuringutes 1 ja 2 vähenesid aktiivse ravi ajal oluliselt tung suitsetamise järele ja ärajäämanähud patsientidel, kes randomiseeriti saama CHAMPIX'it võrreldes platseeboga. CHAMPIX vähendas oluliselt ka suitsetamisega kaasneva naudingute teket, mis võib vähendada suitsetamiskäitumist ravi ajal suitsetavatel patsientidel võrreldes platseeboga. Varenikliini toimet pikaajalise ravivaba jälgimisperioodi jooksul suitsetamistungile, ärajäämanähtudele ja suitsetamisega kaasneva naudingute tekkele ei hinnatud.

#### *Abstinentsi säilitamise uuring*

Kolmas uuring hindas täiendava 12-nädalase CHAMPIX-ravi kasu abstinentsi säilitamisele. Selles uuringus osalenud patsiendid (n=1927) said avatud sildiga CHAMPIX'it annuses 1 mg kaks korda ööpäevas 12 nädala jooksul. Patsiendid, kes olid 12. nädalaks suitsetamisest loobunud, randomiseeriti seejärel saama CHAMPIX'it (1 mg kaks korda ööpäevas) või platseebot täiendava 12 nädala jooksul uuringu 52-nädalasest kogukestusest.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli CO mõõtmise põhjal kinnitatud püsiv abstinentsi määr topeltpimedate ravi perioodi 13. nädalast kuni 24. nädalani. Põhiline teisene tulemusnäitaja oli püsiv abstinentsi määr (CA) 13. nädalast kuni 52. nädalani.

See uuring näitas täiendava 12-nädalase CHAMPIX-ravi (1 mg kaks korda ööpäevas) kasu suitsetamisest loobumise säilitamisel võrreldes platseeboga. Platseebost suurem püsiv abstinentsi määr püsis 52. nädalani. Ülevaade peamistest tulemustest on esitatud alljärgnevas tabelis:

#### **Püsivad abstinentsi määrad CHAMPIX'iga versus platseeboga ravitud uuringus osalejatel**

	CHAMPIX n=602	Platseebo n=604	Erinevus (95% CI)	Šansisuhe (95% CI)
CA* 13...24. nädal	70,6%	49,8%	20,8% (15,4%; 26,2%)	2,47 (1,95; 3,15)
CA* 13...52. nädal	44,0%	37,1%	6,9% (1,4%; 12,5%)	1,35 (1,07; 1,70)

\*CA: püsiv abstinentsi määr

Kliiniline kogemus CHAMPIX'i kasutamise kohta musta nahavärvusega inimestel on hetkel piiratud ja kliinilise efektiivsuse üle ei ole võimalik otsustada.

#### *Paindlik suitsetamisest loobumise päev nädalatel 1...5*

Varenikliini tõhusust ja ohutust on hinnatud suitsetajatel, kellel oli vabal valikul võimalik suitsetamisest loobuda vahemikus 1. kuni 5. ravinädalani. Antud 24-nädalases uuringus said patsiendid ravi 12 nädala vältel, millele järgnes 12-nädalane ravivaba jälgimisperiood. Nelja nädala vältel (nädalad 9...12) oli püsiv suitsetamisest loobumise määr (CQR) varenikliini- ja platseeborühmas vastavalt 53,9% ja 19,4% (erinevus=34,5%, 95% usaldusvahemik: 27,0...42,0%). Püsiv abstinentsi (CA) määr nädalatel 9...24 oli 35,2% varenikliinirühmas vs. 12,7% platseeborühmas (erinevus=22,5%, 95% usaldusvahemik: 15,8...29,1%). Patsiendid, kes ei soovi või ei suuda suitsetamisest loobuda 1. kuni 2. ravinädalal, võivad alustada ravi ja määrata endale ise suitsetamisest loobumise päeva viie ravinädala jooksul.

#### *CHAMPIX'iga korduvalt ravitud isikute uuring*

CHAMPIX'it hinnati topeltpimedas, platseebokontrollitud uuringus, kus osales 494 patsienti, kes olid varem proovinud CHAMPIX'i abil suitsetamisest loobuda, kuid kellel ei õnnestunud suitsetamisest loobuda või kes alustasid suitsetamist pärast ravi uuesti. Uuritavad, kellel eelmise ravi ajal esines kõrvaltoimeid, uuringusse ei kaasatud. Uuritavad randomiseeriti suhtes 1:1 saama CHAMPIX'it 1 mg kaks korda ööpäevas (N=249) või platseebot (N=245) 12 nädalat kestva ravi ajal, millele järgnes 40-nädalane ravijärgne periood. Uuringusse kaasatud patsiendid olid võtnud CHAMPIX'it varasemas suitsetamisest loobumise katses (ravi kogukestus vähemalt kaks nädalat) vähemalt kolm kuud enne uuringusse kaasamist ning nad olid suitsetanud vähemalt neli nädalat.

CHAMPIX'iga ravitud patsientidel oli 9...12 nädalal ning 9...52 nädalal süsinikoksiidi mõõtmise põhjal kinnitatud abstinents parem, võrreldes platseeboga ravitud patsientidega. Ülevaade peamistest tulemustest on esitatud alljärgnevas tabelis:

#### **Püsivad abstinentsi määrad CHAMPIX'iga versus platseeboga ravitud uuringus osalejatel**

	CHAMPIX n=249	Platseebo n=245	Šansisuhe (95% CI), p-väärtus
CA* 9...12. nädal	45,0%	11,8%	7,08 (4,34, 11,55), p<0,0001
CA* 9...52. nädal	20,1%	3,3%	9,00 (3,97, 20,41), p<0,0001

\*CA: püsiv abstinentsi määr

#### *Suitsetamisest järkjärgulise loobumise meetod*

CHAMPIX'i kasutamist hinnati 52-nädalases topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus, kus osales 1510 patsienti, kes ei suutnud või ei soovinud suitsetamisest loobuda nelja nädalaga, kuid olid nõus suitsetamist järk-järgult vähendama enne sellest loobumist 12 nädala jooksul. Uuringus osalejad randomiseeriti rühmadesse, kellele manustati 24 nädala jooksul kas CHAMPIX 1 mg kaks korda ööpäevas (n=760) või platseebot (n= 750) ja kellele tehti ravijärgset järelkontrolli 52. nädalani. Uuringus osalejad said juhise vähendada suitsetatud sigarettide arvu neljanda nädala lõpuks vähemalt 50% ja seejärel neljandast kaheksanda ravinädalani veel 50% võrra, eesmärgiga saavutada 12. nädala lõpuks täielik suitsetamisest loobumine. Pärast esimest 12-nädalast vähendamisfaasi jätkasid uuringus osalejad ravi veel 12 nädala jooksul. CHAMPIX'iga ravitud uuringus osalejatel oli püsiv abstinentsi määr oluliselt suurem kui platseebo kasutamisel; peamised tulemused on esitatud järgmises tabelis:

**Püsivad abstinentsi määrad CHAMPIX'iga versus platseeboga ravitud uuringus osalejatel**

	CHAMPIX n=760	Platseebo n=750	Šansisuhe (95% usaldusvahemik), p-väärtus
CA* 15...24. nädal	32,1%	6,9%	8,74 (6,09, 12,53), p<0,0001
CA* 21...52. nädal	27,0%	9,9%	4,02 (2,94, 5,50), p<0,0001

\*CA: püsiv abstinentsi määr

CHAMPIX'i ohutusprofiil selles uuringus oli kooskõlas profiiliga turuletulekueelsetes uuringutes.

*Kardiovaskulaarse haigusega isikud*

CHAMPIX'it hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus stabiilse, enam kui 2 kuud tagasi diagnoositud kardiovaskulaarse haigusega isikutel (välja arvatud hüpertensioon või lisaks hüpertensioonile). Uuritavad randomiseeriti rühmadesse, kes said CHAMPIX'it 1 mg kaks korda ööpäevas (n=353) või platseebot (n=350) 12 nädala jooksul ja pärast ravi jälgiti neid 40 nädalat. 4 nädala CQR oli varenikliini ja platseebo puhul vastavalt 47,3% ja 14,3% ning 9. kuni 52. nädala CA oli 19,8% (varenikliin) vs. 7,4% (platseebo).

Surmasid ja tõsiseid kardiovaskulaarseid sündmusi hindas pimendatud komitee. Ravi ajal (või 30 päeva jooksul pärast ravi) esines mõlemas ravirühmas  $\geq 1\%$  sagedusega järgmisi hinnatud sündmusi: mittefataalne müokardiinfarkt (1,1% vs. 0,3% vastavalt CHAMPIX ja platseebo) ja stenokardia tõttu hospitaliseerimine (0,6% vs. 1,1%). Kuni 52-nädalase ravita jälgimisperioodi ajal esines hinnatud sündmuste seas koronaarse revaskularisatsiooni vajadus (2,0% vs. 0,6%), stenokardia tõttu hospitaliseerimine (1,7% vs. 1,1%) ja uus perifeersetes veresoonte haiguse (PVD) diagnoos või hospitaliseerimine PVD protseduuri jaoks (1,4% vs. 0,6%). Mõned patsientidest, kes hospitaliseeriti mittefataalse MI või stenokardia tõttu, vajasis koronaarset revaskulariseerimist. Kardiovaskulaarset surma esines 52-nädalase uuringu jooksul 0,3%-l CHAMPIX'i ravirühma patsientidest ja 0,6%-l platseeborühma patsientidest.

CHAMPIX'i kardiovaskulaarse ohutuse süstemaatiliseks hindamiseks viidi läbi 15 kliinilisest uuringust koosnev metaanalüüs, mis hõlmas 7002 patsienti (4190 said CHAMPIX'it, 2812 platseebot), kelle ravi kestis  $\geq 12$  nädalat. Metaanalüüsi kaasati eespool kirjeldatud uuring, mis viidi läbi stabiilse kardiovaskulaarse haigusega patsientidel.

Peamine kardiovaskulaarse ohutuse analüüs hõlmas liitlulemusnäitajana tõsiste kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete (MACE) esinemist ja ajastus, milleks olid: kardiovaskulaarne surm, mittefataalne müokardiinfarkt ja mittefataalne insult. Neid tulemusnäitajaga seotud kõrvaltoimeid hindas sõltumatu pimendatud komitee. Üldiselt esines ravi ajal metaanalüüsi hõlmatud uuringutes vähesel arvil tõsiseid kardiovaskulaarseid kõrvaltoimeid (MACE) [CHAMPIX 7 (0,17%), platseebo 2 (0,07%)]. Lisaks esines vähesel arvil tõsiseid kardiovaskulaarseid kõrvaltoimeid (MACE) kuni 30 päeva pärast ravi [CHAMPIX 13 (0,31%), platseebo 6 (0,21%)].

Metaanalüüs näitas, et CHAMPIX'i kasutamisel oli patsientidel tõsiste kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete (MACE) riskitiheduste (HR) suhe ravi perioodil 2,83 (95% usaldusvahemik 0,76...10,55, p=0,12) ja 1,95 (95% usaldusvahemik 0,79...4,82, p=0,15) kuni 30 päeva pärast ravi. See on ekvivalentne hinnangulise suurenemisega 6,5 MACE juhtu ja 6,3 MACE juhtu 100 patsiendiaasta kohta vastavalt ekspositsioonile. Tõsiste kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete (MACE) riskitiheduste suhe oli suurem nendel patsientidel, kellel lisaks suitsetamisele esinesid kardiovaskulaarsed riskifaktorid võrreldes nende suitsetavate patsientidega, kellel puudusid kardiovaskulaarsed riskifaktorid. Metaanalüüsis olid CHAMPIX'i rühmas ja platseeborühmas sarnased esinemissagedused üldsuremuses [CHAMPIX 6 (0,14%); platseebo 7 (0,25%)] ja kardiovaskulaarses suremuses [CHAMPIX 2 (0,05%); platseebo 2 (0,07%)].

*Kardiovaskulaarse ohutuse hindamise uuring isikutel, kellel on või ei ole anamneesis psühhiaatrilisi häireid*

CHAMPIX'i kardiovaskulaarsed (KV) ohutust isikutel, kellel on või ei ole anamneesis psühhiaatriline häire hinnati uuringus (põhiuuring; vt lõik 5.1 „*Neuropsühhiaatriline ohutus*”) kui ka selle ravivabas jätku-uuringus nimetusega „Kardiovaskulaarse ohutuse hindamise uuring”, kuhu kaasati 4595 osalejat 6293-st põhiuuringu läbinust (N = 8058), keda jälgiti 52. nädalani. Kõigist põhiuuringus ravitud uuringus osalejaist 1749-l (21,7%) oli keskmine KV kõrvaltoimete tekkerisk ning 644-l (8,0%) oli kõrge KV kõrvaltoimete tekkerisk. Raskusastme määramisel lähtuti Framinghami skoorist.

KV esmane tulemusnäitaja oli aeg tõsiste kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete (*major adverse cardiovascular events*, MACE) tekkeni, määratletud ravieelse kardiovaskulaarse surma, mittefataalse müokardiinfarkti või mittefataalse insuldiga. Surmajuhumeid ja kardiovaskulaarseid kõrvaltoimeid hindas sõltumatu pimendatud komitee.

Järgmises tabelis on toodud kõigis ravirühmades ravi ajal tekkinud MACE esinemissagedused ja *riskitiheduste suhe* vs. platseebo; ravi ja sellele järgnenud 30 päeva ning uuringu lõpuni kestnud jälgimise andmed.

	<b>CHAMPIX N = 2016</b>	<b>Bupropioon N = 2006</b>	<b>NRT N = 2022</b>	<b>Platseebo N = 2014</b>
<b><i>Ravi ajal</i></b>				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
<i>Riskitiheduste suhe (95% CI) vs. platseebo</i>	0,29 (0,05; 1,68)	0,50 (0,10; 2,50)	0,29 (0,05; 1,70)	
<b><i>Ravi ajal ja sellele järgnenud 30 päeva jooksul</i></b>				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
<i>Riskitiheduste suhe (95% CI) vs. platseebo</i>	0,29 (0,05; 1,70)	0,51 (0,10; 2,51)	0,50 (0,10; 2,48)	
<b><i>Uuringu lõpuni</i></b>				
MACE, n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
<i>Riskitiheduste suhe (95% CI) vs. platseebo</i>	0,39 (0,12; 1,27)	1,09 (0,42; 2,83)	0,75 (0,26; 2,13)	

Platseeboga võrreldes ei seostatud CHAMPIX'i, bupropiooni ja NAR-i kasutamist KV kõrvaltoimete tekkeriski suurenemisega suitsetajatel, keda raviti kuni 12 nädalat ning jälgiti kuni 1 aasta jooksul, ehkki kõrvaltoimete suhteliselt madala üldarvu tõttu ei saa seost täielikult välistada.

*Kerge kuni mõõduka kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) isikud*

Randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud kliinilises ravimiuuringus näidati CHAMPIX'i (1 mg kaks korda ööpäevas) tõhusust ja ohutust suitsetamisest loobumisel kerge kuni mõõduka KOK-ga patsientidel. Selles 52-nädalases uuringus said patsiendid ravi 12 nädala jooksul, millele järgnes 40-nädalane ravivaba periood. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli CO mõõtmise põhjal kinnitatud 4-nädalane püsiv loobumise määr (4W CQR) 9...12. nädalani ja põhiline teisene tulemusnäitaja oli püsiv abstinentsi määr (CA) 9...52. nädalani. Varenikliini ohutusprofiil, kaasaarvatud kopsude ohutus, oli võrreldav sellega, mis oli raporteeritud teiste kliiniliste uuringute üldpopulatsioonis.

Alljärgnevas tabelis on näidatud 4W CQR (nädalad 9 kuni 12) ja CA määr (nädalad 9 kuni 52) tulemused:

	<b>4W CQR</b>	<b>CA 9...52 nädal</b>
CHAMPIX, (n=248)	42,3%	18,5%
Platseebo, (n=251)	8,8%	5,6%
Sansisuhe (CHAMPIX vs. platseebo)	8,40 p < 0,0001	4,04 p < 0,0001

*Uuringud isikutel, kellel varem on esinenud raske depressioon*

Varenikliini efektiivsust hinnati randomiseeritud platseebokontrollitud uuringus 525 osalejale, kellel oli anamneesis raske depressioon viimase 2 aasta jooksul või kes said stabiilset ravi. Suitsetamisest loobumise määrad selles populatsioonis olid sarnased üldpopulatsiooniga. Varenikliiniga ravitud uuringus osalejatel oli püsiva abstinentsi määr 9...12. nädalal 35,9% võrreldes platseeborühmaga 15,6% (OR 3,35 (95% CI 2,16-5,21)) ja 9...52. nädalal oli vastavalt 20,3% ja 10,4% (OR 2,36 (95% CI 1,40-3,98)). Kõige sagedasemad kõrvaltoimed ( $\geq 10\%$ ) varenikliini kasutanud patsientidel olid iiveldus (27,0% vs 10,4% platseeborühmas), peavalu (16,8% vs 11,2%), ebanormaalsed unenäod (11,3% vs 8,2%), unetus (10,9% vs 4,8%) ja ärrituvus (10,9% vs 8,2%). Uuringu käigus psühhiaatrilistel skaaladel ei ilmnenu erinevusi varenikliinirühma ja platseeborühma vahel ning kummaski ravirühmas ei esinenud depressiooni ega teiste psühhiaatriliste sümptomite üldist halvenemist.

*Uuring stabiilse skisofreenia või skisoafektiivse häirega isikutel*

Varenikliini ohutust ja talutavust hinnati topeltpimedas uuringus antipsühhootilist ravi saanud 128 stabiilse skisofreenia või skisoafektiivse häirega suitsetajal, kes randomiseeriti suhtes 2:1 saama kas varenikliini (1 mg kaks korda ööpäevas) või platseebot 12 nädala jooksul koos 12-nädalase perioodiga, mil ravimit ei manustatud.

Varenikliini saanud isikutel oli kõige sagedasemad kõrvaltoimed iiveldus (23,8% vs. 14% platseeborühmas), peavalu (10,7% vs. 18,6% platseeborühmas) ja oksendamine (10,7% vs. 9,3% platseeborühmas). Neuropsühhiaatrilistest kõrvaltoimetest esines ainult insomniat mõlemas ravigrupis  $\geq 5\%$  isikutest ning seda esines enam varenikliini rühmas võrreldes platseeborühmaga (9,5% vs. 4,7%).

Üldiselt ei täheldatud psühhiaatriliste skaalade alusel skisofreenia süvenemist kummaski ravirühmas ning ekstrapüramidaalnähtude osas ei esinenud üldisi muutusi.

Võrreldes platseeborühmaga teatas suurem hulk varenikliinirühma kuulunud uuritavatest enne uuringusse kaasamist (eluanamnees) ja pärast aktiivse raviperioodi lõppu (33. kuni 85. päeval pärast ravi viimast annust) suitsiidimõtteid või -käitumist. Raviperioodi ajal oli suitsiidiga seotud nähtude esinemissagedus varenikliini saanud uuringus osalejatel ühesugune platseebo ravigrupiga (vastavalt 11% vs. 9,3%). Uuringus osalejate protsent, kellel esines aktiivse ravifaasi ajal suitsiidiga seotud juhtumeid, jäi varenikliinirühmas muutumatuks ka ravijärgses faasis; platseeborühmas oli see protsent ravijärgses faasis madalam. Kuigi täideviidud suitsiidijuhtumeid ei esinenud, oli varenikliinirühmas ühel uuritaval üks suitsiidikatse, kelle eluanamneesis esines mitmeid sarnaseid katseid. Sellest ühest suitsetamisest loobumise uuringust pärinevad piiratud andmed ei ole piisavad, et teha kindlaid järeldusi ohutuse kohta stabiilse skisofreenia või skisoafektiivse häirega patsientidel.

*Neuropsühhiaatrilise ohutuse uuring isikutel, kellel on või ei ole anamneesis psühhiaatrilisi häireid*

Varenikliini hinnati randomiseeritud topeltpimedas aktiivse ja platseebokontrolliga uuringus, kuhu kaasati nii psühhiaatriliste häirete anamneesiga osalejad (psühhiaatriline kohort, N = 4074) kui ilma psühhiaatriliste häirete anamneesita osalejad (mittepsühhiaatriline kohort, N = 3984). Osalejad vanusevahemikus 18...75 aastat, kes suitsetasid 10 või rohkem sigaretti päevas, randomiseeriti suhtes 1:1:1:1 saama 12-nädalasel raviperioodil varenikliini annuses 1 mg kaks korda ööpäevas, toimeainet prolongeeritult vabastavat bupropiooni annuses 150 mg kaks korda ööpäevas, nikotiini asendusraviplaastrit (NAR) algannuses 21 mg/ööpäevas annust järkjärguliselt vähendades või platseebot. Ravile järgnes 12-nädalane järelkontrolli periood.

Esmane ohutusalaane tulemusnäitaja oli kombineeritud järgmistest neuropsühhiaatrilistest (NPS) kõrvaltoimetest: rasked ärevushood, depressioon, ebanormaalne tunne või vaenulikkus ja/või mõõdukalt või raskekujuliselt väljendunud agitatsioon, agressioon, väärkujutlused, hallutsinatsioonid, mõrvamõtted, mania, paanika, paranoia, psühhoos, suitsiidimõtted, suitsidaalne käitumine, või täideviidud suitsiidid.

Alljärgnevas tabelis on toodud kombineeritud esmase tulemusnäitaja NPS kõrvaltoime määrad ravirühmade lõikes ning riskierinevused (RD) (95% CI) võrreldes platseeboga **mittepsühhiaatrilises kohordis**.

Lisaks on tabelis toodud raskekujulise kombineeritud NPS kõrvaltoime (AE) tulemusnäitaja osahulk.

	<b>Mittepsühhiaatriline kohort</b>			
	<b>N = 3984</b>			
	<b>Varenikliin</b>	<b>Bupropioon</b>	<b>NAR</b>	<b>Platseebo</b>
<b>Ravitud patsientide arv</b>	990	989	1006	999
<b>Kombineeritud NPS AE esmane tulemusnäitaja, n (%)</b>	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
<b>RD (95% CI) vs. platseebo</b>	-1,28 (-2,40; -0,15)	-0,08 (-1,37; 1,21)	-0,21 (-1,54; 1,12)	
<b>Raskekujuline kombineeritud NPS AE tulemusnäitaja, n (%)</b>	1 (0,1)	4 (0,4)	3 (0,3)	5 (0,5)

AE – kõrvaltoime; NAR – nikotiini asendusraviplaaster

Kombineeritud tulemusnäitaja kõrvaltoimete esinemissagedus oli madal kõigi ravirühmade lõikes ning platseeboga võrreldes igas ravirühmas sarnane või väiksem. Varenikliini, bupropiooni ja NAR-i võrdlemisel platseeboga mittepsühhiaatrilises kohordis ei esinenud oluliselt suuremat tekkeriski NPS kõrvaltoimete suhtes, mis oli esmase kombineeritud tulemusnäitaja osa (95% CI-d olid väiksemad või hõlmasid nullväärtust).

Suitsiidimõtete ja/või suitsidaalse käitumisega (lähtudes Columbia suitsiidi raskusastme hindamisskaalast – C-SSRS) osalejate osakaal ravi ajal ja ravivabal järelkontrolli perioodil oli varenikliini ja platseebo rühmades sarnane (vt alljärgnev tabel).

	<b>Mittepsühhiaatriline kohort</b> <b>N = 3984</b>			
	<b>Varenikliin</b>  <b>N = 990</b> <b>n (%)</b>	<b>Bupropioon</b>  <b>N = 989</b> <b>n (%)</b>	<b>NAR</b>  <b>N = 1006</b> <b>n (%)</b>	<b>Platseebo</b>  <b>N = 999</b> <b>n (%)</b>
<b>Ravi ajal</b>				
Hinnatute arv	988	983	996	995
Suitsidaalne käitumine ja/või suitsiidimõtted	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Suitsidaalne käitumine	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Suitsiidimõtted	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
<b>Järelkontrolli ajal</b>				
Hinnatute arv	807	816	800	805
Suitsidaalne käitumine ja/või suitsiidimõtted	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Suitsidaalne käitumine	0	1 (0,1)	0	0
Suitsiidimõtted	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

NAR – nikotiini asendusraviplaaster

Ravi ajal sooritati üks suitsiid; osalejat raviti platseeboga mittepsühhiaatrilises kohordis.

Alljärgnevas tabelis on toodud NPS kõrvaltoimete määrad esmase kombineeritud tulemusnäitaja osana ravirühmade lõikes ning RD (95% CI) võrreldes platseeboga **psühhiaatrilises kohordis**.

Lisaks on tabelis toodud raskekujulise kombineeritud NPS kõrvaltoime (AE) tulemusnäitaja osahulk.

	<b>Psühhiaatriline kohort</b>			
	<b>N = 4074</b>			
	<b>Varenikliin</b>	<b>Bupropioon</b>	<b>NAR</b>	<b>Platseebo</b>
<b>Ravitud patsientide arv</b>	1026	1017	1016	1015
<b>Kombineeritud NPS AE esmane tulemusnäitaja, n (%)</b>	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
<b>RD (95% CI) vs. platseebo</b>	1,59 (-0,42, 3,59)	1,78 (-0,24, 3,81)	0,37 (-1,53, 2,26)	
<b>NPS AE esmase tulemusnäitaja komponendid, n (%)</b>				
Ärevus <sup>a</sup>	5 (0,5)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Depressioon <sup>a</sup>	6 (0,6)	4 (0,4)	7 (0,7)	6 (0,6)
Ebanormaalne tunne <sup>a</sup>	0	1 (0,1)	0	0
Vaenulikkus <sup>a</sup>	0	0	0	0
Agitatsioon <sup>b</sup>	25 (2,4)	29 (2,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
Agressioon <sup>b</sup>	14 (1,4)	9 (0,9)	7 (0,7)	8 (0,8)
Väärkujutlused <sup>b</sup>	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Hallutsinatsioonid <sup>b</sup>	5 (0,5)	4 (0,4)	2 (0,2)	2 (0,2)
Mõrvamõtted <sup>b</sup>	0	0	0	0
Mania <sup>b</sup>	7 (0,7)	9 (0,9)	3 (0,3)	6 (0,6)
Paanika <sup>b</sup>	7 (0,7)	16 (1,6)	13 (1,3)	7 (0,7)
Paranoia <sup>b</sup>	1 (0,1)	0	0	2 (0,2)
Psühhoos <sup>b</sup>	4 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,3)	1 (0,1)
Suitsidaalne käitumine <sup>b</sup>	1 (0,1)	1 (0,1)	0	1 (0,1)
Suitsiidimõtted <sup>b</sup>	5 (0,5)	2 (0,2)	3 (0,3)	2 (0,2)
Täideviidud suitsiid <sup>b</sup>	0	0	0	0
<b>Raskekujuline kombineeritud NPS AE tulemusnäitaja, n (%)</b>	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

AE – kõrvaltoime; <sup>a</sup>raskusaste – raske AE; <sup>b</sup>raskusaste – mõõdukas ja raske AE; NAR – nikotiini asendusraviplaaster

Psühhiaatrilises kohordis osalenud patsientidel esines igas ravirühmas rohkem kõrvaltoimeid kui mittepsühhiaatrilise kohordi patsientidel. Kombineeritud tulemusnäitaja kõrvaltoimete esinemissagedus oli platseeboga võrreldes igas ravirühmas suurem. Kuigi varenikliini, bupropiooni ja NAR-i võrdlemisel platseeboga psühhiaatrilises kohordis ei seostatud nimetatud ravimeid kombineeritud esmase tulemusnäitaja NPS kõrvaltoimete oluliselt suurenenud tekkeriskiga (95% CI-d hõlmasid nullväärtust).

Psühhiaatrilises kohordis oli suitsiidimõtete ja/või suitsidaalse käitumisega (lähtudes Columbia suitsiidi raskusastme hindamiskaalast – C-SSRS) osalejate osakaal ravi ajal ja ravivabal järelkontrolli perioodil varenikliini ja platseebo rühmades sarnane (vt alljärgnev tabel).

	<b>Psühhiaatriline kohort</b> N = 4074			
	<b>Varenikliin</b> N = 1026 n (%)	<b>Bupropioon</b> N = 1017 n (%)	<b>NAR</b> N = 1016 n (%)	<b>Platseebo</b> N = 1015 n (%)
<b>Ravi ajal</b>				
Hinnatute arv	1017	1012	1006	1006
Suitsidaalne käitumine ja/või suitsiidimõtted	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Suitsidaalne käitumine	0	1 (0,1)	0	2 (0,2)
Suitsiidimõtted	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
<b>Järelkontrolli ajal</b>				
Hinnatute arv	833	836	824	791
Suitsidaalne käitumine ja/või suitsiidimõtted	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)
Suitsidaalne käitumine	1 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Suitsiidimõtted	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)

NAR – nikotiini asendusraviplaaster

Psühhiaatrilises kohordis ei teatud ühestki täideviidud suitsiidist.

Kõige sagedamini esines selles uuringus varenikliiniga ravitud osalejatel kõrvaltoimeid, mis sarnanesid turuletulekueelsetes uuringutes täheldatutega.

Mõlemas kohordis olid varenikliinravi saanud osalejate loobumise määrad ajavahemikus 9...12. nädal ja 9...24. nädal CO mõõtmise põhjal kinnitatud statistiliselt paremad kui bupropiooni, nikotiiniplaastri või platseeboga ravitud osalejatel (vt allolev tabel).

Peamised efektiivsuse tulemused on kokku võetud järgnevas tabelis.

	<b>Mittepsühhiaatriline kohort</b>	<b>Psühhiaatriline kohort</b>
<b>CA 9...12 n/N (%)</b>		
Varenikliin	382/1005 (38,0%)	301/1032 (29,2%)
Bupropioon	261/1001 (26,1%)	199/1033 (19,3%)
NAR	267/1013 (26,4%)	209/1025 (20,4%)
Platseebo	138/1009 (13,7%)	117/1026 (11,4%)
<b>Ravivõrdlused: šansisuhe (95% CI), p-väärtus</b>		
Varenikliin vs. platseebo	4,00 (3,20; 5,00), p < 0,0001	3,24 (2,56; 4,11), p < 0,0001
Bupropioon vs. platseebo	2,26 (1,80; 2,85), p < 0,0001	1,87 (1,46; 2,39), p < 0,0001
NAR vs. platseebo	2,30 (1,83; 2,90), p < 0,0001	2,00 (1,56; 2,55), p < 0,0001
Varenikliin vs. bupropioon	1,77 (1,46; 2,14), p < 0,0001	1,74 (1,41; 2,14), p < 0,0001
Varenikliin vs. NAR	1,74 (1,43; 2,10), p < 0,0001	1,62 (1,32; 1,99), p < 0,0001
<b>CA 9...24 n/N (%)</b>		
Varenikliin	256/1005 (25,5%)	189/1032 (18,3%)
Bupropioon	188/1001 (18,8%)	142/1033 (13,7%)
NAR	187/1013 (18,5%)	133/1025 (13,0%)
Platseebo	106/1009 (10,5%)	85/1026 (8,3%)

	Mittepsühhiaatriline kohort	Psühhiaatriline kohort
<b>Ravivõrdlused: šansisuhe (95% CI), p-väärtus</b>		
Varenikliin vs. platseebo	2,99 (2,33; 3,83), p < 0,0001	2,50 (1,90; 3,29), p < 0,0001
Bupropioon vs. platseebo	2,00 (1,54; 2,59), p < 0,0001	1,77 (1,33; 2,36), p < 0,0001
NAR vs. platseebo	1,96 (1,51; 2,54), p < 0,0001	1,65 (1,24; 2,20), p = 0,0007
Varenikliin vs. bupropioon	1,49 (1,20; 1,85), p = 0,0003	1,41 (1,11; 1,79), p = 0,0047
Varenikliin vs. NAR	1,52 (1,23; 1,89), p = 0,0001	1,51 (1,19; 1,93), p = 0,0008

CA – püsiv loobumise määr; CI – usaldusvahemik; NAR – nikotiini asendusraviplaaster

#### Neuropsühhiaatrilise ohutuse metaanalüüsid ja vaatusuuringud

Kliiniliste uuringute andmete analüüs ei näidanud raskete neuropsühhiaatriliste juhtumite riski suurenemist varenikliini kasutamisel võrreldes platseeboga. Lisaks sellele ei toetanud sõltumatud vaatusuuringud raskete neuropsühhiaatriliste juhtumite riski suurenemist varenikliiniga ravitud patsientidel võrreldes patsientidega, kellele kirjutati välja nikotiinasendusravi (NAR) või bupropiooni.

#### Ravi katkestamine

Kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamise sagedus oli varenikliini puhul 11,4% ja platseebo puhul 9,7%. Varenikliiniga ravitud patsientidel olid sagedasemate kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamise määrad järgmised: iiveldus (2,7% vs. 0,6% platseebo puhul), peavalu (0,6% vs. 1,0% platseebo puhul), unetus (1,3% vs. 1,2% platseebo puhul) ja ebatavalised unenäod (0,2% vs. 0,2% platseebo puhul).

#### Kliiniliste uuringute analüüsid

Metaanalüüs hõlmas 5 randomiseeritud topeltpimedat platseebokontrollitud uuringut, kus osales 1907 patsienti (1130 said varenikliini, 777 platseebot), ning selles hinnati suitsiidimõtete ja suitsidaalse käitumise esinemist lähtudes Columbia suitsiidi raskusastme hindamisskaalast (*Columbia-Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS*). See metaanalüüs hõlmas ühte uuringut (n = 127), kus osalesid skisofreenia anamneesiga või skisoafektiivse häirega patsiendid, ja teist uuringut (n = 525), kus osalesid depressiooni anamneesiga patsiendid. Tulemused ei näidanud suitsiidimõtete ja/või suitsidaalse käitumise esinemissageduse suurenemist varenikliiniga ravitud patsientidel võrreldes platseeboga ravitud patsientidega, nagu on näidatud allpool esitatud tabelis. 55 patsiendil, kellel esines suitsiidimõtteid või suitsidaalset käitumist, oli 48 (24 said varenikliini, 24 platseebot) kes olid pärit kahest uuringust, kus osalesid skisofreenia anamneesiga/skisoafektiivse häirega või depressiooni anamneesiga patsiendid. Ülejäänud kolmes uuringus teatati sellistest juhtumitest üksikutele patsientidel (4 said varenikliini, 3 platseebot).

#### C-SSRS-ga teatatud suitsiidimõtete ja/või suitsidaalse käitumisega patsientide arvu ning riski suhe viie varenikliini platseeboga võrdleva kliinilise uuringu metaanalüüsi põhjal:

	Varenikliin (n = 1130)	Platseebo (n = 777)
Suitsiidimõtete ja/või suitsidaalse käitumisega patsiendid [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Ekspositsiooni patsientiaastad	325	217
Riski suhe # (RR; 95% CI)	0,79 (0,46, 1,36)	

\* Nende hulgas teatati suitsidaalsest käitumisest ühel patsiendil igas ravirühmas

\*\* Patsiendid, kellel esinesid sündmused 30 päeva jooksul pärast ravi; osakaal (%) ei ole uuringus kaalutud

# Esinemissageduse RR 100 patsientiaasta kohta

Varenikliini neuropsühhiaatrilise ohutuse hindamiseks viidi läbi 18 topeltpimedat randomiseeritud platseebokontrollitud kliinilise uuringu metaanalüüs. Need uuringud hõlmasid 5 ülalkirjeldatud uuringut, kus kasutati C-SSRS-i ja milles osales kokku 8521 patsienti (5072 said varenikliini, 3449 platseebot), kellest mõnedel esinesid psühhiaatrilised seisundid. Tulemused näitasid kombineeritud neuropsühhiaatriliste kõrvaltoimete, välja arvatud unehäirete, sarnast esinemissagedust

varenikliiniga ravitud patsientidel võrreldes platseeboga ravitud patsientidega, kusjuures riski suhe (RR) oli 1,01 (95% CI: 0,89–1,15). Nende 18 uuringu koondandmed näitasid, et psühhiaatriliste sündmuste üksikute kategooriate esinemissagedus oli varenikliiniga ravitud patsientidel võrreldes platseeboga ravitud patsientidega sarnane. Allpool esitatud tabel kirjeldab kõige sagedamini ( $\geq 1\%$ ) registreeritud kõrvaltoimete kategooriaid, mis on seotud psühhiaatrilise ohutusega, kuid ei hõlma uneprobleeme ja -häireid.

### 18 kliinilise uuringu koondandmete alusel ilmnenuid psühhiaatrilised kõrvaltoimed, mis esinesid $\geq 1\%$ patsientidest

	Varenikliin (n = 5072)	Platsebo (n = 3449)
Ärevushäired ja -nähud	253 (5,0)	206 (6,0)
Meeleolu langus ja häired	179 (3,5)	108 (3,1)
Meeleolu muutused ja häired, NEC*	116 (2,3)	53 (1,5)

\*NEC = Not Elsewhere Classified (mujal klassifitseerimata)

Numbrid (osakaalud) vastavad sündmusest teatanud patsientide arvule

### Vaatlusuuringud

Neljas vaatlusuuringus, millest igasse kaasati kohandatud analüüsis 10 000 kuni 30 000 varenikliini kasutajat, võrreldi varenikliiniga ravitud patsiente uuritavatega, kellele kirjutati välja NAR-i või bupropiooni raskete neuropsühhiaatriliste juhtude riski, sh neuropsühhiaatrilised hospitaliseerimised ning letaalsed ja mitteletaalsed enesevigastused. Kõik uuringud olid retrospektiivsed kohortuuringud ning neis osalesid psühhiaatrilise anamneesiga ja anamneesita patsiendid. Kõigis uuringutes kasutati statistilisi meetodeid, et kontrollida segavaid faktoreid, sh varenikliini eelistatud väljakirjutamine tervematele patsientidele, kuid sellest hoolimata on võimalus segavate faktorite esinemiseks.

Kahes uuringus ei leitud neuropsühhiaatriliste hospitaliseerimiste riski erinevusi varenikliini kasutajatel võrreldes nikotiiniplaastriga kasutajatega (riskitiheduste suhe [HR] 1,14; 95% usaldusvahemik [CI]: 0,56–2,34 esimeses uuringus ja 0,76; 95% CI: 0,40–1,46 teises uuringus). Erinevuste leidmise võimsus oli neis kahes uuringus piiratud. Kolmandas uuringus ei leitud erinevusi erakorralise meditsiinosakonna külastuse või statsionaarse vastuvõtu ajal diagnoositud psühhiaatriliste kõrvaltoimete esinemise riskides varenikliini kasutajatel võrreldes bupropiooni kasutajatega (HR 0,85; 95% CI: 0,55–1,30). Turuletulekujärgsete teadete alusel võib bupropioon olla seotud neuropsühhiaatriliste kõrvaltoimete ja enesevigastustega.

Neljas uuring ei tõendanud letaalsete ja mitteletaalsete enesevigastuste suuremat riski (HR 0,88; 95% CI: 0,52–1,49) patsientidel, kellele määrati varenikliini, võrreldes patsientidega, kellele kirjutati välja NAR-i. Esimese kolme kuu jooksul pärast ravi alustamist esines patsientidel tuvastatud suitsiide harva (kaks juhtumit 31 260 varenikliini kasutaja hulgas ja kuus juhtumit 81 545 NAR-i kasutaja hulgas).

### Raseduse kohortuuring

Populatsioonipõhises kohortuuringus hinnati CHAMPIX'iga *in utero* kokkupuutes olnud imikuid (N = 335), kelle emad raseduse ajal suitsetasid (N = 78 412) ning neid imikuid, kelle emad raseduse ajal ei suitsetanud (N = 806 438). Selles uuringus esines CHAMPIX'iga *in utero* kokkupuutes olnud imikutel, võrreldes nende imikutega kelle emad raseduse ajal suitsetasid, vähem kaasasündinud väärarenguid (3,6% vs. 4,3%), surnultsüüde (0,3% vs. 0,5%), enneaegset sünnitust (7,5% vs. 7,9%), üsasisesest kasvupeetust (12,5% vs. 17,1%) ja lootevee enneaegset puhkemist (3,6% vs. 5,4%).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Varenikliini maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub tüüpiliselt 3...4 tundi pärast suukaudset manustamist. Suukaudsete korduvannuste manustamisel tervetele vabatahtlikele saavutati püsikontsentratsiooni seisund 4 päeva jooksul. Pärast suukaudset manustamist on imendumine

peaaegu täielik ning süsteemne saadavus suur. Varenikliini suukaudset biosaadavust ei mõjuta toit ega manustamise kellaeg.

### Jaotumine

Varenikliin jaotub kudedesse, sealhulgas ajju. Keskmise püsikontsentratsiooni seisundi jaotusruumala on 415 liitrit (%CV = 50). Varenikliini seonduvus plasmavalkudega on vähene ( $\leq 20\%$ ) ning see ei sõltu vanusest ega neerufunktsioonist. Närilistel läbib varenikliin platsentat ja eritub piima.

### Biotransformatsioon

Varenikliin metaboliseerub vähesel määral, 92% ravimist eritub muutumatul kujul uriiniga ja alla 10% metaboliitidena. Vähetähtsad metaboliidid uriinis on varenikliin-N-karbomoöülglükuroniid ja hüdroksüvarenikliin. Varenikliin moodustab 91% ringlevast ravimiga seotud materjalist. Vähetähtsad ringlevad metaboliidid on varenikliin-N-karbomoöülglükuroniid ja N-glükosüülvarenikliin.

*In vitro* uuringud näitavad, et varenikliin ei inhibeeri tsütokroom P450 ensüüme ( $IC_{50} > 6400$  ng/ml). Inhibeerimise suhtes uuritud P450 ensüümid olid järgmised: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4/5. Ka inimese hepatotsüütides *in vitro* ei indutseerinud varenikliin tsütokroom P450 ensüümide 1A2 ja 3A4 aktiivsust. Seetõttu ei muuda varenikliin tõenäoliselt põhiliselt tsütokroom P450 ensüümide poolt metaboliseeritavate ühendite farmakokineetikat.

### Eritumine

Varenikliini eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 24 tundi. Varenikliini renaalne eliminatsioon toimub peamiselt glomerulaarfiltratsiooni ja aktiivse tubulaarsekretsiooni teel orgaanilise katioon-transportüsteemi OCT2 kaudu (vt lõik 4.5).

### Lineaarsus/mittelineaarsus

Ühekordsete (0,1...3 mg) või korduvate (1...3 mg ööpäevas) annuste manustamisel on varenikliini kineetika lineaarne.

### Farmakokineetika patsientide erigruppides

Puuduvad varenikliini farmakokineetika kliiniliselt olulised erinevused vanuse, rassi, soo, suitsetamisharjumuste või ravimite samaaegse kasutamisega seoses, mida näitasid spetsiifilised farmakokineetika uuringud ja populatsiooni farmakokineetika analüüsid.

### *Maksakahjustus*

Märkimisväärse maksametabolismi puudumise tõttu ei tohiks maksakahjustusega patsientidel varenikliini farmakokineetika muutuda (vt lõik 4.2).

### *Neerukahjustus*

Kerge neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens  $> 50$  ml/min ja  $\leq 80$  ml/min) ei muutunud varenikliini farmakokineetika. Mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens  $\geq 30$  ml/min ja  $\leq 50$  ml/min) suurenes varenikliini ekspositsioon 1,5 korda võrreldes normaalse neerufunktsiooniga (kreatiniini kliirens  $> 80$  ml/min) patsientidega. Raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens  $< 30$  ml/min) suurenes varenikliini ekspositsioon 2,1 korda. Lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel oli varenikliin efektiivselt eemaldatav hemodialüüsi teel (vt lõik 4.2).

### *Eakad*

Normaalse neerufunktsiooniga eakatel patsientidel (vanuses 65...75 aastat) on varenikliini farmakokineetika sarnane nooremate täiskasvanutega (vt lõik 4.2). Halvenenud neerufunktsiooniga eakad patsiendid vt lõik 4.2.

### Lapsed

Varenikliini ühekordse ja mitmekordse annuse farmakokineetikat on uuritud 12...17-aastastel pediaatrilistel patsientidel, kes jäid proportsionaalse annusega ligikaudu 0,5 mg ja 2 mg ööpäevase annuse uuritud vahemikku. Püsikontsentratsiooni süsteemse toime AUC järgi (0...24) oli üle 55 kg kehakaaluga noorukitel võrreldav samade annustega täiskasvanute populatsioonis. Kui manustati 0,5 mg kaks korda ööpäevas, oli keskmine püsikontsentratsioon varenikliini süsteemse toime korral alla 55 kg kehakaaluga noorukitel suurem (ligikaudu 40%) kui täiskasvanute populatsioonis. Efektiivsus ja ohutus ei ole alla 18-aastaste laste populatsioonis tõestatud ja annustamissoovitusi ei saa anda (vt lõik 4.2).

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvate annuste toksilisuse, genotoksilisuse, viljakuse ja embrüo/loote arengu prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Isastel rottidel, kes said varenikliini 2 aasta jooksul, täheldati hibernoomi (pruuni rasvkoe kasvaja) esinemissageduse suurenemist, mis oli annusest sõltuv. Varenikliiniga ravitud tiinete rottide järglastel täheldati viljakuse langust ja suurenenud reaktsiooni kuulmisstiimulile (vt lõik 4.6). Neid toimeid täheldati ainult inimeste maksimaalsest terapeutilisest annusest tunduvalt suuremate annuste manustamisel, mis ei ole kliinilisel kasutamisel olulised. Prekliiniliste andmete kohaselt on varenikliinil küll sõltuvust tekitavad omadused, kuid samas jäävad need alla nikotiini omadele. Inimestel tehtud kliinilistest uuringutest järeldub, et võimalus varenikliini kuritarvitamiseks on väike.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

0,5 mg ja 1 mg tabletid  
Mikrokristalliline tselluloos  
Veevaba kaltsiumvesinikfosfaat  
Naatriumkroskarmelloos  
Veevaba kolloidne ränidioksiid  
Magneesiumstearaat

Tableti kate

0,5 mg tablett  
Hüpromelloos  
Titaandioksiid (E171)  
Makrogool 400  
Triatsetiin

1 mg tablett  
Hüpromelloos  
Titaandioksiid (E171)  
Indigokarmiin *Aluminium Lake* E132  
Makrogool 400  
Triatsetiin

### 6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

### 6.3 Kõlblikusaeg

Blisterpakendid: 3 aastat.

### 6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

### 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

#### Ravi alustuspakendid

PCTFE/PVC blisterpakendid, mis on suletud alumiiniumfooliumiga, milles on üks läbipaistev blister 11 x 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletiga ja teine läbipaistev blister 14 x 1 mg õhukese polümeerikattega tabletiga teiseses kuumtihendatud karbis.

PCTFE/PVC blisterpakendid, mis on suletud alumiiniumfooliumiga, milles on üks läbipaistev blister 11 x 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletiga ja teine läbipaistev blister 14 x 1 mg õhukese polümeerikattega tabletiga pappkarbis.

PCTFE/PVC blisterpakendid, mis on suletud alumiiniumfooliumiga, milles on üks läbipaistev blister 11 x 0,5 mg ja 14 x 1 mg õhukese polümeerikattega tabletiga ja teine läbipaistev blister 28 x 1 mg õhukese polümeerikattega tabletiga kuumtihendatud karbis.

PVC blisterpakendid, mis on suletud alumiiniumfooliumiga, milles on üks läbipaistev blister 11 x 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletiga ja teine läbipaistev blister 14 x 1 mg õhukese polümeerikattega tabletiga teiseses kuumtihendatud karbis.

PVC blisterpakendid, mis on suletud alumiiniumfooliumiga, milles on üks läbipaistev blister 11 x 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletiga ja teine läbipaistev blister 14 x 1 mg õhukese polümeerikattega tabletiga pappkarbis.

PVC blisterpakendid, mis on suletud alumiiniumfooliumiga, milles on üks läbipaistev blister 11 x 0,5 mg ja 14 x 1 mg õhukese polümeerikattega tabletiga ja teine läbipaistev blister 28 x 1 mg õhukese polümeerikattega tabletiga teiseses kuumtihendatud karbis.

Üks väliskarp sisaldab:

PCTFE/PVC blisterpakendid, mis on suletud alumiiniumfooliumiga, milles on üks läbipaistev blister 11 x 0,5 mg ja 14 x 1 mg õhukese polümeerikattega tabletiga ja teine läbipaistev blister 28 x 1 mg õhukese polümeerikattega tabletiga ühes teiseses kuumtihendatud karbis, ning alumiiniumfooliumiga suletud PCTFE/PVC blisterpakendid kahes teiseses kuumtihendatud karbis, millest kumbki sisaldab 56 x 1 mg õhukese polümeerikattega tabletti.

Üks väliskarp sisaldab:

PVC blisterpakendid, mis on suletud alumiiniumfooliumiga, milles on üks läbipaistev blister 11 x 0,5 mg ja 14 x 1 mg õhukese polümeerikattega tabletiga ja teine läbipaistev blister 28 x 1 mg õhukese polümeerikattega tabletiga ühes teiseses kuumtihendatud karbis, ning alumiiniumfooliumiga suletud PVC blisterpakendid kahes teiseses kuumtihendatud karbis, millest kumbki sisaldab 56 x 1 mg õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Ühendkuningriik

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

Ravi alustuspakendid:

EU/1/06/360/003  
EU/1/06/360/008  
EU/1/06/360/012  
EU/1/06/360/014  
EU/1/06/360/019  
EU/1/06/360/023  
EU/1/06/360/025  
EU/1/06/360/026

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26. september 2006  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 29. juuni 2016

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu/>

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

R-Pharm Germany GmbH  
Heinrich-Mack-Str. 35, 89257 Illertissen  
Saksamaa

Pfizer Italia S.r.l.  
Località Marino del Tronto, 63100  
Ascoli Piceno (AP)  
Itaalia

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Retseptiravim.

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **• Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **• Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

### **• Müügiloajärgsed kohustused**

Ei kohaldata.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Kasutuspakend

Kuumtihendatud karp, milles on kas 2 blisterpakendit 14 x 0,5 mg varenikliini õhukese polümeerikattega tabletiga või 2 blisterpakendit 28 x 0,5 mg varenikliini õhukese polümeerikattega tabletiga – sise- ja välismärgistus

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CHAMPIX 0,5 mg

Õhukese polümeerikattega tabletid

Varenikliin

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 0,5 mg varenikliini (tartraadina).

### 3. ABIAINED

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kasutuspakend sisaldab:

28 õhukese polümeerikattega tabletti

56 õhukese polümeerikattega tabletti

### 5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

*numbrid 1 kuni 14*

*numbrid 1 kuni 28*

*päike sümbolina*

*kuu sümbolina*

Ärge kasutage, kui pakend on eelnevalt avatud.

Ärge kahjustage pakendit

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Ühendkuningriik

**12. MÜÜGILOA NUMBRID**

EU/1/06/360/006  
EU/1/06/360/007  
EU/1/06/360/017  
EU/1/06/360/018

**13. PARTII NUMBER**

Lot:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

CHAMPIX 0,5 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

Blisterpakend 14 x 0,5 mg ja 28 x 0,5 mg varenikliini õhukese polümeerikattega tabletiga, kuumtihendatud karp

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

CHAMPIX 0,5 mg  
Varenikliin

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Pfizer Ltd (Müügiloa hoidja logona)

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP:

**4. PARTII NUMBER**

Lot:

**5. MUU**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Kasutuspakend

Kuumtihendatud karp, milles on kas 2 blisterpakendit 14 x 1 mg varenikliini õhukese polümeerikattega tabletiga või 2 blisterpakendit 28 x 1 mg varenikliini õhukese polümeerikattega tabletiga – sise- ja välismärgistus

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CHAMPIX 1 mg

Õhukese polümeerikattega tabletid

Varenikliin

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 1 mg varenikliini (tartraadina).

### 3. ABIAINED

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kasutuspakend sisaldab:

28 õhukese polümeerikattega tabletti

56 õhukese polümeerikattega tabletti

### 5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

*numbrid 1 kuni 14*

*numbrid 1 kuni 28*

*päike sümbolina*

*kuu sümbolina*

Ärge kasutage, kui pakend on eelnevalt avatud.

Ärge kahjustage pakendit

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Ühendkuningriik

**12. MÜÜGILOA NUMBRID**

EU/1/06/360/004  
EU/1/06/360/005  
EU/1/06/360/015  
EU/1/06/360/016

**13. PARTII NUMBER**

Lot:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

CHAMPIX 1 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood**

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

Blisterpakend 14 x 1 mg ja 28 x 1 mg varenikliini õhukese polümeerikattega tabletiga,  
kuumtihendatud karp

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

CHAMPIX 1 mg  
Varenikliin

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Pfizer Ltd (Müügiloa hoidja logona)

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP:

**4. PARTII NUMBER**

Lot:

**5. MUU**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Kasutuspakend

Pappkarp, milles on 2 blisterpakendit 14 x 1 mg varenikliini õhukese polümeerikattega tabletiga või 4 blisterpakendit 14 x 1 mg varenikliini õhukese polümeerikattega tabletiga või 8 blisterpakendit 14 x 1 mg varenikliini õhukese polümeerikattega tabletiga või 10 blisterpakendit 14 x 1 mg varenikliini õhukese polümeerikattega tabletiga

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CHAMPIX 1 mg

Õhukese polümeerikattega tabletid

Varenikliin

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 1 mg varenikliini (tartraadina).

### 3. ABIAINED

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 õhukese polümeerikattega tabletti

56 õhukese polümeerikattega tabletti

112 õhukese polümeerikattega tabletti

140 õhukese polümeerikattega tabletti

### 5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Ärge kasutage, kui pakend on eelnevalt avatud.

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Ühendkuningriik

**12. MÜÜGILOA NUMBRID**

EU/1/06/360/009  
EU/1/06/360/010  
EU/1/06/360/011  
EU/1/06/360/013  
EU/1/06/360/020  
EU/1/06/360/021  
EU/1/06/360/022  
EU/1/06/360/024

**13. PARTII NUMBER**

Lot:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

CHAMPIX 1 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

Blisterpakend 14 x 1 mg varenikliini õhukese polümeerikattega tabletiga

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

CHAMPIX 1 mg  
Varenikliin

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Pfizer Ltd (Müügiloa hoidja logona)

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP:

**4. PARTII NUMBER**

Lot:

**5. MUU**

*päike sümbolina*  
*kuu sümbolina*

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

2-nädalase ravi alustuspakend

Kuumtihendatud karp, milles on 1 blisterpakend 11 x 0,5 mg varenikliini õhukese polümeerikattega tabletiga ja 1 blisterpakend 14 x 1 mg varenikliini õhukese polümeerikattega tabletiga – sise- ja välismärgistus

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CHAMPIX 0,5 mg

CHAMPIX 1 mg

Õhukese polümeerikattega tabletid

Varenikliin

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 0,5 mg või 1 mg varenikliini (tartraadina).

### 3. ABIAINED

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Alustuspakend sisaldab:

õhukese polümeerikattega tabletid

11 x 0,5 mg ja 14 x 1 mg

### 5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Alustada 1. päeval

Suitsetamisest loobumise päev peaks jääma 8. ja 14. päeva vahele.

Järkjärgulise loobumise kohta lugege annustamise juhiseid pakendi infolehest.

Nädal 1

Nädal 2

*Numbrid 1 kuni 14*

*päike sümbolina*

*kuu sümbolina*

Ärge kasutage, kui pakend on eelnevalt avatud.

Ärge kahjustage pakendit

*Ei sisalda tabletti*

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Ühendkuningriik

**12. MÜÜGILOA NUMBRID**

EU/1/06/360/003  
EU/1/06/360/014

**13. PARTII NUMBER**

Lot:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

CHAMPIX  
0,5 mg  
1 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood**

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

Blisterpakend 11 x 0,5 mg varenikliini õhukese polümeerikattega tabletiga, kuumtihendatud karp

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

CHAMPIX 0,5 mg  
Varenikliin

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Pfizer Ltd (Müügiloa hoidja logona)

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

Blisterpakend 14 x 1 mg varenikliini õhukese polümeerikattega tabletiga, kuumtihendatud karp

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

CHAMPIX 1mg  
Varenikliin

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Pfizer Ltd (Müügiloa hoidja logona)

**3. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Ravi alustuspakend

Pappkarp, milles on 1 blisterpakend 11 x 0,5 mg varenikliini õhukese polümeerikattega tabletiga ja 1 blisterpakend 14 x 1 mg varenikliini õhukese polümeerikattega tabletiga

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CHAMPIX 0,5 mg

CHAMPIX 1 mg

Õhukese polümeerikattega tabletid

Varenikliin

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 0,5 mg või 1,0 mg varenikliini (tartraadina).

### 3. ABIAINED

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid

11 x 0,5 mg ja 14 x 1 mg

### 5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Ärge kasutage, kui pakend on eelnevalt avatud.

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Ühendkuningriik

**12. MÜÜGILOA NUMBRID**

EU/1/06/360/008  
EU/1/06/360/019

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

CHAMPIX  
0,5 mg  
1 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

Blisterpakend 11 x 0,5 mg varenikliini õhukese polümeerikattega tabletiga

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

CHAMPIX 0,5 mg  
Varenikliin

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Pfizer Ltd (Müügiloa hoidja logona)

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP:

**4. PARTII NUMBER**

Lot:

**5. MUU**

*päike sümbolina*  
*kuu sümbolina*

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

Blisterpakend 14 x 1 mg varenikliini õhukese polümeerikattega tabletiga

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

CHAMPIX 1 mg  
Varenikliin

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Pfizer Ltd (Müügiloa hoidja logona)

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP:

**4. PARTII NUMBER**

Lot:

**5. MUU**

*päike sümbolina*  
*kuu sümbolina*

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

4-nädalase ravi alustuspakend

Kuumtihendatud karp, milles on 1 blisterpakend 11 x 0,5 mg varenikliini õhukese polümeerikattega tabletiga ja 1 blisterpakend 14 x 1 mg varenikliini õhukese polümeerikattega tabletiga ja 1 blisterpakend 28 x 1 mg varenikliini õhukese polümeerikattega tabletiga – sise - ja välismärgistus

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CHAMPIX 0,5 mg

CHAMPIX 1 mg

Õhukese polümeerikattega tabletid

Varenikliin

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 0,5 mg või 1 mg varenikliini (tartraadina).

### 3. ABIAINED

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

4-nädalane ravi alustuspakend sisaldab:

11 x 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletti

ja

42 x 1 mg õhukese polümeerikattega tabletti

### 5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Alustada 1. päeval

Suitsetamisest loobumise päev peaks jääma 8. ja 14. päeva vahele.

Järgjärgulise loobumise kohta lugege annustamise juhiseid pakendi infolehest.

Nädal 1

Nädal 2-4

*Numbrid 1 kuni 28*

*päike sümbolina*

*kuu sümbolina*

Ärge kasutage, kui pakend on eelnevalt avatud.

Ärge kahjustage pakendit

*Ei sisalda tablette*

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Ühendkuningriik

**12. MÜÜGILOA NUMBRID**

EU/1/06/360/012  
EU/1/06/360/023

**13. PARTII NUMBER**

Lot:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

CHAMPIX  
0,5 mg  
1 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood**

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

Blisterpakend 11 x 0,5 mg ja 14 x 1 mg varenikliini õhukese polümeerikattega tabletiga,  
kuumtihendatud karp

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

CHAMPIX 0,5 mg  
CHAMPIX 1 mg  
Varenikliin

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Pfizer Ltd (Müügiloa hoidja logona)

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP:

**4. PARTII NUMBER**

Lot:

**5. MUU**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

Blisterpakend 28 x 1 mg varenikliini õhukese polümeerikattega tabletiga, kuumtihendatud karp

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

CHAMPIX 1 mg  
Varenikliin

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Pfizer Ltd (Müügiloa hoidja logona)

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP:

**4. PARTII NUMBER**

Lot:

**5. MUU**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

12-nädalase ravi alustuspakend

Üks väliskarbipakend sisaldab:

1 kuumtihendatud karp, milles on 11 x 0,5 mg ja 14 x 1 mg varenikliini õhukese polümeerikattega tabletti ja 1 blisterpakend 28 x 1 mg varenikliini õhukese polümeerikattega tabletiga, ning 2 kuumtihendatud karpi, millest kumbki sisaldab 2 blisterpakendit 28 x 1 mg varenikliini õhukese polümeerikattega tabletiga – välis- ja sisemärgistus.

*Blue Box*’iga

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CHAMPIX 0,5 mg

CHAMPIX 1 mg

Õhukese polümeerikattega tabletid

Varenikliin

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 0,5 mg või 1 mg varenikliini (tartraadina).

### 3. ABIAINED

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

12-nädalase ravi alustuspakend sisaldab:

11 x 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletti

ja

154 x 1 mg õhukese polümeerikattega tabletti

### 5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Alustada 1. päeval

Suitsetamisest loobumise päev peaks jääma 8. ja 14. päeva vahele.

Järkjärgulise loobumise kohta lugege annustamise juhiseid pakendi infolehest.

Ärge kasutage, kui pakend on eelnevalt avatud.

Ärge kahjustage pakendit

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕBLIKKUSAEG**

EXP:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Ühendkuningriik

**12. MÜÜGILOA NUMBRID**

EU/1/06/360/025  
EU/1/06/360/026

**13. PARTII NUMBER**

Lot:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

CHAMPIX  
0,5 mg  
1 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VAHEKARP

4-nädalase ravi alustuspakend

Kuumtihendatud karp, milles on 1 blisterpakend 11 x 0,5 mg ja 14 x 1 mg varenikliini õhukese polümeerikattega tabletiga ning 1 blisterpakend 28 x 1 mg varenikliini õhukese polümeerikattega tabletiga – sise- ja välismärgistus.

Ilma *Blue Box*’ita

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CHAMPIX 0,5 mg

CHAMPIX 1 mg

Õhukese polümeerikattega tabletid

Varenikliin

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 0,5 mg või 1 mg varenikliini (tartraadina).

### 3. ABIAINED

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

4-nädalase ravi alustuspakend sisaldab:

11 x 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletti

ja

42 x 1 mg õhukese polümeerikattega tabletti

Ei saa müüa eraldi.

## **5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Suukaudne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Alustada 1. päeval  
Suitsetamisest loobumise päev peaks jääma 8. ja 14. päeva vahele.  
Järkjärgulise loobumise kohta lugege annustamise juhiseid pakendi infolehest.

Nädal 1  
Nädalad 2-4

*Numbrid 1 kuni 28*  
*päike sümbolina*  
*kuu sümbolina*

Ärge kasutage, kui pakend on eelnevalt avatud.

Ärge kahjustage pakendit  
*Ei sisalda tablette*

## **6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

## **7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

## **8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP:

## **9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

## **10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

## **11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Ühendkuningriik

**12. MÜÜGILOA NUMBRID**

EU/1/06/360/025

EU/1/06/360/026

**13. PARTII NUMBER**

Lot:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

CHAMPIX

0,5 mg

1 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Ei kohaldata.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

Ei kohaldata.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

Blisterpakend 11 x 0,5 mg ja 14 x 1 mg varenikliini õhukese polümeerikattega tabletiga,  
kuumtihendatud karp

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

CHAMPIX 0,5 mg  
CHAMPIX 1 mg  
Varenikliin

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Pfizer Ltd (Müügiloa hoidja logona)

**3. KÕLBLIKUSAEG**

EXP:

**4. PARTII NUMBER**

Lot:

**5. MUU**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

Blisterpakend 28 x 1 mg varenikliini õhukese polümeerikattega tabletiga, kuumtihendatud karp

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

CHAMPIX 1 mg  
Varenikliin

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Pfizer Ltd (Müügiloa hoidja logona)

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP:

**4. PARTII NUMBER**

Lot:

**5. MUU**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VAHEKARP

Kasutuspakend

Kuumtihendatud karp, milles on 2 blisterpakendit 28 x 1 mg varenikliini õhukese polümeerikattega tabletiga – sise- ja välismärgistus

Ilma *Blue Box*’ita

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CHAMPIX 1 mg

Õhukese polümeerikattega tabletid

Varenikliin

## 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 1 mg varenikliini (tartraadina).

## 3. ABIAINED

## 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kasutuspakend sisaldab

56 õhukese polümeerikattega tabletti

Ei saa müüa eraldi.

## 5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

*numbrid 1 kuni 14*

*numbrid 1 kuni 28*

*päike sümbolina*

*kuu sümbolina*

Ärge kasutage, kui pakend on eelnevalt avatud.

Ärge kahjustage pakendit

## 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

## 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Ühendkuningriik

**12. MÜÜGILOA NUMBRID**

EU/1/06/360/025  
EU/1/06/360/026

**13. PARTII NUMBER**

Lot:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

CHAMPIX 1 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Ei kohaldata.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

Ei kohaldata.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

Blisterpakend 28 x 1 mg varenikliini õhukese polümeerikattega tabletiga, kuumtihendatud karp

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

CHAMPIX 1 mg  
Varenikliin

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Pfizer Ltd (Müügiloa hoidja logona)

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP:

**4. PARTII NUMBER**

Lot:

**5. MUU**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

Suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel, milles on 56 x 0,5 mg varenikliini õhukese polümeerikattega tabletti

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

CHAMPIX 0,5 mg  
Õhukese polümeerikattega tabletid  
Varenikliin

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks tablett sisaldab 0,5 mg varenikliini (tartraadina).

**3. ABIAINED****4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

56 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Suukaudne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED****10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Ühendkuningriik

**12. MÜÜGILOA NUMBER**

EU/1/06/360/001

**13. PARTII NUMBER**

Lot:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

CHAMPIX 0,5 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

Etikett suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudelil, mis sisaldab 56 x 0,5 mg varenikliini õhukese polümeerikattega tabletti

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

CHAMPIX 0,5 mg  
Õhukese polümeerikattega tabletid  
Varenikliin

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks tablett sisaldab 0,5 mg varenikliini (tartraadina).

**3. ABIAINED****4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

56 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Suukaudne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED****10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Pfizer Ltd (Müügiloa hoidja logona)

**12. MÜÜGILOA NUMBER**

EU/1/06/360/001

**13. PARTII NUMBER**

Lot:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Ei kohaldata.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

Ei kohaldata.

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

Suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel, milles on 56 x 1 mg varenikliini õhukese polümeerikattega tabletti

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

CHAMPIX 1 mg  
Õhukese polümeerikattega tabletid  
Varenikliin

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks tablett sisaldab 1 mg varenikliini (tartraadina).

**3. ABIAINED****4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

56 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Suukaudne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED****10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Ühendkuningriik

**12. MÜÜGILOA NUMBER**

EU/1/06/360/002

**13. PARTII NUMBER**

Lot:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

CHAMPIX 1 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

Etikett suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudelil, mis sisaldab 56 x 1 mg varenikliini õhukese polümeerikattega tabletti

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

CHAMPIX 1 mg  
Õhukese polümeerikattega tabletid  
Varenikliin

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks tablett sisaldab 1 mg varenikliini (tartraadina).

**3. ABIAINED****4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

56 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Suukaudne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED****10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Pfizer Ltd (Müügiloa hoidja logona)

**12. MÜÜGILOA NUMBER**

EU/1/06/360/002

**13. PARTII NUMBER**

Lot:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Ei kohaldata.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

Ei kohaldata.

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### CHAMPIX 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

### CHAMPIX 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Varenikliin

**Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on CHAMPIX ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne CHAMPIX'i võtmist
3. Kuidas CHAMPIX'it võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas CHAMPIX'it säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on CHAMPIX ja milleks seda kasutatakse

CHAMPIX sisaldab toimeainena varenikliini. CHAMPIX on ravim, mida kasutatakse täiskavanutel abistava vahendina suitsetamisest loobumisel.

CHAMPIX aitab leevendada tungi suitsetamise järele ja suitsetamisest loobumisega seotud ärajäämanähtusid.

CHAMPIX võib vähendada ka suitsetamisest saadavat naudingut, kui te siiski ravi ajal suitsetate.

#### 2. Mida on vaja teada enne CHAMPIX'i võtmist

##### Ärge võtke CHAMPIX'it:

- kui olete varenikliini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

##### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne CHAMPIX'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

CHAMPIX'it võtvatel patsientidel on teatatud depressiooni, suitsiidimõtete, suitsidaalse käitumise ja suitsiidikatsete esinemisest. Kui te muutute CHAMPIX'i kasutamise ajal ärrituvaks, meeleolu langeb ning tekivad muutused käitumises, mis teevad murelikuks teid või teie peret või kui teil tekivad enesetapumõtted või suitsidaalne käitumine, lõpetage CHAMPIX'i võtmine ja võtke ravi ümberhindamiseks kohe ühendust oma arstiga.

##### *Suitsetamisest loobumise mõjud*

Suitsetamisest loobumisel koos CHAMPIX-raviga või ilma tekivad organismis muutused, mis võivad mõjutada teiste ravimite toimet. Seetõttu võib mõningatel juhtudel vajalikuks osutuda annuse kohandamine. Vaata lõiku allpool „Muud ravimid ja CHAMPIX“.

Mõnedel inimestel, kes loobuvad suitsetamisest kas raviga või ilma, on see olnud seotud suurema riskiga muutuste tekkimiseks mõtlemises või käitumises, depressiooni ja ärevuse tekkega ja võib olla seotud ka psühhiaatrilise häire süvenemisega. Kui teil on kunagi olnud psühhiaatrilisi häireid, peate sellest rääkima oma arstile.

#### *Südame sümptomid*

Inimestel, kellel juba olid kardiovaskulaarsed probleemid, on peamiselt teatatud uutest või süvenenud südame või veresoonte (kardiovaskulaarsetest) probleemidest. Kui teil esineb ravi ajal CHAMPIX'iga muutusi või sümptomeid, rääkige sellest oma arstile. Kui teil tekivad südamerabanduse või insuldi sümptomid, otsige kohe erakorralist arstiabi.

#### *Krambid*

Rääkige oma arstile enne ravi alustamist CHAMPIX'iga, kui teil on olnud krampe või teil on epilepsia. Mõned inimesed on teatanud krampidest CHAMPIX'i kasutamisel.

#### *Ülitundlikkusreaktsioonid*

Lõpetage CHAMPIX'i võtmine ja rääkige koheselt sellest oma arstile, kui teil esineb ükskõik milline järgmistest nähtudest ja sümptomitest, mis võivad viidata tõsisele allergilisele reaktsioonile: näo-, huulte, keele-, igemete, kõri- või kehaturse ja/või hingamisraskused, vilistav hingamine.

#### *Nahareaktsioonid*

CHAMPIX'i võtmisel on teatatud potentsiaalselt eluohtlike nahalöövete (Stevensi-Johnsoni sündroom ja multiformne erüteem) tekkest. Lööbe tekkimisel, naha koorumisel või villide tekkimisel tuleb CHAMPIX'i võtmine lõpetada ja otsida erakorralist abi.

#### **Lapsed ja noorukid**

CHAMPIX'it ei soovitata kasutada lastel ega alla 18-aastastel noorukitel, sest selle ohutust ja efektiivsust ei ole veel tõestatud.

#### **Muud ravimid ja CHAMPIX**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Mõningatel juhtudel on suitsetamisest loobumisel, CHAMPIX'iga või ilma, vajalik teiste ravimite annuse kohandamine. Sellisteks ravimiteks on näiteks teofülliin (hingamishäirete korral kasutatav ravim), varfariin (verehüübimist takistav ravim) ja insuliin (suhkurtõve ravim). Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui teil on raske neeruhaigus, peate vältima tsimetidiini kasutamist koos (kasutatakse mao probleemide korral) CHAMPIX'iga, kuna see võib põhjustada CHAMPIX'i suurenenud sisaldust veres.

#### *CHAMPIX'i kasutamine koos teiste suitsetamisest loobumise ravivõimalustega*

Enne CHAMPIX'i kasutamist koos teiste suitsetamisest loobumise ravivõimalustega pidage nõu oma arstiga.

#### **CHAMPIX koos toidu ja joogiga**

CHAMPIX'it võtvatel patsientidel on teatatud alkoholi toime tugevnemisest. Ei ole teada, kas CHAMPIX tegelikult süvendab alkoholimürgistust.

#### **Rasedus ja imetamine**

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitav on vältida CHAMPIX'i kasutamist raseduse ajal. Kui planeerite rasedust, teavitage sellest oma arsti.

Kuigi seda ei ole uuritud, võib CHAMPIX erituda ka rinnapiima. Enne CHAMPIX'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

CHAMPIX võib põhjustada pearinglust ja unisust. Ärge juhtige autot, käsitsege keerulisi masinaid ega sooritage muid potentsiaalselt ohtlikke tegevusi, kui ei ole teada, kuidas ravim teile mõjub.

### **3. Kuidas CHAMPIX'it võtta**

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Edukas suitsetamisest loobumine on tõenäolisem juhul, kui te olete motiveeritud seda tegema. Arstilt ja apteekrilt võite saada nõu, toetust ja lisainformatsiooni, mis aitavad tagada eduka suitsetamisest loobumise.

Enne ravi alustamist CHAMPIX'iga tuleb tavaliselt määrata kindlaks päev teisel ravinädalal (vahemikus 8. kuni 14. ravipäev), millal te suitsetamisest loobute. Kui te ei soovi või ei suuda suitsetamisest loobuda esimesel kahel ravinädalal, siis võite endale ise määrata suitsetamisest loobumise päeva viie ravinädala sees alates ravi algusest. Kirjutage see kuupäev ravimi pakendile.

CHAMPIX't on valge (0,5 mg) ja helesinise tabletina (1 mg). Ravi tuleb alustada valge tabletiga ja tavaliselt järgneb ravi helesinise tabletiga. Vaadake alljärgnevast tabelist tavalise annustamise juhiseid, mida te peate järgima alates 1. päevast.

<b>1. nädal</b>	<b>Annus</b>
1.-3. päev	1.-3. päevani peate võtma ühe valge CHAMPIX 0,5 mg õhukese polümeerikattega tableti üks kord ööpäevas.
4.-7. päev	4.-7. päevani peate võtma ühe valge CHAMPIX 0,5 mg õhukese polümeerikattega tableti kaks korda ööpäevas (hommikul ja õhtul) ligikaudu samal kellaajal.
<b>2. nädal</b>	
8.-14.päev	8.-14. päevani peate võtma ühe helesinise CHAMPIX 1 mg õhukese polümeerikattega tableti kaks korda ööpäevas (hommikul ja õhtul) ligikaudu samal kellaajal.
<b>3.-12. nädal</b>	
15. päevast - ravi lõpuni	Alates 15. päevast kuni ravi lõpuni peate võtma ühe helesinise CHAMPIX 1 mg õhukese polümeerikattega tableti kaks korda ööpäevas (hommikul ja õhtul) ligikaudu samal kellaajal.

Pärast 12 ravinädala möödumist, kui te olete suitsetamisest loobunud, võib arst soovitada täiendavat 12-nädalast ravi CHAMPIX'i 1 mg õhukese polümeerikattega tablettidega kaks korda ööpäevas, et vältida suitsetamise taasalustamist.

Kui te ei suuda või ei soovi suitsetamisest kohe loobuda, peaksite vähendama suitsetamist esimese 12 ravinädala jooksul ja loobuma suitsetamisest selle raviperioodi lõpuks. Seejärel peate jätkama CHAMPIX 1 mg õhukese polümeerikattega tablettide kasutamist kaks korda ööpäevas veel 12 nädala jooksul, seega on ravi kogukestus 24 ravinädalat.

Kui teil tekivad kõrvaltoimed, mida te ei talu, võib teie arst teie ravimiannust ajutiselt või ka püsivalt vähendada 0,5 mg-ni kaks korda ööpäevas.

Kui teil on probleeme neerudega, pidage enne CHAMPIX'i võtmist nõu oma arstiga. Te võite vajada väiksemat annust.

CHAMPIX on suukaudseks kasutamiseks.

Tabletid tuleb neelata alla tervelt koos veega ja neid võib võtta koos toiduga või ilma.

#### **Kui te võtate CHAMPIX'it rohkem kui ette nähtud**

Kui te võtate kogemata CHAMPIX'it rohkem kui arst on määranud, pöörduge otsekohe arsti poole või lähimasse haiglasse. Võtke tabletkarp endaga kaasa.

#### **Kui te unustate CHAMPIX'it võtta**

Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata. Tähtis on CHAMPIX'it võtta korrapäraselt iga päev samal kellaajal. Kui te unustate annuse võtmata, võtke see niipea kui meelde tuleb. Kui järgmise annuse võtmiseni on jäänud 3...4 tundi, siis jätke unustatud tablett võtmata.

#### **Kui te lõpetate CHAMPIX'i võtmise**

Kliinilistes uuringutes on tõestatud, et kõigi ravimiannuste võtmine õigel ajal ja eespool soovitatud ravi kestuse jooksul suurendab suitsetamisest loobumise edukust. Seetõttu tuleb jätkata CHAMPIX'i võtmist vastavalt ülaltoodud tabelis kirjeldatud juhiste, kui arst ei ole öelnud, et peate ravi lõpetama.

Suitsetamisest loobumist toetava ravi korral võib uuesti suitsetama hakkamise risk olla kõige suurem vahetult pärast ravi lõpetamist. Kui te lõpetate CHAMPIX'i võtmise, võivad teil ajutiselt tekkida suurenenud ärrituvus, tung suitsetada, depressioon ja/või unehäired. Seetõttu võib teie arst otsustada ravi lõpetamisel CHAMPIX'i annust järk-järgult vähendada.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Suitsetamisest loobumine võib ravile vaatamata põhjustada erinevaid sümptomeid. Nende hulka võivad kuuluda meeleolu muutused (depressioon, ärrituvus, frustratsioon või ärevus), unetus, keskendumisraskused, südame löögisageduse vähenemine ja söögiisu või kehakaalu suurenemine.

Peate olema teadlik, et suitsetamisest loobuda püüdmise ajal võivad teil sõltumata CHAMPIX'i kasutamisest tekkida tõsised neuropsühhiaatrilised sümptomid nagu agitatsioon, depressiivne meeleolu või muutused käitumises ja te peate nende sümptomite ilmnemisel pöörduma arsti või apteekri poole.

Inimestel, kes on püüdnud CHAMPIX'i abil suitsetamisest loobuda, on aeg-ajalt või harva esinenud tõsiseid kõrvaltoimeid: krambihood, insult, südameinfarkt, enesetapumõtted, kontakti kadumine reaalsusega ja võimetus selgelt mõelda või käitumist hinnata (psühhoos), muutused mõtlemises või käitumises (nagu agressiivsus ja ebanormaalne käitumine). Samuti on teatatud tõsistest nahareaktsioonidest, sh multiformne erüteem (teatud tüüpi lööve) ja Stevensi-Johnsoni sündroom (raske haigus villilise lööbega nahal, suus, silmade ümbruses või suguelunditel) ning tõsistest allergilistest reaktsioonidest, sh angioödeem (näo-, suu- või kaelaturse).

- Väga sage: võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10-st
  - Nina- ja kurgupõletik, ebatavalised unenäod, unehäired, peavalu
  - Iiveldus
- Sage: võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st
  - Rinnapiirkonna infektsioonid, ninakõrvalkoobaste põletik
  - Kehakaalu suurenemine, söögiisu vähenemine, söögiisu suurenemine

- Unisus, pearinglus, maitsetundlikkuse muutused
  - Hingeldus, kõha
  - Kõrvetised, oksendamine, kõhukinnisus, kõhulahtisus, täiskõhutunne, kõhuvalu, hambavalu, seedehäire, kõhupuhitus, suukuivus
  - Nahalööve, sügelemine
  - Liigesvalu, lihasvalu, seljavalu
  - Valu rinnus, väsimus
- Aeg-ajalt: võivad tekkida kuni ühel inimesel 100-st
- Seeninfektsioon, viirusinfektsioon
  - Paanikatunne, mõtlemisraskus, rahutus, meeleolu kõikumine, depressioon, ärevus, hallutsinatsioonid, muutused libiidis
  - Krambid, värisemine, loidustunne, vähenenud puuetundlikkus
  - Konjunktiviit, silmavalu
  - Kohin kõrvus
  - Stenokardia, kiire pulss, südamepekslemine, südame löögisageduse tõus
  - Vererõhu tõus, kuumahood
  - Nina-, nina kõrvalkoobaste- ja kurgu põletik, nina-, kurgu- ja rindkeres, häälekähedus, heinapalavik, kurguärritus, ninakõrvalkoobaste kinnisus, kõha põhjustav lima liigeritus ninast, nohu
  - Hele veri väljaheites, maoärritus, sooletegevuse muutused, röhitsused, suuhaavandid, igemevalu
  - Nahapunetus, akne, suurenenud higistamine, öine higistamine
  - Lihasspasmid, rindkereseina valu
  - Ebanormaalselt sage urineerimine, öine urineerimine
  - Vererohked menstruatsioonid
  - Ebamugavustunne rindkeres, gripilaadne haigus, palavik, nõrkus või halb enesetunne
  - Suurenenud vere suhkrusisaldus
  - Südameinfarkt
  - Enesetapumõtted
  - Muutused mõtlemises või käitumises (nagu agressiivsus)
- Harv: võivad tekkida kuni ühel inimesel 1000-st
- Liigne janu
  - Halb või raske enesetunne, aeglane mõtlemine
  - Insult
  - Lihaspinge suurenemine, kõnehäired, koordinatsioonihäired, maitsetundlikkuse vähenemine, unehäired
  - Nägemishäired, silmavalgete värvuse muutus, pupillide laienemine, valgustundlikkus, lühinägelikkus, vesised silmad
  - Ebaregulaarne südame löögisagedus või südame rütmihäired
  - Kurguvalu, norskamine
  - Veriokse, väljaheite muutused, keelekatt
  - Liigeste jäikus, roidevalu
  - Uriini glükoosisisalduse, uriinikoguse ja urineerimissageduse suurenemine
  - Eritus tupest, muutused seksuaalses võimekuses
  - Külmatunne, tsüst
  - Suhkurtõbi
  - Unes kõndimine
  - Kontakti kadumine reaalsusega ja võimetus selgelt mõelda või käitumist hinnata (psühhoos)
  - Ebanormaalne käitumine
  - Tõsised nahareaktsioonid, sh multiformne erüteem (teatud tüüpi lööve) ja Stevensi-Johnsoni sündroom (raske haigus villilise lööbega nahal, suus, silmade ümbruses või suguelunditel)

- Tõsised allergilised reaktsioonid, sh angioödeem (näo-, suu- või kaelaturse)

### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas CHAMPIX'it säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendile või väliskarbile pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Blisterpakendid: Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Pudel: See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida CHAMPIX sisaldab**

- Toimeaine on varenikliin.  
Üks 0,5 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 0,5 mg varenikliini (tartraadina).  
Üks 1 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1 mg varenikliini (tartraadina).
- Teised abiained on:

Tableti sisu - CHAMPIX 0,5 mg ja 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid
---

Mikrokristalliline tselluloos
Veevaba kaltsiumvesinikfosfaat
Kroskarmelloosnaatrium
Veevaba kolloidne ränidioksiid
Magneesiumstearaat

Tableti kate - CHAMPIX 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
---

Hüpromelloos
Titaandioksiid (E171)
Makrogool 400
Triatsetiin

Tableti kate - CHAMPIX 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid
---

Hüpromelloos
Titaandioksiid (E171)
Makrogool 400
Indigokarmiin <i>Aluminium Lake</i> E132
Triatsetiin

## Kuidas CHAMPIX välja näeb ja pakendi sisu

- CHAMPIX 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid on valged modifitseeritud kapslikujulised tabletid, millel on kiri „Pfizer” ja „CHX 0.5”.
- CHAMPIX 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid on helesinised modifitseeritud kapslikujulised tabletid, millel on kiri „Pfizer” ja „CHX 1.0”.

CHAMPIX on saadaval järgmiste pakendisuurustena:

- Ravi alustuspakendis on 2 blisterpakendit: üks läbipaistev blister 11 x CHAMPIX 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletiga ja teine läbipaistev blister 14 x CHAMPIX 1 mg õhukese polümeerikattega tabletiga kilekattega karbis.
- Ravi alustuspakendis on 2 blisterpakendit: üks läbipaistev blister 11 x CHAMPIX 0,5 mg ja 14 x 1 mg õhukese polümeerikattega tabletiga ja teine läbipaistev blister 28 x CHAMPIX 1 mg õhukese polümeerikattega tabletiga kilekattega karbis.
- Ravi alustuspakend väliskarbis, mis sisaldab ühte pakendit, milles on üks läbipaistev blister 11 x CHAMPIX 0,5 mg ja 14 x 1 mg õhukese polümeerikattega tabletiga ja üks läbipaistev blister 28 x CHAMPIX 1 mg õhukese polümeerikattega tabletiga kilekattega karbis, ning kahte pakendit, milles on kaks läbipaistvat blisterpakendit 28 x CHAMPIX 1 mg õhukese polümeerikattega tabletiga kilekattega karbis.
- Kasutuspakendis (ravi jätkamise pakendis) on 2 läbipaistvat blisterpakendit 14 x CHAMPIX 1 mg õhukese polümeerikattega tabletiga kilekattega karbis.
- Kasutuspakendis (ravi jätkamise pakendis) on 2 läbipaistvat blisterpakendit 28 x CHAMPIX 1 mg õhukese polümeerikattega tabletiga kilekattega karbis.
- Kasutuspakendis (ravi jätkamise pakendis) on 2 läbipaistvat blisterpakendit 14 x CHAMPIX 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletiga kilekattega karbis.
- Kasutuspakendis (ravi jätkamise pakendis) on 2 läbipaistvat blisterpakendit 28 x CHAMPIX 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletiga kilekattega karbis.
- Ravi alustuspakendis on 2 blisterpakendit: üks läbipaistev blister 11 x CHAMPIX 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletiga ja teine läbipaistev blister 14 x CHAMPIX 1 mg õhukese polümeerikattega tabletiga pappkarbis.
- Kasutuspakendis (ravi jätkamise pakendis) on 2 läbipaistvat blisterpakendit 14 x CHAMPIX 1 mg õhukese polümeerikattega tabletiga pappkarbis.
- Kasutuspakendis (ravi jätkamise pakendis) on 4 läbipaistvat blisterpakendit 14 x CHAMPIX 1 mg õhukese polümeerikattega tabletiga pappkarbis.
- Kasutuspakendis (ravi jätkamise pakendis) on 8 läbipaistvat blisterpakendit 14 x CHAMPIX 1 mg õhukese polümeerikattega tabletiga pappkarbis.
- Kasutuspakendis (ravi jätkamise pakendis) on 10 läbipaistvat blisterpakendit 14 x CHAMPIX 1 mg õhukese polümeerikattega tabletiga pappkarbis.
- Isoleerkihiga suletud valge HDPE pudel, mis on varustatud lastekindla keeratava korgiga, 56 x CHAMPIX 1 mg õhukese polümeerikattega tabletti sisaldavas pappkarbis.
- Isoleerkihiga suletud valge HDPE pudel, mis on varustatud lastekindla keeratava korgiga, 56 x CHAMPIX 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletti sisaldavas pappkarbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **Müügiloa hoidja**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Ühendkuningriik

### **Tootja**

R-Pharm Germany GmbH

Heinrich-Mack-Str. 35, 89257 Illertissen  
Saksamaa

või

Pfizer Italia S.r.l.  
Località Marino del Tronto, 63100  
Ascoli Piceno (AP)  
Itaalia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**België/Belgique/Belgien**

Pfizer S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**България**

Пфайзер Люксембург САРЛ,  
Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

**Luxembourg/Luxemburg**

Pfizer S.A.  
Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

**Česká republika**

Pfizer PFE, spol. s r.o.  
Tel: + 420 283 004 111

**Magyarország**

Pfizer Kft.  
Tel.: +36 1 488 37 00

**Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: + 45 44 20 11 00

**Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd.  
Tel : +356 21220174

**Deutschland**

Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Nederland**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Norge**

Pfizer Norge AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Ελλάδα**

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.,  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel.: +43 (0) 1 521 15-0

**España**

Pfizer, S.L.  
Tel: + 34 91 490 99 00

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 335 61 00

**France**

Pfizer  
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

**Portugal**

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda  
Tel: +351 21 423 5500

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: + 385 1 3908 777

**România**

Pfizer România S.R.L.  
Tel: +40 (0)21 207 28 00

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0) 1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.  
Simi: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Κύπρος**

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH),  
Τηλ: +357 22 817690

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel: + 371 670 35 775

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za  
svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti,  
Ljubljana  
Tel: + 386 (0)1 52 11 400

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: + 421-2-3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)9 43 00 40

**Sverige**

Pfizer Innovations AB  
Tel: + 46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: + 44 (0)1304 616161

**Infoleht on viimati uuendatud kuu AAAA.**

**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>.