

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

CHAMPIX 0,5 mg filmom obložene tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 0,5 mg vareniklina (u obliku vareniklintartarata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta dimenzija 4 mm x 8 mm

Bijele, bikonveksne tablete oblika kapsule, s utisnutom oznakom "Pfizer" na jednoj i "CHX 0.5" na drugoj strani.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

CHAMPIX je indiciran za odvikavanje od pušenja u odraslih.

### 4.2 Doziranje i način primjene

#### Doziranje

Preporučena doza je 1 mg vareniklina dvaput na dan nakon jednotjedne titracije prema sljedećem rasporedu:

1. – 3. dan:	0,5 mg jedanput na dan
4. – 7. dan:	0,5 mg dvaput na dan
8. dan – kraj liječenja:	1 mg dvaput na dan

Bolesnik treba odrediti datum kada će prestati pušiti. S uzimanjem lijeka CHAMPIX obično treba započeti 1-2 tjedna prije toga datuma (vidjeti dio 5.1). Bolesnike treba liječiti lijekom CHAMPIX 12 tjedana.

U bolesnika koji su uspješno prestali pušiti na kraju 12 tjedana, može se razmotriti dodatni 12-tjedni ciklus liječenja lijekom CHAMPIX u dozi od 1 mg dvaput na dan za održavanje apstinencije (vidjeti dio 5.1).

U bolesnika koji ne mogu ili ne žele naglo prestati pušiti, treba razmotriti pristup postepenog prestanka pušenja uz lijek CHAMPIX. Bolesnici moraju smanjiti pušenje tijekom prvih 12 tjedana liječenja i prestati do kraja razdoblja liječenja. Bolesnici zatim trebaju nastaviti uzimati CHAMPIX tijekom dodatnih 12 tjedana do ukupno 24 tjedna liječenja (vidjeti dio 5.1).

Bolesnici koji su motivirani prestati pušiti, ali nisu u tome uspjeli tijekom prethodne terapije lijekom CHAMPIX, ili koji su ponovno počeli pušiti nakon liječenja, mogu imati koristi od još jednog pokušaja prestanka pušenja s lijekom CHAMPIX (vidjeti dio 5.1).

U bolesnika koji ne mogu podnijeti nuspojave lijeka CHAMPIX, doza se može privremeno ili trajno smanjiti na 0,5 mg dvaput na dan.

U terapiji za odvikavanje od pušenja, rizik od ponovnog započinjanja pušenja veći je u razdoblju neposredno po završetku liječenja. U bolesnika u kojih postoji visok rizik relapsa, može se razmotriti postupno smanjivanje doze (vidjeti dio 4.4).

#### *Starije osobe*

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2). Budući da u starijih bolesnika postoji veća vjerojatnost smanjene bubrežne funkcije, liječnik propisivač treba uzeti u obzir status bubrežne funkcije starijeg bolesnika.

#### *Oštećenje bubrega*

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim (procijenjeni klirens kreatinina  $> 50$  ml/min i  $\leq 80$  ml/min) do umjerenim (procijenjeni klirens kreatinina  $\geq 30$  ml/min i  $\leq 50$  ml/min) oštećenjem bubrega.

U bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega u kojih se jave nuspojave koje se ne mogu podnijeti, doza se može smanjiti na 1 mg jedanput na dan.

U bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (procijenjeni klirens kreatinina  $< 30$  ml/min) preporučena doza lijeka CHAMPIX je 1 mg jedanput na dan. Liječenje treba započeti dozom od 0,5 mg jedanput na dan tijekom prvih 3 dana, a zatim je povećati na 1 mg jedanput na dan. Budući da nema dovoljno kliničkog iskustva s primjenom lijeka CHAMPIX u bolesnika u krajnjoj fazi bubrežne bolesti, toj se populaciji ne preporučuje liječenje ovim lijekom (vidjeti dio 5.2).

#### *Oštećenje jetre*

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem jetre (vidjeti dio 5.2).

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka CHAMPIX u djece ili adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.2 međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

#### Način primjene

CHAMPIX je namijenjen za peroralnu primjenu, a tablete treba progutati cijele s vodom. CHAMPIX se može uzimati s hranom ili bez nje.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Učinci prestanka pušenja

Fiziološke promjene koje nastaju kao posljedica prestanka pušenja, uz liječenje lijekom CHAMPIX ili bez njega, mogu izmijeniti farmakokinetiku ili farmakodinamiku nekih lijekova, čiju će dozu stoga možda trebati prilagoditi (primjeri uključuju teofilin, varfarin i inzulin). Budući da pušenje inducira CYP1A2, prestanak pušenja može dovesti do povišene razine supstrata CYP1A2 u plazmi.

#### Neuropsihijatrijski simptomi

Nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika koji su pokušali prestati pušiti uz pomoć lijeka CHAMPIX prijavljene su promjene ponašanja ili razmišljanja, anksioznost, psihoza, promjene raspoloženja, agresivno ponašanje, depresija, suicidalne ideacije i ponašanje te pokušaji samoubojstva.

Provedeno je veliko, randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje kontrolirano djelatnom tvari i placebom kako bi se usporedio rizik od ozbiljnih neuropsihijatrijskih događaja u bolesnika sa ili bez psihijatrijskog poremećaja u anamnezi liječenih zbog prestanka pušenja vareniklinom, bupropionom, flasterom za nikotinsku zamjensku terapiju (engl. *nicotine replacement therapy*, NRT) ili placebom. Primarni ishod sigurnosti bio je kombinacija neuropsihijatrijskih štetnih događaja prijavljenih nakon stavljanja lijeka u promet.

Primjena vareniklina u bolesnika sa ili bez psihijatrijskog poremećaja u anamnezi nije bila povezana s povećanim rizikom od ozbiljnih neuropsihijatrijskih štetnih događaja u kompozitnom primarnom ishodu u usporedbi s placebom (vidjeti dio 5.1 **Farmakodinamička svojstva – Ispitivanje u ispitivanika sa ili bez psihijatrijskog poremećaja u anamnezi**).

Depresivno raspoloženje, koje rijetko uključuje suicidalne ideacije i pokušaj samoubojstva, može biti simptom ustezanja od nikotina.

Kliničari moraju biti svjesni moguće pojave ozbiljnih neuropsihijatrijskih simptoma u bolesnika koji pokušavaju prestati pušiti sa ili bez liječenja. Ako se tijekom liječenja vareniklinom pojave ozbiljni neuropsihijatrijski simptomi, bolesnici ga moraju odmah prestati uzimati te se trebaju obratiti zdravstvenom radniku radi ponovne procjene liječenja.

#### Psihijatrijski poremećaj u anamnezi

Odvikavanje od pušenja, uz primjenu farmakoterapije ili bez nje, povezuje se s pogoršanjem osnovne psihijatrijske bolesti (npr. depresije).

Ispitivanja lijeka CHAMPIX kod odvikavanja od pušenja osigurala su podatke u bolesnika s psihijatrijskim poremećajima u anamnezi (vidjeti dio 5.1).

U kliničkim ispitivanjima odvikavanja od pušenja, neuropsihijatrijski štetni događaji zabilježeni su češće u bolesnika s psihijatrijskim poremećajima u anamnezi u usporedbi s onima bez psihijatrijskih poremećaja u anamnezi, neovisno o liječenju (vidjeti dio 5.1).

Potreban je oprez u bolesnika s psihijatrijskom bolešću u anamnezi te ih se mora primjereno savjetovati.

#### Napadaji

U kliničkim ispitivanjima i iskustvima nakon što je lijek stavljen na tržište, prijavljeni su napadaji u bolesnika s ili bez napadaja u anamnezi, a koji su liječeni lijekom CHAMPIX. CHAMPIX treba s oprezom primijeniti u bolesnika s napadajima u anamnezi ili kod drugih stanja koja potencijalno smanjuju prag napadaja.

#### Prekid liječenja

Na kraju liječenja je u 3% bolesnika prestanak uzimanja lijeka CHAMPIX bio povezan s povećanom razdražljivošću, željom za pušenjem, depresijom i/ili nesanicom. Liječnik koji propisuje lijek mora o tome obavijestiti bolesnika te s njime razmotriti i raspraviti potrebu za postupnim smanjivanjem doze.

#### Kardiovaskularni događaji

Bolesnike koji uzimaju CHAMPIX mora se upozoriti da obavijeste svoga liječnika o pojavi novih ili pogoršanju postojećih kardiovaskularnih simptoma te da odmah zatraže medicinsku pomoć ako primijete znakove i simptome infarkta miokarda ili moždanog udara (vidjeti dio 5.1).

## Reakcije preosjetljivosti

Nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika liječenih vareniklinom prijavljene su reakcije preosjetljivosti, uključujući angioedem. Klinički znakovi uključivali su oticanje lica, usta (jezik, usne i desni), vrata (grlo i ždrijelo) te ekstremiteta. Rijetko je prijavljen po život opasan angioedem koji iziskuje hitnu liječničku pomoć zbog ugroženosti disanja. Bolesnici u kojih se jave navedeni simptomi moraju prekinuti liječenje vareniklinom i odmah se obratiti zdravstvenom radniku.

## Kožne reakcije

Nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika koji uzimaju vareniklin prijavljene su i rijetke, ali teške kožne reakcije, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i multiformni eritem. Budući da te kožne reakcije mogu ugroziti život, bolesnici moraju prekinuti liječenje na prvi znak osipa ili kožne reakcije i odmah se obratiti zdravstvenom radniku.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

S obzirom na značajke vareniklina i dosadašnje kliničko iskustvo, CHAMPIX ne ulazi u klinički značajne interakcije s drugim lijekovima. Ne preporučuje se prilagođavati dozu lijeka CHAMPIX ni istodobno primijenjenih lijekova navedenih u nastavku.

Ispitivanja *in vitro* pokazuju da nije vjerojatno da bi vareniklin mogao izmijeniti farmakokinetiku lijekova koji se prvenstveno metaboliziraju putem enzima citokroma P450.

Nadalje, budući da metabolizam vareniklina predstavlja manje od 10% njegova klirensa, nije vjerojatno da bi djelatne tvari koje utječu na sustav citokroma P450 mogle izmijeniti farmakokinetiku vareniklina (vidjeti dio 5.2) pa stoga neće biti potrebno prilagođavati dozu lijeka CHAMPIX.

Ispitivanja *in vitro* pokazuju da vareniklin pri terapijskim koncentracijama ne inhibira bubrežne transportne proteine u ljudi. Stoga nije vjerojatno da bi vareniklin mogao utjecati na djelatne tvari čiji se klirens provodi bubrežnom sekrecijom (npr. metformin - vidjeti u nastavku).

### Metformin

Vareniklin nije utjecao na farmakokinetiku metformina. Metformin nije utjecao na farmakokinetiku vareniklina.

### Cimetidin

Istodobna primjena cimetidina s vareniklinom povećala je sistemska izloženost vareniklinu za 29% zbog smanjenja bubrežnog klirensa vareniklina. Ne preporučuje se prilagođavati dozu zbog istodobne primjene cimetidina u ispitanika s normalnom bubrežnom funkcijom ili u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega. U bolesnika s teškim oštećenjem bubrega treba izbjegavati istodobnu primjenu cimetidina i vareniklina.

### Digoksin

Vareniklin nije izmijenio farmakokinetiku digoksina u stanju dinamičke ravnoteže.

### Varfarin

Vareniklin nije izmijenio farmakokinetiku varfarina. Vareniklin nije utjecao na protrombinsko vrijeme (INR). Prestanak pušenja sam po sebi može dovesti do promjena u farmakokinetici varfarina (vidjeti dio 4.4).

## Alkohol

Klinički podaci o mogućim interakcijama između alkohola i vareniklina su ograničeni. Postoje izvješća nakon stavljanja lijeka u promet o pojačanim učincima intoksikacije alkoholom u bolesnika koji se liječe vareniklinom. Uzročna veza između tih događaja i primjene vareniklina nije ustanovljena.

## Primjena u kombinaciji s drugim terapijama za prestanak pušenja

### *Bupropion*

Vareniklin nije izmijenio farmakokinetiku bupropiona u stanju dinamičke ravnoteže.

### *Nikotinska zamjenska terapija*

Kad su vareniklin i transdermalna nikotinska zamjenska terapija primjenjivani istodobno tijekom 12 dana u pušača, došlo je do statistički značajnog smanjenja prosječnog sistoličkog krvnog tlaka (srednja vrijednost 2,6 mmHg) izmjerena na zadnji dan ispitivanja. U tom je ispitivanju incidencija mučnine, glavobolje, povraćanja, omaglice, dispepsije i umora pri kombiniranoj terapiji bila veća nego kad je nikotinska zamjenska terapija primijenjena samostalno.

Nisu ispitane sigurnost i djelotvornost lijeka CHAMPIX u kombinaciji s drugim terapijama za odvikavanje od pušenja.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Umjerena količina podataka u trudnica ukazuje da vareniklin ne uzrokuje malformacije i da nema fetalni/neonatalni toksični učinak (vidjeti dio 5.1).

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu vareniklina tijekom trudnoće (vidjeti dio 5.1).

### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se vareniklin u majčino mlijeko. Istraživanja na životinjama ukazuju na to da se vareniklin izlučuje u mlijeko životinja. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom CHAMPIX uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

### Plodnost

Nema kliničkih podataka o učincima vareniklina na plodnost.

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju standardnih ispitivanja plodnosti u mužjaka i ženki štakora (vidjeti dio 5.3).

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

CHAMPIX može malo ili umjereno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. CHAMPIX može izazvati omaglicu i somnolenciju te tako utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnicima se savjetuje da ne voze, ne rukuju složenim strojevima i ne poduzimaju druge potencijalno opasne aktivnosti dok se ne utvrdi utječe li ovaj lijek na njihovu sposobnost da to čine.

## 4.8 Nuspojave

### Sažetak sigurnosnog profila

Prestanak pušenja, uz liječenje ili bez njega, povezuje se s različitim simptomima. Primjerice, u bolesnika koji su pokušavali prestati pušiti prijavljeno je disforno ili depresivno raspoloženje; nesanica, razdražljivost, frustracija ili ljutnja; anksioznost; poteškoće s koncentracijom; nemir; usporen srčani ritam; pojačan tek ili povećanje tjelesne težine. Dizajn i analiza studija koje su ispitivale CHAMPIX nisu učinjene na način da mogu ustanoviti razliku između nuspojava uzrokovanih liječenjem ispitivanim lijekom i onih koje bi mogle biti povezane s ustezanjem od nikotina. Nuspojave se temelje na ocjeni podataka iz ispitivanja faze 2-3 prije stavljanja lijeka u promet te su ažurirane na temelju objedinjenih podataka iz 18 placebo kontroliranih ispitivanja prije i nakon stavljanja lijeka u promet, uključujući približno 5000 bolesnika liječenih vareniklinom.

U bolesnika liječenih preporučenom dozom od 1 mg dvaput na dan nakon početnog razdoblja titracije najčešće prijavljena nuspojava bila je mučnina (28,6%). U većini se slučajeva mučnina javila u ranoj fazi liječenja, bila je blaga do umjerena, a rijetko je dovela do prekida liječenja.

### Tablični prikaz nuspojava

U sljedećoj su tablici sve nuspojave čija je incidencija bila veća kod primjene vareniklina nego kod primjene placeba navedene po organskim sustavima i učestalosti (vrlo često  $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ) i rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Organski sustav	Nuspojava
<b>Infekcije i infestacije</b>	
vrlo često	nazofaringitis
često	bronhitis, sinusitis
manje često	gljivična infekcija, virusna infekcija
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	
rijetko	smanjen broj trombocita
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	
često	povećanje tjelesne težine, smanjeni tek, pojačan tek
manje često	hiperglikemija
rijetko	šećerna bolest, polidipsija
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	
vrlo često	neuobičajeni snovi, nesanica
manje često	suicidalna ideacija, agresija, panična reakcija, neuobičajeno razmišljanje, nemir, promjene raspoloženja, depresija*, anksioznost*, halucinacije*, povećan libido, smanjen libido
rijetko	psihoza, somnambulizam, neuobičajeno ponašanje, disforija, bradifrenija
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	
vrlo često	glavobolja
često	somnolencija, omaglica, disgeuzija
manje često	napadaj, tremor, letargija, hipoestezija
rijetko	cerebrovaskularni incident, hipertonija, dizartrija, poremećaj koordinacije, hipogeuzija, poremećaj cirkadijalnog ritma spavanja
<b>Poremećaji oka</b>	
manje često	konjuktivitis, bol u oku
rijetko	skotom, promjena boje bjeloočnice, midrijaza, fotofobija, miopija, pojačano suženje
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	
manje često	tinitus

<b>Organski sustav</b>	<b>Nuspojava</b>
<b>Srčani poremećaji</b>	
manje često	infarkt miokarda, angina pectoris, tahikardija, palpitacije, ubrzan srčani ritam
rijetko	fibrilacija atrijska, sniženje ST-segmenta u elektrokardiogramu, smanjenje amplitude T-vala u elektrokardiogramu
<b>Krvožilni poremećaji</b>	
manje često	povišen krvni tlak, navale vrućine
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>	
često	dispneja, kašalj
manje često	upala gornjih dišnih puteva, kongestija dišnih puteva, disfonija, alergijski rinitis, nadražnost grla, kongestija sinusa, prekomjerna sekrecija sluzi iz nosa niz ždrijelo, rinoreja
rijetko	laringealna bol, hrkanje
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	
vrlo često	mučnina
često	gastroezofagealna refluksna bolest, povraćanje, konstipacija, proljev, distenzija abdomena, bol u abdomenu, zubobolja, dispepsija, flatulencija, suha usta
manje često	hematohezijska, gastritis, promjene uobičajenog ritma pražnjenja crijeva, podrigivanje, aftozni stomatitis, bol u gingivi
rijetko	hematemeza, neuobičajen feces, naslage na jeziku
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
često	osip, pruritus
manje često	eritem, akne, hiperhidroza, noćno znojenje
rijetko	teške kožne reakcije, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i multiformni eritem, angioedem
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	
često	artralgija, mijalgija, bol u leđima
manje često	grčevi u mišićima, muskuloskeletna bol u prsištu
rijetko	ukočenost zglobova, kostohondritis
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>	
manje često	polakizurija, nokturija
rijetko	glikozurija, poliurija
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>	
manje često	menoragija
rijetko	iscjedak iz vagine, seksualna disfunkcija
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	
često	bol u prsištu, umor
manje često	nelagoda u prsištu, bolest nalik gripi, pireksija, astenija, malaksalost
rijetko	osjećaj hladnoće, cista
<b>Pretrage</b>	
često	odstupanja u rezultatima testova jetrene funkcije
rijetko	poremećene vrijednosti sjemena, povišena vrijednost C-reaktivnog proteina, smanjena vrijednost kalcija u krvi
* učestalost procijenjena na temelju opservacijskog kohortnog ispitivanja nakon stavljanja lijeka u promet	

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**



## 4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima prije stavljanja lijeka u promet nisu zabilježeni slučajevi predoziranja.

U slučaju predoziranja treba po potrebi primijeniti standardne potporne mjere.

Pokazalo se da se vareniklin može odstraniti dijalizom u bolesnika u krajnjoj fazi bubrežne bolesti (vidjeti dio 5.2), ali nema iskustva s dijalizom nakon predoziranja.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali lijekovi koji djeluju na živčani sustav; lijekovi za liječenje poremećaja ovisnosti; lijekovi za liječenje ovisnosti o nikotinu, ATK oznaka: N07BA03

#### Mehanizam djelovanja

Vareniklin se visokim afinitetom i selektivnošću veže za  $\alpha 4\beta 2$  neuronske nikotinske acetilkolinske receptore, gdje djeluje kao djelomični agonist - tvar koja djeluje i kao agonist, s manjom intrinzičnom djelotvornošću od nikotina, ali i kao antagonist u prisutnosti nikotina.

Elektrofiziološka ispitivanja *in vitro* i neurokemijska ispitivanja *in vivo* pokazala su da se vareniklin veže na  $\alpha 4\beta 2$  neuronske nikotinske acetilkolinske receptore i stimulira aktivnost koju posreduju receptori, ali u značajno manjem stupnju od nikotina. Nikotin se u ljudi natječe za isto vezno mjesto  $\alpha 4\beta 2$  nAChR za koje vareniklin ima veći afinitet. Stoga vareniklin može djelotvorno blokirati sposobnost nikotina da u potpunosti aktivira  $\alpha 4\beta 2$  receptore i mezolimbčki dopaminski sustav - neuronski mehanizam u podlozi poticaja i doživljava ugođe nakon pušenja. Vareniklin je visoko selektivan i jače se veže za receptorski podtip  $\alpha 4\beta 2$  ( $K_i=0,15$  nM) nego za ostale uobičajene nikotinske receptore ( $\alpha 3\beta 4$   $K_i=84$  nM,  $\alpha 7$   $K_i=620$  nM,  $\alpha 1\beta\gamma\delta$   $K_i=3400$  nM), odnosno nenikotinske receptore i prijenosnike ( $K_i > 1\mu\text{M}$ , osim za 5-HT<sub>3</sub> receptore:  $K_i=350$  nM).

#### Farmakodinamički učinci

Djelotvornost lijeka CHAMPIX u odvikavanju od pušenja rezultat je djelomično agonističkog djelovanja vareniklina na  $\alpha 4\beta 2$  nikotinski receptor, gdje njegovo vezivanje proizvodi učinak koji je dostatan za ublažavanje simptoma žudnje i ustezanja (agonističko djelovanje), dok istodobno umanjuje učinke koji potiču na pušenje i izazivaju osjećaj ugođe tako što sprječava vezivanje nikotina za  $\alpha 4\beta 2$  receptore (antagonističko djelovanje).

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Veća je vjerojatnost da će terapija odvikavanja od pušenja biti uspješna u bolesnika koji su motivirani za prestanak pušenja te kojima su pruženi dodatni savjeti i potpora.

Djelotvornost lijeka CHAMPIX u odvikavanju od pušenja dokazana je u 3 klinička ispitivanja u kojima su sudjelovali kronični pušači ( $\geq 10$  cigareta na dan). Dvije tisuće šesto devetnaest (2619) bolesnika primalo je CHAMPIX u dozi od 1 mg dvaput na dan (nakon titracije tijekom prvog tjedna), 669 bolesnika primalo je bupropion u dozi od 150 mg dvaput na dan (također nakon titracije), a 684 bolesnika primala su placebo.

#### *Komparativna klinička ispitivanja*

Dva jednaka dvostruko slijepa klinička ispitivanja prospektivno su uspoređivala djelotvornost lijeka CHAMPIX (1 mg dvaput na dan), bupropiona u obliku s produljenim otpuštanjem (150 mg dvaput na dan) i placebo u odvikavanju od pušenja. U tim ispitivanjima u trajanju od 52 tjedna bolesnici su liječeni 12 tjedana, nakon čega je uslijedila faza od 40 tjedana bez terapije.

Primarna mjera ishoda tih dvaju ispitivanja bila je stopa kontinuiranog prestanka pušenja tijekom 4 tjedna (eng. *4-week continuous quit rate*, 4W-CQR), od 9. do 12. tjedna, potvrđena izdisajnim testom ugljikova monoksida (CO). Primarna mjera ishoda za CHAMPIX pokazala je statističku superiornost ovoga lijeka u odnosu na bupropion i placebo.

Nakon 40 tjedana bez terapije ključna sekundarna mjera ishoda u oba je ispitivanja bila stopa kontinuirane apstinencije (engl. *continued abstinence*, CA) u 52. tjednu. CA je definirana kao udio svih liječenih ispitanika koji nisu pušili (čak niti jedan dim cigarete) između 9. i 52. tjedna i u kojih izmjerena količina CO u izdisaju nije bila >10 ppm.

4W-CQR (od 9. do 12. tjedna) i stopa CA (od 9. do 52. tjedna) u ispitivanjima 1 i 2 prikazani su u sljedećoj tablici:

	Ispitivanje 1 (n=1022)		Ispitivanje 2 (n=1023)	
	4W CQR	CA 9.-52. tjedan	4W CQR	CA 9.-52. tjedan
CHAMPIX	44,4%	22,1%	44,0%	23,0%
Bupropion	29,5%	16,4%	30,0%	15,0%
Placebo	17,7%	8,4%	17,7%	10,3%
Omjer izgleda CHAMPIX naspram placeba	3,91 p<0,0001	3,13 p<0,0001	3,85 p<0,0001	2,66 p<0,0001
Omjer izgleda CHAMPIX naspram bupropiona	1,96 p<0,0001	1,45 p<0,0640	1,89 p<0,0001	1,72 p<0,0062

#### *Žudnja, simptomi ustezanja i učinci koji potiču na pušenje koje su prijavili bolesnici*

U oba su ispitivanja (1 i 2) tijekom aktivnog liječenja žudnja i simptomi ustezanja bili značajno smanjeni u bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala CHAMPIX u odnosu na skupinu koja je primala placebo. CHAMPIX je u usporedbi s placebo također značajno umanjio učinke koji potiču na pušenje i koji bi mogli održati pušačko ponašanje u onih bolesnika koji puše tijekom liječenja. Učinci vareniklina na žudnju, simptome ustezanja i učinke koji potiču na pušenje nisu mjereni tijekom dugoročne faze praćenja u kojoj bolesnici nisu primali lijek.

#### *Ispitivanje održavanja apstinencije*

U trećem je ispitivanju procijenjena korist dodatnih 12 tjedana liječenja lijekom CHAMPIX u svrhu održavanja apstinencije. Bolesnici su u tom otvorenom ispitivanju (n=1927) primali CHAMPIX u dozi od 1 mg dvaput na dan tijekom 12 tjedana. Bolesnici koji su prestali pušiti do 12. tjedna zatim su randomizirani u skupinu koja je dodatnih 12 tjedana primala ili CHAMPIX (1 mg dvaput na dan) ili placebo. Ispitivanje je trajalo ukupno 52 tjedna.

Primarna mjera ishoda ispitivanja bila je stopa kontinuirane apstinencije potvrđene izdisajnim testom ugljikova monoksida od 13. do 24. tjedna u dvostruko slijepoj fazi liječenja. Ključna sekundarna mjera ishoda bila je stopa kontinuirane apstinencije (CA) od 13. do 52. tjedna.

Ovo je ispitivanje pokazalo korist dodatnih 12 tjedana liječenja lijekom CHAMPIX u dozi od 1 mg dvaput na dan u svrhu održavanja apstinencije od pušenja u usporedbi s placebo: superiornost u odnosu na placebo s obzirom na udio CA održana je do 52. tjedna. Ključni rezultati sažeti su u sljedećoj tablici:

#### **Stope kontinuirane apstinencije u ispitanika koji su primali Champix u usporedbi s placebo**

	CHAMPIX n=602	Placebo n=604	Razlika (95% CI)	Omjer izgleda (95% CI)
CA* 13.-24. tjedan	70,6%	49,8%	20,8% (15,4%; 26,2%)	2,47 (1,95; 3,15)
CA* 13.-52. tjedan	44,0%	37,1%	6,9% (1,4%; 12,5%)	1,35 (1,07; 1,70)

\*CA: stopa kontinuirane apstinencije

Na temelju dosadašnjeg ograničenog iskustva ne može se utvrditi klinička djelotvornost lijeka CHAMPIX u bolesnika crne rase.

#### *Fleksibilan datum prestanka pušenja između 1. i 5. tjedna*

Djelotvornost i sigurnost vareniklina procijenjena je u pušača koji su imali mogućnost prestati pušiti između 1. i 5. tjedna liječenja. U tom ispitivanju u trajanju od 24 tjedna bolesnici su liječeni 12 tjedana, nakon čega je uslijedila faza praćenja od 12 tjedana bez terapije. Stopa kontinuiranog prestanka pušenja tijekom 4 tjedna (od 9. do 12. tjedna) iznosila je 53,9% za vareniklin, a 19,4% za placebo (razlika = 34,5%, 95% CI: 27,0% - 42,0%), a kontinuirane apstinencije od 9. do 24. tjedna bila je 35,2% (vareniklin) naspram 12,7% (placebo) (razlika = 22,5%, 95% CI: 15,8% - 29,1%). Bolesnicima koji nisu željeli ili nisu mogli odrediti ciljni datum prestanka pušenja unutar 1-2 tjedna moglo se ponuditi da započnu liječenje i zatim odaberu datum prestanka pušenja unutar 5 tjedana.

#### *Ispitivanje s ispitanicima ponovno liječenim lijekom CHAMPIX:*

CHAMPIX je procijenjen u dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju u kojem je sudjelovalo 494 ispitanika koji su prethodno pokušali prestati pušiti uz CHAMPIX, a nisu uspjeli prestati, ili su ponovno počeli pušiti nakon liječenja. Nisu uključivani ispitanici u kojih su se javile povezane nuspojave tijekom prethodnog liječenja. Ispitanici su randomizirani 1:1 da primaju CHAMPIX u dozi od 1 mg dvaput na dan (N=249) ili placebo (N=245) tijekom 12 tjedana liječenja, nakon čega je uslijedilo razdoblje praćenja do 40 tjedana. Bolesnici uključeni u ovo ispitivanje uzimali su CHAMPIX kao pokušaj prestanka pušenja u prošlosti (liječenje je ukupno trajalo najmanje dva tjedna), najmanje tri mjeseca prije uključivanja u ispitivanje, a pušili su najmanje četiri tjedna.

Bolesnici liječeni lijekom CHAMPIX imali su višu stopu apstinencije potvrđene izdisajnim testom ugljikova monoksida tijekom 9. do 12. tjedna i od 9. do 52. tjedna u usporedbi s ispitanicima liječenih placebo. Ključni rezultati sažeti su u sljedećoj tablici:

#### **Stope kontinuirane apstinencije u ispitanika koji su primali Champix u usporedbi s placebo**

	CHAMPIX n=249	Placebo n=245	Omjer izgleda (95% CI), p vrijednost
CA* 9.-12. tjedan	45,0%	11,8%	7,08 (4,34; 11,55), p<0,0001
CA* 9.-52. tjedan	20,1%	3,3%	9,00 (3,97; 20,41), p<0,0001

\*CA: stopa kontinuirane apstinencije

#### *Postepeni pristup prestanku pušenja*

CHAMPIX je ocijenjen u dvostruko slijepom placebo kontroliranom ispitivanju u trajanju od 52 tjedna na 1510 ispitanika koji nisu mogli ili nisu željeli prestati pušiti unutar četiri tjedna, ali su željeli postepeno smanjiti pušenje tijekom 12 tjedana prije prestanka. Ispitanici su randomizirani da dobivaju CHAMPIX 1 mg dvaput na dan (n=760) ili placebo (n=750) tijekom 24 tjedna i praćeni su nakon liječenja do 52. tjedna. Ispitanici su primili uputu da smanje broj popušanih cigareta za najmanje 50 posto do kraja prva četiri tjedna liječenja, a nakon toga još dodatno za 50% od četvrtog do osmog tjedna liječenja, s ciljem dostizanja potpune apstinencije do 12. tjedna. Nakon početne 12-tjedne faze smanjivanja, ispitanici su nastavili liječenje još 12 tjedana. Ispitanici koji su primali lijek CHAMPIX imali su znatno višu stopu kontinuirane apstinencije u usporedbi s placebo; ključni rezultati sažeti su u sljedećoj tablici:

#### **Stope kontinuirane apstinencije u ispitanika koji su primali Champix u usporedbi s placebo**

	CHAMPIX n=760	Placebo n=750	Omjer izgleda (95% CI), p vrijednost
CA* 15.-24. tjedan	32,1%	6,9%	8,74 (6,09; 12,53), p<0,0001
CA* 21.-52. tjedan	27,0%	9,9%	4,02 (2,94; 5,50), p<0,0001

\*CA: stopa kontinuirane apstinencije

Sigurnosni profil lijeka CHAMPIX u ovom ispitivanju bio je u skladu s onim iz ispitivanja prije stavljanja u promet.

#### *Ispitanici s kardiovaskularnom bolešću*

CHAMPIX je ispitan u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u kojem su sudjelovali ispitanici sa stabilnom kardiovaskularnom bolešću (osim ili pored hipotenzije) koja je dijagnosticirana prije više od 2 mjeseca. Ispitanici su randomizirani da primaju ili CHAMPIX u dozi od 1 mg dvaput na dan (n=353) ili placebo (n=350) tijekom 12 tjedana, nakon čega je uslijedilo razdoblje praćenja od 40 tjedana. 4W CQR iznosio je 47,3% za vareniklin i 14,3% za placebo, dok je udio CA od 9. do 52. tjedna bio 19,8% (vareniklin) naspram 7,4% (placebo).

Smrtne slučajeve i ozbiljne kardiovaskularne događaje procijenilo je zaslijepljeno povjerenstvo. Sljedeći procijenjeni događaji su se u obje skupine pojavljivali s učestalošću od  $\geq 1\%$  tijekom liječenja (ili u razdoblju od 30 dana nakon liječenja): infarkt miokarda bez smrtnog ishoda (1,1% za CHAMPIX i 0,3% za placebo) te hospitalizacija zbog angine pektoris (0,6% za CHAMPIX i 1,1% za placebo). Tijekom razdoblja praćenja do najdulje 52. tjedna, u kojem bolesnici nisu primali lijek, procijenjeni su događaji uključivali potrebu za koronarnom revaskularizacijom (2,0% naspram 0,6%), hospitalizaciju zbog angine pektoris (1,7% naspram 1,1%) i novu dijagnozu periferne vaskularne bolesti ili prijam radi zahvata povezanog s perifernom vaskularnom bolešću (1,4% naspram 0,6%). Neki bolesnici kojima je bila potrebna koronarna revaskularizacija bili su podvrgnuti tom zahvatu u sklopu liječenja infarkta miokarda bez smrtnog ishoda i hospitalizacije zbog angine pektoris. Tijekom ispitivanja u trajanju od 52 tjedna smrt zbog kardiovaskularnog razloga nastupila je u 0,3% bolesnika liječenih lijekom CHAMPIX i u 0,6% ispitanika koji su primali placebo.

Provedena je metaanaliza podataka iz 15 kliničkih ispitivanja koja su trajala  $\geq 12$  tjedana i obuhvatila 7002 bolesnika (4190 bolesnika primala su CHAMPIX, a 2812 placebo), kako bi se sustavno procijenila kardiovaskularna sigurnost primjene lijeka CHAMPIX. U metaanalizu je bilo uključeno i prethodno opisano ispitivanje s bolesnicima sa stabilnom kardiovaskularnom bolešću.

Ključna analiza kardiovaskularne sigurnosti uključivala je pojavu i vrijeme pojave kompozitne mjere ishoda velikih štetnih kardiovaskularnih događaja (engl. *major adverse cardiovascular events*, MACE) koji su obuhvaćali smrt zbog kardiovaskularnog razloga, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda i moždani udar bez smrtnog ishoda. Te događaje uključene u mjeru ishoda procijenilo je neovisno povjerenstvo. Ukupno je tijekom liječenja u sklopu ispitivanja obuhvaćenih metaanalizom nastupio mali broj MACE događaja (CHAMPIX 7 [0,17%]; placebo 2 [0,07%]). Uz to, mali broj MACE događaja javio se do 30 dana nakon liječenja (CHAMPIX 13 [0,31%]; placebo 6 [0,21%]).

Metaanaliza je pokazala da je izloženost lijeku CHAMPIX u bolesnika dovela do omjera rizika za MACE događaje od 2,83 (95% intervala pouzdanosti od 0,76 do 10,55,  $p=0,12$ ) tijekom liječenja i 1,95 (95% intervala pouzdanosti od 0,79 do 4,82,  $p=0,15$ ) do 30 dana nakon liječenja. To odgovara procijenjenom povećanju broja MACE događaja od 6,5 odnosno 6,3 događaja na 1000 bolesnik godina, ovisno o izloženosti. Omjer rizika za MACE događaje bio je veći u bolesnika u kojih su uz pušenje postojali i drugi faktori kardiovaskularnog rizika u usporedbi s bolesnicima koji osim pušenja nisu imali druge faktore kardiovaskularnog rizika. U metaanalizi su u skupinama koje su primale CHAMPIX i u skupinama koje su primale placebo zabilježene podjednake stope smrtnosti zbog bilo kojeg uzroka (CHAMPIX 6 [0,14%]; placebo 7 [0,25%]) i smrtnosti zbog kardiovaskularnih uzroka (CHAMPIX 2 [0,05%]; placebo 2 [0,07%]).

#### *Procjena kardiovaskularne sigurnosti u osoba sa ili bez psihijatrijskih poremećaja u anamnezi*

Kardiovaskularna (KV) sigurnost lijeka CHAMPIX procijenjena je u ispitivanju u osoba sa ili bez psihijatrijskih poremećaja u anamnezi (ishodišno ispitivanje, vidjeti dio 5.1 – *Ispitivanje neuropsihijatrijske sigurnosti*) i u njegovom nastavku bez liječenja, Ispitivanju za procjenu kardiovaskularne sigurnosti u koje je bilo uključeno 4595 od 6293 osoba koje su završile sudjelovanje u ishodišnom ispitivanju (N=8058) i praćene su do 52. tjedna. Od svih ispitanika liječenih u ishodišnom ispitivanju, 1749 (21,7%) je imalo srednji KV rizik i 644 (8,0%) je imalo visok KV rizik, definirano prema Framinghamovoj ljestvici.

Primarna KV mjera ishoda bilo je vrijeme do velikih štetnih kardiovaskularnih događaja (engl. *major adverse cardiovascular events*, MACE), definiranih kao smrt zbog kardiovaskularnih razloga, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda ili moždani udar bez smrtnog ishoda koji su se javili tijekom liječenja. Smrti i kardiovaskularne događaje procjenjivalo je zaslijepljeno, neovisno povjerenstvo.

U tablici u nastavku prikazani su incidencija MACE i omjeri hazarda u odnosu na placebo u svim ispitivanim skupinama tijekom liječenja, kumulativno za period liječenja plus 30 dana te do kraja ispitivanja.

	<b>CHAMPIX N=2016</b>	<b>Bupropion N=2006</b>	<b>NRT N=2022</b>	<b>Placebo N=2014</b>
<b><i>Tijekom liječenja</i></b>				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
<i>Omjer hazarda (95% CI) naspram placeba</i>	0,29 (0,05; 1,68)	0,50 (0,10; 2,50)	0,29 (0,05; 1,70)	
<b><i>Tijekom liječenja plus 30 dana</i></b>				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
<i>Omjer hazarda (95% CI) naspram placeba</i>	0,29 (0,05; 1,70)	0,51 (0,10; 2,51)	0,50 (0,1; 2,48)	
<b><i>Do kraja ispitivanja</i></b>				
MACE, n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
<i>Omjer hazarda (95% CI) naspram placeba</i>	0,39 (0,12; 1,27)	1,09 (0,42; 2,83)	0,75 (0,26; 2,13)	

Primjena lijeka CHAMPIX, bupropiona i NRT ne povezuje se s povećanim rizikom od KV štetnih događaja u pušača liječenih do najviše 12 tjedana i praćenih do 1 godinu u usporedbi s placebo, premda se povezanost zbog relativno malog ukupnog broja događaja ne može u potpunosti isključiti.

*Ispitanici s blagom do umjerenom kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB)*

Djelotvornost i sigurnost lijeka CHAMPIX (1 mg dvaput na dan) u odvikavanju od pušenja u ispitanika s blagim do umjerenim KOPB-om dokazana je u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju. U tom ispitivanju u trajanju od 52 tjedna bolesnici su liječeni 12 tjedana, nakon čega je uslijedila faza praćenja od 40 tjedana bez terapije. Primarna mjera ishoda ispitivanja bila je stopa kontinuiranog prestanka pušenja tijekom 4 tjedna (4W CQR), od 9. do 12. tjedna, a ključna sekundarna mjera ishoda bila je kontinuirana apstinencija (CA) od 9. do 52. tjedna. Sigurnosni profil vareniklina bio je usporediv s onime što je prijavljeno u drugim ispitivanjima u općoj populaciji, uključujući i sigurnost za pluća. Rezultati za 4W CQR (od 9. do 12. tjedna) i stopa CA (od 9. do 52. tjedna) prikazani su u sljedećoj tablici:

	<b>4W CQR</b>	<b>CA 9.-52. tjedan</b>
CHAMPIX (n = 248)	42,3%	18,5%
Placebo (n=251)	8,8%	5,6%
Omjer izgleda (CHAMPIX naspram placeba)	8,40 p<0,0001	4,04 p<0,0001

*Ispitivanje s ispitanicima s velikim depresivnim poremećajem:*

Djelotvornost vareniklina je ocijenjena u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju u kojem je sudjelovalo 525 ispitanika koji su imali anamnezu velike depresije u protekle dvije godine ili su bili na stabilnoj terapiji. Stopa prestanka u toj populaciji bila je slična onoj prijavljenoj u općoj populaciji. Kontinuirana stopa apstinencije između 9. i 12. tjedna bila je 35,9% u grupi ispitanika liječenih vareniklinom naspram 15,6% u placebo grupi (OR 3,35 (95% CI

2,16-5,21)). Također između 9. i 52. tjedna bila je 20,3% naspram 10,4% (OR 2,36 (95% CI 1,40-3,98)). Najčešće prijavljene nuspojave ( $\geq 10\%$ ) u ispitanika koji su uzimali vareniklin bile su mučnina (27,0% naspram 10,4% kod primjene placeba), glavobolja (16,8% naspram 11,2%), neuobičajeni snovi (11,3% naspram 8,2%), nesanica (10,9% naspram 4,8%) i razdražljivost (10,9% naspram 8,2%). Psihijatrijske ljestvice nisu pokazale razliku između skupine koja je uzimala vareniklin i one koja je uzimala placebo, kao ni opće pogoršanje depresije ili drugih psihijatrijskih poremećaja tijekom ispitivanja u obje skupine.

#### *Ispitivanje s ispitanicima sa stabilnom shizofrenijom ili shizoafektivnim poremećajem:*

Sigurnost i podnošljivost vareniklina ocijenjeni su u dvostruko slijepom ispitivanju u kojem je sudjelovalo 128 pušača sa stabilnom shizofrenijom ili shizoafektivnim poremećajem, liječenih antipsihoticima. Ispitanici su randomizirani u omjeru 2:1 da primaju ili vareniklin (1 mg dvaput na dan) ili placebo tijekom 12 tjedana, nakon čega je uslijedilo razdoblje praćenja bez terapije u trajanju od 12 tjedana.

Najčešće prijavljene nuspojave u ispitanika koji su uzimali vareniklin bile su mučnina (23,8% naspram 14,0% kod primjene placeba), glavobolja (10,7% naspram 18,6% kod primjene placeba) i povraćanje (10,7% naspram 9,3% kod primjene placeba). Od prijavljenih neuropsihijatrijskih nuspojava nesanica je bila jedina nuspojava prijavljena u  $\geq 5\%$  ispitanika u obje skupine čija je stopa incidencije bila viša kod primjene vareniklina nego kod primjene placeba (9,5% naspram 4,7%).

Sveukupno nije došlo do pogoršanja shizofrenije niti u jednoj skupini, mjereno psihijatrijskim ljestvicama, a nije došlo ni do ukupnih promjena u ekstrapiramidnim znakovima.

U skupini koja je primala vareniklin je u odnosu na skupinu koja je primala placebo veći broj ispitanika prijavio suicidalne ideacije ili ponašanje prije uključivanja u ispitivanje (cjeloživotna anamneza) i nakon završetka razdoblja aktivnog liječenja (od 33. do 85. dana nakon posljednje doze liječenja). Tijekom razdoblja aktivnog liječenja incidencija događaja povezanih sa samoubojstvom bila je podjednaka u ispitanika koji su primali vareniklin i onih koji su primali placebo (11 naspram 9,3%). Postotak ispitanika liječenih vareniklinom u kojih su se događaji povezani sa samoubojstvom javili tijekom razdoblja aktivnog liječenja ostao je nepromijenjen u usporedbi s razdobljem nakon liječenja; u skupini koja je primala placebo taj je postotak bio niži u razdoblju nakon liječenja. Iako nije izvršeno nijedno samoubojstvo, došlo je do pokušaja samoubojstva u jednog bolesnika liječenog vareniklinom koji je u anamnezi već imao nekoliko sličnih pokušaja. Ograničeni podaci dostupni iz ovog jednog ispitivanja odvikavanja od pušenja nisu dostatni za donošenje konačnih zaključaka o sigurnosti primjene u bolesnika sa shizofrenijom ili shizoafektivnim poremećajem.

#### *Ispitivanje neuropsihijatrijske sigurnosti u ispitanika sa ili bez psihijatrijskog poremećaja u anamnezi*

Vareniklin je procjenjivan u randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju kontroliranom djelatnom tvari i placeboom koje je uključivalo ispitanike s psihijatrijskim poremećajem u anamnezi (psihijatrijska kohorta, N=4074) i ispitanike bez psihijatrijskog poremećaja u anamnezi (nepsihijatrijska kohorta, N=3984). Ispitanici u dobi od 18 do 75 godina, koji su pušili 10 ili više cigareta na dan bili su randomizirani u omjeru 1:1:1:1 na terapiju vareniklinom 1 mg dva puta na dan, bupropionom SR 150 mg dva puta na dan, flasterom nikotinske zamjenske terapije (NRT) 21 mg/dan, s postupnim smanjenjem doze ili na uzimanje placeba kroz razdoblje liječenja od 12 tjedana; nakon toga su praćeni u razdoblju od još 12 tjedana nakon terapije.

Primarni ishod bio je kombinacija sljedećih neuropsihijatrijskih (engl. *neuropsychiatric*, NPS) štetnih događaja: teški događaji tjeskobe, depresije, nenormalnih osjećanja ili neprijateljstva i/ili umjereni ili teški događaji agitacije, agresije, deluzija, halucinacija, homicidalnih ideacija, manije, panike, paranoje, psihoze, suicidalnih ideacija, suicidalnog ponašanja ili ostvarenog samoubojstva.

Sljedeća tablica prikazuje stope kompozitnog primarnog ishoda NPS štetnih događaja po liječevoj skupini i razlike u rizicima (95% CI) naspram placeba u **nepsihijatrijskoj kohorti**.

Pored toga, tablica prikazuje podskupinu kompozitnog ishoda NPS štetnih događaja teškog intenziteta:

	Nepsihijatrijska kohorta N=3984			
	Vareniklin	Bupropion	NRT	Placebo
<b>Broj liječenih bolesnika</b>	990	989	1006	999
<b>Kompozitni ishod NPS štetnog događaja, n (%)</b>	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
<b>Razlika u riziku (95% CI) naspram placeba</b>	-1,28 (-2,40; -0,15)	-0,08 (-1,37; 1,21)	-0,21 (-1,54; 1,12)	
<b>Kompozitni ishod NPS štetnih događaja jakog intenziteta n (%)</b>	1 (0,1)	4 (0,4)	3 (0,3)	5 (0,5)

NRT=flaster nikotinske zamjenske terapije

Stope događaja u kompozitnom ishodu bile su niske u svim liječenim skupinama i bile su slične ili niže za svako liječenje djelatnom tvari u usporedbi s placebom. Primjena vareniklina, bupropiona i NRT-a u nepsihijatrijskoj kohorti nije bila povezana sa značajno povećanim rizikom od NPS štetnih događaja u kompozitnom primarnom ishodu u usporedbi s placebom (95%-tni intervali pouzdanosti bili su niži od nule ili su uključivali nulu).

Postotak ispitanika sa suicidalnom ideacijom i/ili ponašanjem koje se temelji na Columbia ljestvici ocjenjivanja ozbiljnosti suicidalnosti (engl. *Columbia-Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS*), bio je sličan između skupina koje su primale vareniklin i placebo tijekom liječenja i praćenja bez liječenja, kako je to prikazano u sljedećoj tablici:

	Nepsihijatrijska kohorta N=3984			
	Vareniklin  N=990 n (%)	Bupropion  N=989 n (%)	NRT  N=1006 n (%)	Placebo  N=999 n (%)
<b>Tijekom liječenja</b>				
Ocijenjeni broj	988	983	996	995
Suicidalno ponašanje i/ili ideacije	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Suicidalno ponašanje	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Suicidalne ideacije	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
<b>Tijekom praćenja</b>				
Ocijenjeni broj	807	816	800	805
Suicidalno ponašanje i/ili ideacije	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Suicidalno ponašanje	0	1 (0,1)	0	0
Suicidalne ideacije	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

NRT=flaster nikotinske zamjenske terapije

Postojalo je jedno ostvareno samoubojstvo koje se dogodilo tijekom liječenja u ispitanika koji je primao placebo u nepsihijatrijskoj kohorti.

Sljedeća tablica prikazuje stope kompozitnog primarnog ishoda NPS štetnog događaja po terapijskoj skupini i razlike u rizicima (95% CI) naspram placeba u **psihijatrijskoj kohorti**. Prikazane su i pojedine komponente ishoda.

Pored toga, tablica prikazuje kompozitnu mjeru ishoda NPS štetnih događaja teškog intenziteta:

	<b>Psihijatrijska kohorta</b> N=4074			
	<b>Vareniklin</b>	<b>Bupropion</b>	<b>NRT</b>	<b>Placebo</b>
<b>Broj liječenih bolesnika</b>	1026	1017	1016	1015
<b>Kompozitni primarni ishod NPS štetnog događaja, n (%)</b>	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
<b>Razlika u riziku (95% CI) naspram placeba</b>	1,59 (-0,42; 3,59)	1,78 (-0,24; 3,81)	0,37 (-1,53; 2,26)	
<b>Komponente primarnog ishoda NPS štetnog događaja (%):</b>				
Tjeskoba <sup>a</sup>	5 (0,5)	4 (0,4)		
Depresija <sup>a</sup>	6 (0,6)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Nenormalno osjećanje <sup>a</sup>	0	1 (0,1)	7 (0,7)	6 (0,6)
Neprijateljstvo <sup>a</sup>	0	0	0	0
Agitacija <sup>b</sup>	25 (2,4)	29 (2,9)	0	0
Agresija <sup>b</sup>	14 (1,4)	9 (0,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
Deluzije <sup>b</sup>	1 (0,1)	1 (0,1)	7 (0,7)	8 (0,8)
Halucinacije <sup>b</sup>	5 (0,5)	4 (0,4)	1 (0,1)	0
Homicidalne ideacije <sup>b</sup>	0	0	2 (0,2)	2 (0,2)
Manija <sup>b</sup>	7 (0,7)	9 (0,9)	0	0
Panika <sup>b</sup>	7 (0,7)	16 (1,6)	3 (0,3)	6 (0,6)
Paranoja <sup>b</sup>	1 (0,1)	0	13 (1,3)	7 (0,7)
Psihoza <sup>b</sup>	4 (0,4)	2 (0,2)	0	2 (0,2)
Suicidalno ponašanje <sup>b</sup>	1 (0,1)	1 (0,1)	3 (0,3)	1 (0,1)
Suicidalne ideacije <sup>b</sup>	5 (0,5)	2 (0,2)	0	1 (0,1)
Ostvareno samoubojstvo <sup>b</sup>	0	0	3 (0,3)	2 (0,2)
			0	0
<b>Kompozitni ishod NPS štetnih događaja teškog intenziteta n (%)</b>	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

<sup>a</sup>Stupanj = teški intenzitet štetnog događaja ; <sup>b</sup>Stupanj = umjereni i teški intenzitet štetnog događaja; NRT = flaster nikotinske zamjenske terapije

Više je događaja zabilježeno u bolesnika u psihijatrijskoj kohorti u svakoj liječenoj skupini u usporedbi s nepsihijatrijskom kohortom i incidencija događaja u kompozitnom ishodu bila je viša za svako liječenje djelatnom tvari u usporedbi s placebom. Međutim, primjena vareniklina, bupropiona i NRT-a u psihijatrijskoj kohorti nije bila povezana sa značajno povećanim rizikom od NPS štetnih događaja u kompozitnom primarnom ishodu u usporedbi s placebom (95%-tni intervali pouzdanosti uključivali su nulu).

U psihijatrijskoj kohorti postotak ispitanika sa suicidalnim ideacijama/ili ponašanjem na temelju Columbia ljestvice ocjenjivanja ozbiljnosti suicidalnosti (C-SSRS) bio je sličan između skupina s vareniklinom i placebom tijekom liječenja i praćenja bez liječenja kako je to prikazano u sljedećoj tablici.



	<b>Psihijatrijska kohorta</b> <b>N=4074</b>			
	<b>Vareniklin</b> <b>N=1026</b> <b>n (%)</b>	<b>Bupropion</b> <b>N=1017</b> <b>n (%)</b>	<b>NRT</b> <b>N=1016</b> <b>n (%)</b>	<b>Placebo</b> <b>N=1015</b> <b>n (%)</b>
<b>Tijekom liječenja</b>				
Ocijenjeni broj	1017	1012	1006	1006
Suicidalno ponašanje i/ili ideacije	27 ( 2,7)	15 ( 1,5)	20 (2,0)	25 ( 2,5)
Suicidalno ponašanje	0	1 (0,1)	0	2 (0,2)
Suicidalne ideacije	27 ( 2,7)	15 ( 1,5)	20 (2,0)	25 ( 2,5)
<b>Tijekom praćenja</b>				
Ocijenjeni broj	833	836	824	791
Suicidalno ponašanje i/ili ideacije	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)
Suicidalno ponašanje	1 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Suicidalne ideacije	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)

NRT=flaster nikotinske zamjenske terapije

U psihijatrijskoj kohorti nisu prijavljena ostvarena samoubojstva.

Najčešće prijavljeni štetni događaji u ispitanika liječenih vareniklinom u ovom ispitivanju bili su slični onima uočenim u ispitivanjima prije stavljanja lijeka u promet.

U obje kohorte, ispitanici liječeni vareniklinom pokazali su statističku superiornost apstinencije potvrđene mjerenjem CO-a tijekom 9. do 12.-tog tjedna i 9. do 24. tjedna u usporedbi s ispitanicima liječenim bupropionom, nikotinskim flasterom i placebo (vidjeti tablicu u nastavku).

Ključni rezultati djelotvornosti sažeti su u sljedećoj tablici:

	<b>Nepsihijatrijska kohorta</b>	<b>Psihijatrijska kohorta</b>
<b>CA 9-12 n/N (%)</b>		
Vareniklin	382/1005 (38,0%)	301/1032 (29,2%)
Bupropion	261/1001 (26,1%)	199/1033 (19,3%)
NRT	267/1013 (26,4%)	209/1025 (20,4%)
Placebo	138/1009 (13,7%)	117/1026 (11,4%)
<b>Usporedbe liječenja: Omjer izgleda (95% CI), p vrijednost</b>		
Vareniklin naspram placeba	4,00 (3,20; 5,00), P<0,0001	3,24 (2,56 4,11), P<0,0001
Bupropion naspram placeba	2,26 (1,80; 2,85), P<0,0001	1,87 (1,46 2,39), P<0,0001
NRT naspram placeba	2,30 (1,83; 2,90), P<0,0001	2,00 (1,56 2,55), P<0,0001
Vareniklin naspram bupropion	1,77 (1,46; 2,14), P<0,0001	1,74 (1,41 2,14), P<0,0001
Vareniklin naspram NRT-a	1,74 (1,43 2,10), P<0,0001	1,62 (1,32 1,99), P<0,0001

	Nepsihijatrijska kohorta	Psihijatrijska kohorta
<b>CA 9-24 n/N (%)</b>		
Vareniklin	256/1005 (25,5%)	189/1032 (18,3%)
Bupropion	188/1001 (18,8%)	142/1033 (13,7%)
NRT	187/1013 (18,5%)	133/1025 (13,0%)
Placebo	106/1009 (10,5%)	85/1026 (8,3%)
<b>Usporedbe liječenja: Omjer izgleda (95% CI), p vrijednost</b>		
Vareniklin naspram placebo	2,99 (2,33; 3,83), P<0,0001	2,50 (1,90; 3,29), P<0,0001
Bupropion naspram placebo	2,00 (1,54; 2,59), P<0,0001	1,77 (1,33; 2,36), P<0,0001
NRT naspram placebo	1,96 (1,51; 2,54), P<0,0001	1,65 (1,24; 2,20), P=0,0007
Vareniklin naspram bupropiona	1,49 (1,20; 1,85), P=0,0003	1,41 (1,11; 1,79), P=0,0047
Vareniklin naspram NRT - a	1,52 (1,23; 1,89), P=0,0001	1,51 (1,19; 1,93), P=0,0008

CA (engl. *continuous abstinence*) = stopa neprekidne apstinencije; CI = interval pouzdanosti; NRT= flaster nikotinske zamjenske terapije

#### *Metaanalize i opservacijska ispitivanja neuropsihijatrijske sigurnosti:*

Analize podataka iz kliničkih ispitivanja nisu pružile dokaze o povećanom riziku od ozbiljnih neuropsihijatrijskih događaja tijekom uzimanja vareniklina u usporedbi s placebo. Uz to, neovisna opservacijska ispitivanja nisu poduprla povećani rizik od ozbiljnih neuropsihijatrijskih događaja u bolesnika liječenih vareniklinom u usporedbi s bolesnicima kojima je propisana nikotinska zamjenska terapija ili bupropion.

#### *Prekid liječenja*

Stopa prekida liječenja zbog nuspojava bila je 11,4% kod primjene vareniklina, dok je za placebo iznosila 9,7%. U toj su skupini stope prekida liječenja zbog najčešćih nuspojava u bolesnika liječenih vareniklinom bile kako slijedi: mučnina (2,7% naspram 0,6% za placebo), glavobolja (0,6% naspram 1,0% za placebo), nesanica (1,3% naspram 1,2% za placebo) i neuobičajeni snovi (0,2% naspram 0,2% za placebo).

#### Analize kliničkih ispitivanja:

Metaanaliza 5 randomiziranih, dvostruko slijepih, placebo kontroliranih ispitivanja, koja uključuju 1907 bolesnika (1130 na vareniklinu, 777 na placebo) provedeno je radi procjene suicidalnih ideacija i ponašanja prema Columbia-ljestvici ocjenjivanja ozbiljnosti suicidalnosti (engl. *Columbia-Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS*). Ta metaanaliza uključivala je jedno ispitivanje (N=127) s bolesnicima koji imaju shizofreniju ili shizoafektivni poremećaj u anamnezi i drugo ispitivanje (N=525) s bolesnicima koji imaju depresiju u anamnezi. Rezultati nisu pokazivali povećanje incidencije za suicidalne ideacije i/ili ponašanje u bolesnika liječenih vareniklinom u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo, kako je prikazano u tablici u nastavku. Od 55 bolesnika koji su prijavili suicidalne ideacije ili ponašanje, 48 (24 na vareniklinu, 24 na placebo) ih je bilo iz dva ispitivanja koja su uključivala bolesnike sa shizofrenijom/shizoafektivnim poremećajem ili depresijom u anamnezi. Nekoliko je bolesnika prijavilo te događaje u ostala tri ispitivanja (4 na vareniklinu, 3 na placebo).

**Broj bolesnika i omjer rizika za suicidalne ideacije i/ili ponašanje prijavljen na C-SSRS ljestvici iz metaanalize 5 kliničkih ispitivanja u kojima se vareniklin uspoređuje s placebo:**

	<b>Vareniklin</b> (N=1130)	<b>Placebo</b> (N=777)
Bolesnici sa suicidalnim ideacijama i/ili ponašanjem* [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Bolesnik - godine izloženosti	325	217
Omjer rizika # (engl. <i>risk ratio</i> , RR; 95% CI)	0,79 (0,46, 1,36)	

\* Od tih, po jedan bolesnik u svakoj skupini liječenja prijavio je suicidalno ponašanje

\*\* Bolesnici s događajima do 30 dana nakon liječenja; % nisu ponderirani u ispitivanju

# RR stopa incidencija na 100 bolesnik godina

Metaanaliza 18 dvostruko slijepih, randomiziranih, placebo kontroliranih kliničkih ispitivanja provedena je da bi se procijenila neuropsihijatrijska sigurnost vareniklina. Ta su ispitivanja uključivala 5 ispitivanja opisana gore u tekstu u kojima je upotrijebljen C-SSRS i ukupno 8521 bolesnika (5072 na vareniklinu, 3449 na placebo), od kojih su neki bili sa psihijatrijskim stanjima. Rezultati su pokazivali sličnu incidenciju kombiniranih neuropsihijatrijskih štetnih događaja, osim poremećaja sna, u bolesnika liječenih vareniklinom u usporedbi s bolesnicima koji su uzimali placebo, uz omjer rizika (RR) od 1,01 (95% CI: 0,89-1,15). Objedinjeni podaci iz tih 18 kliničkih ispitivanja pokazali su sličnu stopu incidencije pojedinačnih kategorija psihijatrijskih događaja u bolesnika liječenih vareniklinom u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo. Tablica u nastavku pokazuje najčešće ( $\geq 1\%$ ) prijavljene kategorije štetnih događaja povezanih s psihijatrijskom sigurnošću osim poremećaja i smetnji sna.

**Psihijatrijski štetni događaji koji se pojavljuju u  $\geq 1\%$  bolesnika iz objedinjenih podataka iz 18 kliničkih ispitivanja:**

	<b>Vareniklin</b> (N=5072)	<b>Placebo</b> (N=3449)
Anksiozni poremećaji i simptomi	253 (5,0)	206 (6,0)
Depresivni poremećaji i smetnje	179 (3,5)	108 (3,1)
Poremećaji i smetnje raspoloženja NEC*	116 (2,3)	53 (1,5)

\* NEC = (nije drugdje klasificirano, engl. *Not Elsewhere Classified*)

Brojevi (postotci) odgovaraju broju bolesnika koji su prijavili događaj

**Opservacijska ispitivanja**

Četiri opservacijska ispitivanja, od kojih svako uključuje 10 000 do 30 000 korisnika vareniklina u prilagođenim analizama, uspoređivala su rizik od ozbiljnih neuropsihijatrijskih događaja, uključujući neuropsihijatrijske hospitalizacije te samoozljeđivanja sa smrtnim ishodom ili bez njega, u bolesnika liječenih vareniklinom u usporedbi s bolesnicima kojima je propisana nikotinska zamjenska terapija ili bupropion. Sva su ispitivanja bila retrospektivna kohortna ispitivanja i uključivala su bolesnike sa ili bez psihijatrijske bolesti u anamnezi. Sva su ispitivanja upotrebljavala statističke metode za kontrolu zbunjujućih (engl. *confounding*) faktora, uključujući preferencijalno propisivanje vareniklina zdravijim bolesnicima, premda postoji mogućnost rezidualnih zbunjujućih učinaka.

U dva ispitivanja nije utvrđena razlika u riziku od neuropsihijatrijskih hospitalizacija između korisnika vareniklina i korisnika nikotinskog flastera (omjer hazarda [HR] 1,14; 95%-tni interval pouzdanosti [CI]: 0,56-2,34 u prvom ispitivanju i 0,76; 95% CI: 0,40-1,46 u drugom ispitivanju). Sposobnost otkrivanja razlika u ta dva ispitivanja bila je ograničena. U trećem ispitivanju nije prijavljena razlika u riziku od psihijatrijskih štetnih događaja dijagnosticiranih tijekom posjeta hitnoj službi ili bolničkom prijemu između korisnika vareniklina i bupropiona (HR 0,85; 95% CI: 0,55-1,30). Na temelju izvješća nakon stavljanja lijeka u promet, bupropion može biti povezan s neuropsihijatrijskim štetnim događajima.

U četvrtom ispitivanju nisu utvrđeni dokazi većeg rizika od samoozljeđivanja sa smrtnim ishodom ili bez njega (HR od 0,88; 95% CI: 0,52-1,49) u bolesnika kojima je propisan vareniklin u usporedbi s bolesnicima kojima je propisana nikotinska zamjenska terapija. Pojavnost otkrivenog suicida bila je

rijetka tijekom tri mjeseca nakon što su bolesnici započeli liječenje bilo kojim lijekom (dva slučaja na 31 260 korisnika vareniklina i šest slučajeva na 81 545 korisnika nikotinske zamjenske terapije).

### Kohortno ispitivanje trudnoće

Kohortno ispitivanje temeljeno na populaciji uspoređivalo je dojenčad koja je bila izložena lijeku CHAMPIX *in utero* (N=335) s dojenčadi čije su majke pušile tijekom trudnoće (N=78 412) i dojenčadi od majki nepušača (N=806 438). U ovom su ispitivanju u dojenčadi koja je bila izložena lijeku CHAMPIX *in utero* zabilježene niže stope kongenitalnih malformacija (3,6% naspram 4,3%), mrtvorodenih (0,3% naspram 0,5%), prijevremeno rođenih (7,5% naspram 7,9%), malog rasta za gestacijsku dob (12,5% naspram 17,1%) i prijevremenog prsnuća plodovih ovoja (3,6% naspram 5,4%) u usporedbi s dojenčadi majki koje su pušile tijekom trudnoće.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Maksimalne koncentracije vareniklina u plazmi obično se postižu otprilike 3-4 sata nakon peroralne primjene. Nakon primjene višestrukih peroralnih doza u zdravih ispitanika stanje dinamičke ravnoteže uspostavljeno je unutar 4 dana. Apsorpcija je nakon peroralne primjene gotovo potpuna, a sustavna raspoloživost visoka. Na bioraspoloživost vareniklina nakon peroralne primjene ne utječu hrana ni vrijeme uzimanja lijeka.

### Distribucija

Vareniklin se raspodjeljuje u tkiva, uključujući mozak. Prividni volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže iznosio je prosječno 415 litara (% CV = 50). Stupanj vezanja vareniklina za proteine u plazmi je nizak ( $\leq 20\%$ ), a ne ovisi ni o dobi ni o funkciji bubrega. U glodavaca vareniklin prolazi kroz placentu i izlučuje se u mlijeku.

### Biotransformacija

Vareniklin se minimalno metabolizira, pa se 92% lijeka izlučuje mokraćom u nepromijenjenu obliku, a manje od 10% se izlučuje u obliku metabolita. Sporedni metaboliti u mokraći uključuju vareniklin N-karbamoilglukuronid i hidroksivareniklin. Vareniklin u izvornom obliku predstavlja 91% tvari povezanih s lijekom u cirkulaciji. Sporedni metaboliti u cirkulaciji uključuju vareniklin N-karbamoilglukuronid i N-glukozilvareniklin.

Ispitivanja *in vitro* pokazuju da vareniklin ne inhibira enzime citokroma P450 ( $IC_{50} > 6400$  ng/ml). Inhibicija je ispitana za sljedeće enzime P450: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4/5. Osim toga, u ljudskim hepatocitima *in vitro* vareniklin nije inducirao aktivnost enzima 1A2 i 3A4 citokroma P450. Stoga nije vjerojatno da bi vareniklin mogao izmijeniti farmakokinetiku onih tvari koje se prvenstveno metaboliziraju pomoću enzima citokroma P450.

### Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije vareniklina iznosi otprilike 24 sata. Bubrežna eliminacija vareniklina odvija se primarno glomerularnom filtracijom i aktivnom tubularnom sekrecijom putem organskog kationskog prijenosnika OCT2 (vidjeti dio 4.5).

### Linearnost/nelinearnost

Kinetika vareniklina je linearna kada se lijek primjenjuje u jednoj dozi (0,1 do 3 mg) ili ponovljenim (1 do 3 mg na dan) dozama.

## Farmakokinetika u posebnim populacijama bolesnika

Nema klinički značajnih razlika u farmakokinetici vareniklina s obzirom na dob, rasu, spol, pušački status ili istodobnu primjenu drugih lijekova, što je dokazano u posebnim farmakokinetičkim ispitivanjima i analizama populacijske farmakokinetike.

### *Oštećenje jetre*

S obzirom da nema značajnog jetrenog metabolizma, farmakokinetika vareniklina trebala bi ostati neizmijenjena u bolesnika s oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.2).

### *Oštećenje bubrega*

Farmakokinetika vareniklina ostala je neizmijenjena u ispitanika s blagim oštećenjem bubrega (procijenjeni klirens kreatinina  $> 50$  ml/min i  $\leq 80$  ml/min). U bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega (procijenjeni klirens kreatinina  $\geq 30$  ml/min i  $\leq 50$  ml/min) izloženost vareniklinu povećala se 1,5 puta u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega (procijenjeni klirens kreatinina  $> 80$  ml/min). U ispitanika s teškim oštećenjem bubrega (procijenjeni klirens kreatinina  $< 30$  ml/min) izloženost vareniklinu povećala se 2,1 puta. U bolesnika u krajnjoj fazi bubrežne bolesti vareniklin je djelotvorno uklonjen hemodijalizom (vidjeti dio 4.2).

### *Starije osobe*

Farmakokinetika vareniklina u starijih bolesnika s normalnom funkcijom bubrega (u dobi 65-75 godina) slična je onoj u mlađih odraslih ispitanika (vidjeti dio 4.2). Za starije bolesnike sa smanjenom funkcijom bubrega vidjeti dio 4.2.

### *Pedijatrijska populacija*

Farmakokinetika pojedinačne i višestrukih doza vareniklina ispitana je u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 12 do uključivo 17 godina. Farmakokinetika je bila približno proporcionalna dozi u ispitivanom rasponu doza od 0,5 mg do 2 mg na dan. Sustavna izloženost u stanju dinamičke ravnoteže u adolescenata tjelesne težine  $> 55$  kg, procijenjena na temelju AUC(0-24), bila je usporediva s izloženošću u odraslih ispitanika kod primjene iste doze. Kad je primijenjena doza od 0,5 mg dvaput na dan, dnevna izloženost vareniklinu u stanju dinamičke ravnoteže u prosjeku je bila viša (za otprilike 40%) u adolescenata tjelesne težine  $\leq 55$  kg u usporedbi s onom zabilježenom u odrasloj populaciji. Nisu dokazane djelotvornost i sigurnost u pedijatrijskoj populaciji mlađoj od 18 godina pa nije moguće dati preporuku o doziranju (vidjeti dio 4.2).

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, plodnosti i embriofetalnog razvoja. U mužjaka štakora koji su 2 godine primali doze vareniklina zabilježena je povećana incidencija hibernoma (tumora smeđega masnog tkiva), povezana s dozom. U mladunaca štakorica koje su dobivale vareniklin tijekom graviditeta primijećena je smanjena plodnost i pojačana reakcija straha na zvučne podražaje (vidjeti dio 4.6). Ti su učinci zabilježeni tek pri razinama izloženosti koje se smatraju dovoljno većima od maksimalne izloženosti lijeku u ljudi, što ukazuje na malen značaj za kliničku primjenu. Neklinički podaci pokazuju da vareniklin ima svojstva poticanja ponašanja koje dovodi do ugone, ali su ona slabija u odnosu na nikotin. U kliničkim ispitivanjima s ljudima pokazalo se da vareniklin ima malen potencijal za zlouporabu.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

Jezgra tableta

celuloza, mikrokristalična  
kalcijev hidrogenfosfat, bezvodni

karmelozanatrij, umrežena  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
magnezijev stearat

Film ovojnica

hipromeloza  
titanijev dioksid (E171)  
makrogol 400  
triacetin

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3 Rok valjanosti**

Bočice: 2 godine.  
Blisteri: 3 godine.

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Blisteri: Čuvati na temperaturi ispod 30°C  
HDPE bočica: Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

### Pakiranja za terapiju održavanja

PCTFE/PVC blisteri s aluminijskom folijom, u pakiranju koje sadrži 28 x 0,5 mg filmom obloženih tableta u sekundarnom, toplinski zalijepljenom kartonskom ovitku.

PCTFE/PVC blisteri s aluminijskom folijom, u pakiranju koje sadrži 56 x 0,5 mg filmom obloženih tableta u sekundarnom, toplinski zalijepljenom kartonskom ovitku.

PVC blisteri s aluminijskom folijom, u pakiranju koje sadrži 28 x 0,5 mg filmom obloženih tableta u sekundarnom, toplinski zalijepljenom kartonskom ovitku.

PVC blisteri s aluminijskom folijom, u pakiranju koje sadrži 56 x 0,5 mg filmom obloženih tableta u sekundarnom, toplinski zalijepljenom kartonskom ovitku.

Bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu i zalijepljenim zaštitnim poklopcem od aluminijske folije/polietilena, koja sadrži 56 x 0,5 mg filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich

Kent  
CT13 9NJ  
Ujedinjeno Kraljevstvo

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 26. rujna 2006.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 29. lipnja 2016.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu/>

## 1. NAZIV LIJEKA

CHAMPIX 1 mg filmom obložene tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 1 mg vareniklina (u obliku vareniklintartarata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta dimenzija 5 mm x 10 mm

Svijetloplave, bikonveksne tablete oblika kapsule, s utisnutom oznakom "Pfizer" na jednoj i "CHX 1.0" na drugoj strani.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

CHAMPIX je indiciran za odvikavanje od pušenja u odraslih.

### 4.2 Doziranje i način primjene

#### Doziranje

Preporučena doza je 1 mg vareniklina dvaput na dan nakon jednotjedne titracije prema sljedećem rasporedu:

1. – 3. dan:	0,5 mg jedanput na dan
4. – 7. dan:	0,5 mg dvaput na dan
8. dan – kraj liječenja:	1 mg dvaput na dan

Bolesnik treba odrediti datum kada će prestati pušiti. S uzimanjem lijeka CHAMPIX obično treba započeti 1-2 tjedna prije toga datuma (vidjeti dio 5.1).

Bolesnike treba liječiti lijekom CHAMPIX 12 tjedana.

U bolesnika koji su uspješno prestali pušiti na kraju 12 tjedana, može se razmotriti dodatni 12-tjedni ciklus liječenja lijekom CHAMPIX u dozi od 1 mg dvaput na dan za održavanje apstinencije (vidjeti dio 5.1).

U bolesnika koji ne mogu ili ne žele naglo prestati pušiti, treba razmotriti pristup postepenog prestanka pušenja uz lijek CHAMPIX. Bolesnici moraju smanjiti pušenje tijekom prvih 12 tjedana liječenja i prestati do kraja razdoblja liječenja. Bolesnici zatim trebaju nastaviti uzimati CHAMPIX tijekom dodatnih 12 tjedana do ukupno 24 tjedna liječenja (vidjeti dio 5.1).

Bolesnici koji su motivirani prestati pušiti, ali nisu u tome uspjeli tijekom prethodne terapije lijekom CHAMPIX, ili koji su ponovno počeli pušiti nakon liječenja, mogu imati koristi od još jednog pokušaja prestanka pušenja s lijekom CHAMPIX (vidjeti dio 5.1).

U bolesnika koji ne mogu podnijeti nuspojave lijeka CHAMPIX, doza se može privremeno ili trajno smanjiti na 0,5 mg dvaput na dan.



U terapiji za odvikavanje od pušenja, rizik od ponovnog započinjanja pušenja veći je u razdoblju neposredno po završetku liječenja. U bolesnika u kojih postoji visok rizik relapsa, može se razmotriti postupno smanjivanje doze (vidjeti dio 4.4).

#### *Starije osobe*

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2). Budući da u starijih bolesnika postoji veća vjerojatnost smanjene bubrežne funkcije, liječnik propisivač treba uzeti u obzir status bubrežne funkcije starijeg bolesnika.

#### *Oštećenje bubrega*

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim (procijenjeni klirens kreatinina  $> 50$  ml/min i  $\leq 80$  ml/min) do umjerenim (procijenjeni klirens kreatinina  $\geq 30$  ml/min i  $\leq 50$  ml/min) oštećenjem bubrega.

U bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega u kojih se jave nuspojave koje se ne mogu podnijeti, doza se može smanjiti na 1 mg jedanput na dan.

U bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (procijenjeni klirens kreatinina  $< 30$  ml/min) preporučena doza lijeka CHAMPIX je 1 mg jedanput na dan. Liječenje treba započeti dozom od 0,5 mg jedanput na dan tijekom prvih 3 dana, a zatim je povećati na 1 mg jedanput na dan. Budući da nema dovoljno kliničkog iskustva s primjenom lijeka CHAMPIX u bolesnika u krajnjoj fazi bubrežne bolesti, toj se populaciji ne preporučuje liječenje ovim lijekom (vidjeti dio 5.2).

#### *Oštećenje jetre*

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka CHAMPIX u djece ili adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.2 međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

#### Način primjene

CHAMPIX je namijenjen za peroralnu primjenu, a tablete treba progutati cijele s vodom. CHAMPIX se može uzimati s hranom ili bez nje.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Učinci prestanka pušenja

Fiziološke promjene koje nastaju kao posljedica prestanka pušenja, uz liječenje lijekom CHAMPIX ili bez njega, mogu izmijeniti farmakokinetiku ili farmakodinamiku nekih lijekova, čiju će dozu stoga možda trebati prilagoditi (primjeri uključuju teofilin, varfarin i inzulin). Budući da pušenje inducira CYP1A2, prestanak pušenja može dovesti do povišene razine supstrata CYP1A2 u plazmi.

#### Neuropsihijatrijski simptomi

Nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika koji su pokušali prestati pušiti uz pomoć lijeka CHAMPIX prijavljene su promjene ponašanja ili razmišljanja, anksioznost, psihoza, promjene raspoloženja, agresivno ponašanje, depresija, suicidalne ideacije i ponašanje te pokušaji samoubojstva.

Provedeno je veliko, randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje kontrolirano djelatnom tvari i placebom kako bi se usporedio rizik od ozbiljnih neuropsihijatrijskih događaja u bolesnika sa ili bez psihijatrijskog poremećaja u anamnezi liječenih zbog prestanka pušenja vareniklinom, bupropionom, flasterom za nikotinsku zamjensku terapiju (engl. *nicotine replacement therapy*, NRT) ili placebom. Primarni ishod sigurnosti bio je kombinacija neuropsihijatrijskih štetnih događaja koji su prijavljeni nakon stavljanja lijeka u promet.

Primjena vareniklina u bolesnika sa ili bez psihijatrijskog poremećaja u anamnezi nije bila povezana s povećanim rizikom od ozbiljnih neuropsihijatrijskih štetnih događaja u kompozitnom primarnom ishodu u usporedbi s placebom (vidjeti dio 5.1 **Farmakodinamička svojstva – Ispitivanje u ispitivanika sa ili bez psihijatrijskog poremećaja u anamnezi**).

Depresivno raspoloženje, koje rijetko uključuje suicidalne ideacije i pokušaj samoubojstva, može biti simptom ustezanja od nikotina.

Kliničari moraju biti svjesni moguće pojave ozbiljnih neuropsihijatrijskih simptoma u bolesnika koji pokušavaju prestati pušiti sa ili bez liječenja. Ako se tijekom liječenja vareniklinom pojave ozbiljni neuropsihijatrijski simptomi, bolesnici ga moraju odmah prestati uzimati te se trebaju obratiti zdravstvenom radniku radi ponovne procjene liječenja.

### Psihijatrijski poremećaj u anamnezi

Odvikavanje od pušenja, uz primjenu farmakoterapije ili bez nje, povezuje se s pogoršanjem osnovne psihijatrijske bolesti (npr. depresije).

Ispitivanja lijeka CHAMPIX kod odvikavanja od pušenja osigurala su podatke u bolesnika s psihijatrijskim poremećajima u anamnezi (vidjeti dio 5.1).

U kliničkim ispitivanjima odvikavanja od pušenja, neuropsihijatrijski štetni događaji zabilježeni su češće u bolesnika s psihijatrijskim poremećajima u anamnezi u usporedbi s onima bez psihijatrijskih poremećaja u anamnezi, neovisno o liječenju (vidjeti dio 5.1).

Potreban je oprez u bolesnika s psihijatrijskom bolešću u anamnezi te ih se mora primjereno savjetovati.

### Napadaji

U kliničkim ispitivanjima i iskustvima nakon što je lijek stavljen na tržište, prijavljeni su napadaji u bolesnika s ili bez napadaja u anamnezi, a koji su liječeni lijekom CHAMPIX. CHAMPIX treba s oprezom primijeniti u bolesnika s napadajima u anamnezi ili kod drugih stanja koja potencijalno smanjuju prag napadaja.

### Prekid liječenja

Na kraju liječenja je u 3% bolesnika prestanak uzimanja lijeka CHAMPIX bio povezan s povećanom razdražljivošću, željom za pušenjem, depresijom i/ili nesanicom. Liječnik koji propisuje lijek mora o tome obavijestiti bolesnika te s njime razmotriti i raspraviti potrebu za postupnim smanjivanjem doze.

### Kardiovaskularni događaji

Bolesnike koji uzimaju CHAMPIX mora se upozoriti da obavijeste svoga liječnika o pojavi novih ili pogoršanju postojećih kardiovaskularnih simptoma te da odmah zatraže medicinsku pomoć ako primijete znakove i simptome infarkta miokarda ili moždanog udara (vidjeti dio 5.1).

## Reakcije preosjetljivosti

Nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika liječenih vareniklinom prijavljene su reakcije preosjetljivosti, uključujući angioedem. Klinički znakovi uključivali su oticanje lica, usta (jezik, usne i desni), vrata (grlo i ždrijelo) te ekstremiteta. Rijetko je prijavljen po život opasan angioedem koji iziskuje hitnu liječničku pomoć zbog ugroženosti disanja. Bolesnici u kojih se jave navedeni simptomi moraju prekinuti liječenje vareniklinom i odmah se obratiti zdravstvenom radniku.

## Kožne reakcije

Nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika koji uzimaju vareniklin prijavljene su i rijetke, ali teške kožne reakcije, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i multiformni eritem. Budući da te kožne reakcije mogu ugroziti život, bolesnici moraju prekinuti liječenje na prvi znak osipa ili kožne reakcije i odmah se obratiti zdravstvenom radniku.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

S obzirom na značajke vareniklina i dosadašnje kliničko iskustvo, CHAMPIX ne ulazi u klinički značajne interakcije s drugim lijekovima. Ne preporučuje se prilagođavati dozu lijeka CHAMPIX ni istodobno primijenjenih lijekova navedenih u nastavku.

Ispitivanja *in vitro* pokazuju da nije vjerojatno da bi vareniklin mogao izmijeniti farmakokinetiku lijekova koji se prvenstveno metaboliziraju putem enzima citokroma P450.

Nadalje, budući da metabolizam vareniklina predstavlja manje od 10% njegova klirensa, nije vjerojatno da bi djelatne tvari koje utječu na sustav citokroma P450 mogle izmijeniti farmakokinetiku vareniklina (vidjeti dio 5.2) pa stoga neće biti potrebno prilagođavati dozu lijeka CHAMPIX.

Ispitivanja *in vitro* pokazuju da vareniklin pri terapijskim koncentracijama ne inhibira bubrežne transportne proteine u ljudi. Stoga nije vjerojatno da bi vareniklin mogao utjecati na djelatne tvari čiji se klirens provodi bubrežnom sekrecijom (npr. metformin – vidjeti u nastavku).

### Metformin

Vareniklin nije utjecao na farmakokinetiku metformina. Metformin nije utjecao na farmakokinetiku vareniklina.

### Cimetidin

Istodobna primjena cimetidina s vareniklinom povećala je sistemska izloženost vareniklinu za 29% zbog smanjenja bubrežnog klirensa vareniklina. Ne preporučuje se prilagođavati dozu zbog istodobne primjene cimetidina u ispitanika s normalnom bubrežnom funkcijom ili u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega. U bolesnika s teškim oštećenjem bubrega treba izbjegavati istodobnu primjenu cimetidina i vareniklina.

### Digoksin

Vareniklin nije izmijenio farmakokinetiku digoksina u stanju dinamičke ravnoteže.

### Varfarin

Vareniklin nije izmijenio farmakokinetiku varfarina. Vareniklin nije utjecao na protrombinsko vrijeme (INR). Prestanak pušenja sam po sebi može dovesti do promjena u farmakokinetici varfarina (vidjeti dio 4.4).

## Alkohol

Klinički podaci o mogućim interakcijama između alkohola i vareniklina su ograničeni. Postoje izvješća nakon stavljanja lijeka u promet o pojačanim učincima intoksikacije alkoholom u bolesnika koji se liječe vareniklinom. Uzročna veza između tih događaja i primjene vareniklina nije ustanovljena.

## Primjena u kombinaciji s drugim terapijama za prestanak pušenja

### *Bupropion*

Vareniklin nije izmijenio farmakokinetiku bupropiona u stanju dinamičke ravnoteže.

### *Nikotinska zamjenska terapija*

Kad su vareniklin i transdermalna nikotinska zamjenska terapija primjenjivani istodobno tijekom 12 dana u pušača, došlo je do statistički značajnog smanjenja prosječnog sistoličkog krvnog tlaka (srednja vrijednost 2,6 mmHg) izmjerena na zadnji dan ispitivanja. U tom je ispitivanju incidencija mučnine, glavobolje, povraćanja, omaglice, dispepsije i umora pri kombiniranoj terapiji bila veća nego kad je nikotinska zamjenska terapija primijenjena samostalno.

Nisu ispitane sigurnost i djelotvornost lijeka CHAMPIX u kombinaciji s drugim terapijama za odvikavanje od pušenja.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Umjerena količina podataka u trudnica ukazuje da vareniklin ne uzrokuje malformacije i da nema fetalni/neonatalni toksični učinak (vidjeti dio 5.1).

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu vareniklina tijekom trudnoće (vidjeti dio 5.1).

### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se vareniklin u majčino mlijeko. Istraživanja na životinjama ukazuju na to da se vareniklin izlučuje u mlijeko životinja. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom CHAMPIX uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

### Plodnost

Nema kliničkih podataka o učincima vareniklina na plodnost.

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju standardnih ispitivanja plodnosti u mužjaka i ženki štakora (vidjeti dio 5.3).

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

CHAMPIX može malo ili umjereno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. CHAMPIX može izazvati omaglicu i somnolenciju te tako utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnicima se savjetuje da ne voze, ne rukuju složenim strojevima i ne poduzimaju druge potencijalno opasne aktivnosti dok se ne utvrdi utječe li ovaj lijek na njihovu sposobnost da to čine.

## 4.8 Nuspojave

### Sažetak sigurnosnog profila

Prestanak pušenja, uz liječenje ili bez njega, povezuje se s različitim simptomima. Primjerice, u bolesnika koji su pokušavali prestati pušiti prijavljeno je disforično ili depresivno raspoloženje; nesanica, razdražljivost, frustracija ili ljutnja; anksioznost; poteškoće s koncentracijom; nemir; usporen srčani ritam; pojačan tek ili povećanje tjelesne težine. Dizajn i analiza studija koje su ispitivale CHAMPIX nisu učinjene na način da mogu ustanoviti razliku između nuspojava uzrokovanih liječenjem ispitivanim lijekom i onih koje bi mogle biti povezane s ustezanjem od nikotina. Nuspojave se temelje na ocjeni podataka iz ispitivanja faze 2-3 prije stavljanja lijeka u promet te su ažurirane na temelju objedinjenih podataka iz 18 placebom kontroliranih ispitivanja prije i nakon stavljanja lijeka u promet, uključujući približno 5000 bolesnika liječenih vareniklinom.

U bolesnika liječenih preporučenom dozom od 1 mg dvaput na dan nakon početnog razdoblja titracije najčešće prijavljena nuspojava bila je mučnina (28,6%). U većini se slučajeva mučnina javila u ranoj fazi liječenja, bila je blaga do umjerena, a rijetko je dovela do prekida liječenja.

### Tablični prikaz nuspojava

U sljedećoj su tablici sve nuspojave čija je incidencija bila veća kod primjene vareniklina nego kod primjene placeba navedene po organskim sustavima i učestalosti (vrlo često  $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ) i rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Organski sustav	Nuspojava
<b>Infekcije i infestacije</b>	
vrlo često	nazofaringitis
često	bronhitis, sinusitis
manje često	gljivična infekcija, virusna infekcija
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	
rijetko	smanjen broj trombocita
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	
često	povećanje tjelesne težine, smanjeni tek, pojačan tek
manje često	hiperglikemija
rijetko	šećerna bolest, polidipsija
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	
vrlo često	neuobičajeni snovi, nesanica
manje često	suicidalna ideacija, agresija, panična reakcija, neuobičajeno razmišljanje, nemir, promjene raspoloženja, depresija*, anksioznost*, halucinacije*, povećan libido, smanjen libido
rijetko	psihoza, somnambulizam, neuobičajeno ponašanje, disforija, bradifrenija
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	
vrlo često	glavobolja
često	somnolencija, omaglica, disgeuzija
manje često	napadaj, tremor, letargija, hipoestezija
rijetko	cerebrovaskularni incident, hipertonija, dizartrija, poremećaj koordinacije, hipogeuzija, poremećaj cirkadijalnog ritma spavanja
<b>Poremećaji oka</b>	
manje često	konjuktivitis, bol u oku
rijetko	skotom, promjena boje bjeloočnice, midrijaza, fotofobija, miopija, pojačano suzenje
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	
manje često	tinitus

<b>Organski sustav</b>	<b>Nuspojava</b>
<b>Srčani poremećaji</b>	
manje često	infarkt miokarda, angina pektoris, tahikardija, palpitacije, ubrzan srčani ritam
rijetko	fibrilacija atrijska, sniženje ST-segmenta u elektrokardiogramu, smanjenje amplitude T-vala u elektrokardiogramu
<b>Krvožilni poremećaji</b>	
manje često	povišen krvni tlak, navale vrućine
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>	
često	dispneja, kašalj
manje često	upala gornjih dišnih puteva, kongestija dišnih puteva, disfonija, alergijski rinitis, nadražnost grla, kongestija sinusa, prekomjerna sekrecija sluzi iz nosa niz ždrijelo, rinoreja
rijetko	laringealna bol, hrkanje
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	
vrlo često	mučnina
često	gastroezofagealna refluksna bolest, povraćanje, konstipacija, proljev, distenzija abdomena, bol u abdomenu, zubobolja, dispepsija, flatulencija, suha usta
manje često	hematohezijska, gastritis, promjene uobičajenog ritma pražnjenja crijeva, podrigivanje, aftozni stomatitis, bol u gingivi
rijetko	hematemeza, neuobičajen feces, naslage na jeziku
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
često	osip, pruritus
manje često	eritem, akne, hiperhidroza, noćno znojenje
rijetko	teške kožne reakcije, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i multiformni eritem, angioedem
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	
često	artralgijska, mijalgijska, bol u leđima
manje često	grčevi u mišićima, muskuloskeletna bol u prsištu
rijetko	ukočenost zglobova, kostohondritis
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>	
manje često	polakizurija, nokturija
rijetko	glikozurija, poliurija
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>	
manje često	menoragija
rijetko	iscjedak iz vagine, seksualna disfunkcija
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	
često	bol u prsištu, umor
manje često	nelagoda u prsištu, bolest nalik gripi, pireksija, astenija, malaksalost
rijetko	osjećaj hladnoće, cista
<b>Pretrage</b>	
često	odstupanja u rezultatima testova jetrene funkcije
rijetko	poremećene vrijednosti sjemena, povišena vrijednost C-reaktivnog proteina, smanjena vrijednost kalcija u krvi
* učestalost procijenjena na temelju opservacijskog kohortnog ispitivanja nakon stavljanja lijeka u promet	

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## 4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima prije stavljanja lijeka u promet nisu zabilježeni slučajevi predoziranja.

U slučaju predoziranja treba po potrebi primijeniti standardne potporne mjere.

Pokazalo se da se vareniklin može odstraniti dijalizom u bolesnika u krajnjoj fazi bubrežne bolesti (vidjeti dio 5.2), ali nema iskustva s dijalizom nakon predoziranja.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali lijekovi koji djeluju na živčani sustav; lijekovi za liječenje poremećaja ovisnosti; lijekovi za liječenje ovisnosti o nikotinu, ATK oznaka: N07BA03

#### Mehanizam djelovanja

Vareniklin se visokim afinitetom i selektivnošću veže za  $\alpha 4\beta 2$  neuronske nikotinske acetilkolinске receptore, gdje djeluje kao djelomični agonist – tvar koja djeluje i kao agonist, s manjom intrinzičnom djelotvornošću od nikotina, ali i kao antagonist u prisutnosti nikotina.

Elektrofiziološka ispitivanja *in vitro* i neurokemijska ispitivanja *in vivo* pokazala su da se vareniklin veže na  $\alpha 4\beta 2$  neuronske nikotinske acetilkolinске receptore i stimulira aktivnost koju posreduju receptori, ali u značajno manjem stupnju od nikotina. Nikotin se u ljudi natječe za isto vezno mjesto  $\alpha 4\beta 2$  nAChR za koje vareniklin ima veći afinitet. Stoga vareniklin može djelotvorno blokirati sposobnost nikotina da u potpunosti aktivira  $\alpha 4\beta 2$  receptore i mezolimbčki dopaminski sustav – neuronski mehanizam u podlozi poticaja i doživljava ugođe nakon pušenja. Vareniklin je visoko selektivan i jače se veže za receptorski podtip  $\alpha 4\beta 2$  ( $K_i=0,15$  nM) nego za ostale uobičajene nikotinske receptore ( $\alpha 3\beta 4$   $K_i=84$  nM,  $\alpha 7$   $K_i=620$  nM,  $\alpha 1\beta\gamma\delta$   $K_i=3400$  nM), odnosno nenikotinske receptore i prijenosnike ( $K_i > 1\mu\text{M}$ , osim za 5-HT<sub>3</sub> receptore:  $K_i=350$  nM).

#### Farmakodinamički učinci

Djelotvornost lijeka CHAMPIX u odvikavanju od pušenja rezultat je djelomično agonističkog djelovanja vareniklina na  $\alpha 4\beta 2$  nikotinski receptor, gdje njegovo vezivanje proizvodi učinak koji je dostatan za ublažavanje simptoma žudnje i ustezanja (agonističko djelovanje), dok istodobno umanjuje učinke koji potiču na pušenje i izazivaju osjećaj ugođe tako što sprječava vezivanje nikotina za  $\alpha 4\beta 2$  receptore (antagonističko djelovanje).

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Veća je vjerojatnost da će terapija odvikavanja od pušenja biti uspješna u bolesnika koji su motivirani za prestanak pušenja te kojima su pruženi dodatni savjeti i potpora.

Djelotvornost lijeka CHAMPIX u odvikavanju od pušenja dokazana je u 3 klinička ispitivanja u kojima su sudjelovali kronični pušači ( $\geq 10$  cigareta na dan). Dvije tisuće šesto devetnaest (2619) bolesnika primalo je CHAMPIX u dozi od 1 mg dvaput na dan (nakon titracije tijekom prvog tjedna), 669 bolesnika primalo je bupropion u dozi od 150 mg dvaput na dan (također nakon titracije), a 684 bolesnika primala su placebo.

#### *Komparativna klinička ispitivanja*

Dva jednaka dvostruko slijepa klinička ispitivanja prospektivno su uspoređivala djelotvornost lijeka CHAMPIX (1 mg dvaput na dan), bupropiona u obliku s produljenim otpuštanjem (150 mg dvaput na dan) i placebo u odvikavanju od pušenja. U tim ispitivanjima u trajanju od 52 tjedna bolesnici su liječeni 12 tjedana, nakon čega je uslijedila faza od 40 tjedana bez terapije.

Primarna mjera ishoda tih dvaju ispitivanja bila je stopa kontinuiranog prestanka pušenja tijekom 4 tjedna (engl. *4-week continuous quit rate*, 4W-CQR), od 9. do 12. tjedna, potvrđena izdisajnim testom ugljikova monoksida (CO). Primarna mjera ishoda za CHAMPIX pokazala je statističku superiornost ovoga lijeka u odnosu na bupropion i placebo.

Nakon 40 tjedana bez terapije ključna sekundarna mjera ishoda u oba je ispitivanja bila stopa kontinuirane apstinencije (engl. *continued abstinence*, CA) u 52. tjednu. CA je definirana kao udio svih liječenih ispitanika koji nisu pušili (čak niti jedan dim cigarete) između 9. i 52. tjedna i u kojih izmjerena količina CO u izdisaju nije bila > 10 ppm.

4W-CQR (od 9. do 12. tjedna) i stopa CA (od 9. do 52. tjedna) u ispitivanjima 1 i 2 prikazani su u sljedećoj tablici:

	Ispitivanje 1 (n=1022)		Ispitivanje 2 (n=1023)	
	4W CQR	CA 9.-52. tjedan	4W CQR	CA 9.-52. tjedan
CHAMPIX	44,4%	22,1%	44,0%	23,0%
Bupropion	29,5%	16,4%	30,0%	15,0%
Placebo	17,7%	8,4%	17,7%	10,3%
Omjer izgleda CHAMPIX naspram placeba	3,91 p < 0,0001	3,13 p < 0,0001	3,85 p < 0,0001	2,66 p < 0,0001
Omjer izgleda CHAMPIX naspram bupropiona	1,96 p < 0,0001	1,45 p < 0,0640	1,89 p < 0,0001	1,72 p < 0,0062

#### *Žudnja, simptomi ustezanja i učinci koji potiču na pušenje koje su prijavili bolesnici*

U oba su ispitivanja (1 i 2) tijekom aktivnog liječenja žudnja i simptomi ustezanja bili značajno smanjeni u bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala CHAMPIX u odnosu na skupinu koja je primala placebo. CHAMPIX je u usporedbi s placebo također značajno umanjio učinke koji potiču na pušenje i koji bi mogli održati pušačko ponašanje u onih bolesnika koji puše tijekom liječenja. Učinci vareniklina na žudnju, simptome ustezanja i učinke koji potiču na pušenje nisu mjereni tijekom dugoročne faze praćenja u kojoj bolesnici nisu primali lijek.

#### *Ispitivanje održavanja apstinencije*

U trećem je ispitivanju procijenjena korist dodatnih 12 tjedana liječenja lijekom CHAMPIX u svrhu održavanja apstinencije. Bolesnici su u tom otvorenom ispitivanju (n=1927) primali CHAMPIX u dozi od 1 mg dvaput na dan tijekom 12 tjedana. Bolesnici koji su prestali pušiti do 12. tjedna zatim su randomizirani u skupinu koja je dodatnih 12 tjedana primala ili CHAMPIX (1 mg dvaput na dan) ili placebo. Ispitivanje je trajalo ukupno 52 tjedna.

Primarna mjera ishoda ispitivanja bila je stopa kontinuirane apstinencije potvrđene izdisajnim testom ugljikova monoksida od 13. do 24. tjedna u dvostruko slijepoj fazi liječenja. Ključna sekundarna mjera ishoda bila je stopa kontinuirane apstinencije (CA) od 13. do 52. tjedna.

Ovo je ispitivanje pokazalo korist dodatnih 12 tjedana liječenja lijekom CHAMPIX u dozi od 1 mg dvaput na dan u svrhu održavanja apstinencije od pušenja u usporedbi s placebo: superiornost u odnosu na placebo s obzirom na udio CA održana je do 52. tjedna. Ključni rezultati sažeti su u sljedećoj tablici:

#### **Stope kontinuirane apstinencije u ispitanika koji su primali Champix u usporedbi s placebo**

	CHAMPIX n=602	Placebo n=604	Razlika (95% CI)	Omjer izgleda (95% CI)
CA* 13.-24. tjedan	70,6%	49,8%	20,8% (15,4%; 26,2%)	2,47 (1,95; 3,15)
CA* 13.-52. tjedan	44,0%	37,1%	6,9% (1,4%; 12,5%)	1,35 (1,07; 1,70)

\*CA: stopa kontinuirane apstinencije



Na temelju dosadašnjeg ograničenog iskustva ne može se utvrditi klinička djelotvornost lijeka CHAMPIX u bolesnika crne rase.

#### *Fleksibilan datum prestanka pušenja između 1. i 5. tjedna*

Djelotvornost i sigurnost vareniklina procijenjena je u pušača koji su imali mogućnost prestati pušiti između 1. i 5. tjedna liječenja. U tom ispitivanju u trajanju od 24 tjedna bolesnici su liječeni 12 tjedana, nakon čega je uslijedila faza praćenja od 12 tjedana bez terapije. Stopa kontinuiranog prestanka pušenja tijekom 4 tjedna (od 9. do 12. tjedna) iznosila je 53,9% za vareniklin, a 19,4% za placebo (razlika = 34,5%, 95% CI: 27,0% - 42,0%), a kontinuirane apstinencije od 9. do 24. tjedna bila je 35,2% (vareniklin) naspram 12,7% (placebo) (razlika = 22,5%, 95% CI: 15,8% - 29,1%). Bolesnicima koji nisu željeli ili nisu mogli odrediti ciljni datum prestanka pušenja unutar 1-2 tjedna može se ponuditi da započnu liječenje i zatim odaberu datum prestanka pušenja unutar 5 tjedana.

#### *Ispitivanje s ispitanicima ponovno liječenim lijekom CHAMPIX:*

CHAMPIX je procijenjen u dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju u kojem je sudjelovalo 494 ispitanika koji su prethodno pokušali prestati pušiti uz CHAMPIX, a nisu uspjeli prestati, ili su ponovno počeli pušiti nakon liječenja. Nisu uključivani ispitanici u kojih su se javile povezane nuspojave tijekom prethodnog liječenja. Ispitanici su randomizirani 1:1 da primaju CHAMPIX u dozi od 1 mg dvaput na dan (N=249) ili placebo (N=245) tijekom 12 tjedana liječenja, nakon čega je uslijedilo razdoblje praćenja do 40 tjedana. Bolesnici uključeni u ovo ispitivanje uzimali su CHAMPIX kao pokušaj prestanka pušenja u prošlosti (liječenje je ukupno trajalo najmanje dva tjedna), najmanje tri mjeseca prije uključivanja u ispitivanje, a pušili su najmanje četiri tjedna.

Bolesnici liječeni lijekom CHAMPIX imali su višu stopu apstinencije potvrđene izdisajnim testom ugljikova monoksida tijekom 9. do 12. tjedna i od 9. do 52. tjedna u usporedbi s ispitanicima liječenih placebo. Ključni rezultati sažeti su u sljedećoj tablici:

#### **Stope kontinuirane apstinencije u ispitanika koji su primali Champix u usporedbi s placebo**

	CHAMPIX n=249	Placebo n=245	Omjer izgleda (95% CI), p vrijednost
CA* 9.-12. tjedan	45,0%	11,8%	7,08 (4,34; 11,55), p<0,0001
CA* 9.-52. tjedan	20,1%	3,3%	9,00 (3,97; 20,41), p<0,0001

\*CA: stopa kontinuirane apstinencije

#### *Postepeni pristup prestanku pušenja*

CHAMPIX je ocijenjen u dvostruko slijepom placebo kontroliranom ispitivanju u trajanju od 52 tjedna na 1510 ispitanika koji nisu mogli ili nisu željeli prestati pušiti unutar četiri tjedna, ali su željeli postepeno smanjiti pušenje tijekom 12 tjedana prije prestanka. Ispitanici su randomizirani da dobivaju CHAMPIX 1 mg dvaput na dan (n=760) ili placebo (n=750) tijekom 24 tjedna i praćeni su nakon liječenja do 52. tjedna. Ispitanici su primili uputu da smanje broj popušanih cigareta za najmanje 50 posto do kraja prva četiri tjedna liječenja, a nakon toga još dodatno za 50% od četvrtog do osmog tjedna liječenja, s ciljem dostizanja potpune apstinencije do 12. tjedna. Nakon početne 12-tjedne faze smanjivanja, ispitanici su nastavili liječenje još 12 tjedana. Ispitanici koji su primali lijek CHAMPIX imali su znatno višu stopu kontinuirane apstinencije u usporedbi s placebo; ključni rezultati sažeti su u sljedećoj tablici:

#### **Stope kontinuirane apstinencije u ispitanika koji su primali Champix u usporedbi s placebo**

	CHAMPIX n=760	Placebo n=750	Omjer izgleda (95% CI), p vrijednost
CA* tjedan 15-24	32,1%	6,9%	8,74 (6,09; 12,53), p<0,0001
CA* tjedan 21-52	27,0%	9,9%	4,02 (2,94; 5,50), p<0,0001

\*CA: stopa kontinuirane apstinencije

Sigurnosni profil lijeka CHAMPIX u ovom ispitivanju bio je u skladu s onim iz ispitivanja prije stavljanja u promet.

#### *Ispitanici s kardiovaskularnom bolešću*

CHAMPIX je ispitan u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u kojem su sudjelovali ispitanici sa stabilnom kardiovaskularnom bolešću (osim ili pored hipotenzije) koja je dijagnosticirana prije više od 2 mjeseca. Ispitanici su randomizirani da primaju ili CHAMPIX u dozi od 1 mg dvaput na dan (n=353) ili placebo (n=350) tijekom 12 tjedana, nakon čega je uslijedilo razdoblje praćenja od 40 tjedana. 4W CQR iznosio je 47,3% za vareniklin i 14,3% za placebo, dok je udio CA od 9. do 52. tjedna bio 19,8% (vareniklin) naspram 7,4% (placebo).

Smrtne slučajeve i ozbiljne kardiovaskularne događaje procijenilo je zaslijepljeno povjerenstvo. Sljedeći procijenjeni događaji su se u obje skupine pojavljivali s učestalošću od  $\geq 1\%$  tijekom liječenja (ili u razdoblju od 30 dana nakon liječenja): infarkt miokarda bez smrtnog ishoda (1,1% za CHAMPIX i 0,3% za placebo) te hospitalizacija zbog angine pektoris (0,6% za CHAMPIX i 1,1% za placebo). Tijekom razdoblja praćenja do najdulje 52. tjedna, u kojem bolesnici nisu primali lijek, procijenjeni su događaji uključivali potrebu za koronarnom revaskularizacijom (2,0% naspram 0,6%), hospitalizaciju zbog angine pektoris (1,7% naspram 1,1%) i novu dijagnozu periferne vaskularne bolesti ili prijam radi zahvata povezanog s perifernom vaskularnom bolešću (1,4% naspram 0,6%). Neki bolesnici kojima je bila potrebna koronarna revaskularizacija bili su podvrgnuti tom zahvatu u sklopu liječenja infarkta miokarda bez smrtnog ishoda i hospitalizacije zbog angine pektoris. Tijekom ispitivanja u trajanju od 52 tjedna smrt zbog kardiovaskularnog razloga nastupila je u 0,3% bolesnika liječenih lijekom CHAMPIX i u 0,6% ispitanika koji su primali placebo.

Provedena je metaanaliza podataka iz 15 kliničkih ispitivanja koja su trajala  $\geq 12$  tjedana i obuhvatila 7002 bolesnika (4190 bolesnika primala su CHAMPIX, a 2812 placebo), kako bi se sustavno procijenila kardiovaskularna sigurnost primjene lijeka CHAMPIX. U metaanalizu je bilo uključeno i prethodno opisano ispitivanje s bolesnicima sa stabilnom kardiovaskularnom bolešću.

Ključna analiza kardiovaskularne sigurnosti uključivala je pojavu i vrijeme pojave kompozitne mjere ishoda velikih štetnih kardiovaskularnih događaja (engl. *major adverse cardiovascular events*, MACE) koji su obuhvaćali smrt zbog kardiovaskularnog razloga, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda i moždani udar bez smrtnog ishoda. Te događaje uključene u mjeru ishoda procijenilo je neovisno povjerenstvo. Ukupno je tijekom liječenja u sklopu ispitivanja obuhvaćenih metaanalizom nastupio mali broj MACE događaja (CHAMPIX 7 [0,17%]; placebo 2 [0,07%]). Uz to, mali broj MACE događaja javio se do 30 dana nakon liječenja (CHAMPIX 13 [0,31%]; placebo 6 [0,21%]).

Metaanaliza je pokazala da je izloženost lijeku CHAMPIX u bolesnika dovela do omjera rizika za MACE događaje od 2,83 (95% intervala pouzdanosti od 0,76 do 10,55,  $p=0,12$ ) tijekom liječenja i 1,95 (95% intervala pouzdanosti od 0,79 do 4,82,  $p=0,15$ ) do 30 dana nakon liječenja. To odgovara procijenjenom povećanju broja MACE događaja od 6,5 odnosno 6,3 događaja na 1000 bolesnik godina, ovisno o izloženosti. Omjer rizika za MACE događaje bio je veći u bolesnika u kojih su uz pušenje postojali i drugi faktori kardiovaskularnog rizika u usporedbi s bolesnicima koji osim pušenja nisu imali druge faktore kardiovaskularnog rizika. U metaanalizi su u skupinama koje su primale CHAMPIX i u skupinama koje su primale placebo zabilježene podjednake stope smrtnosti zbog bilo kojeg uzroka (CHAMPIX 6 [0,14%]; placebo 7 [0,25%]) i smrtnosti zbog kardiovaskularnih uzroka (CHAMPIX 2 [0,05%]; placebo 2 [0,07%]).

#### *Procjena kardiovaskularne sigurnosti u osoba sa ili bez psihijatrijskih poremećaja u anamnezi*

Kardiovaskularna (KV) sigurnost lijeka CHAMPIX procijenjena je u ispitivanju u osoba sa ili bez psihijatrijskih poremećaja u anamnezi (ishodišno ispitivanje, vidjeti dio 5.1 – *Ispitivanje neuropsihijatrijske sigurnosti*) i u nastavku bez liječenja, Ispitivanju za procjenu kardiovaskularne sigurnosti u koje je bilo uključeno 4595 od 6293 osoba koje su završile sudjelovanje u ishodišnom ispitivanju (N=8058) i praćene su do 52. tjedna. Od svih ispitanika liječenih u ishodišnom ispitivanju, 1749 (21,7%) je imalo srednji KV rizik i 644 (8,0%) je imalo visok KV rizik, definirano prema

Framinghamovoj ljestvici.

Primarna KV mjera ishoda bilo je vrijeme do velikih štetnih kardiovaskularnih događaja (engl. *major adverse cardiovascular events*, MACE), definiranih kao smrt zbog kardiovaskularnih razloga, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda ili moždani udar bez smrtnog ishoda koji su se javili tijekom liječenja. Smrti i kardiovaskularne događaje procjenjivalo je zaslijepljeno, neovisno povjerenstvo.

U tablici u nastavku prikazani su incidencija MACE i omjeri hazarda u odnosu na placebo u svim ispitivanim skupinama tijekom liječenja, kumulativno za period liječenja plus 30 dana te do kraja ispitivanja.

	<b>CHAMPIX N=2016</b>	<b>Bupropion N=2006</b>	<b>NRT N=2022</b>	<b>Placebo N=2014</b>
<b><i>Tijekom liječenja</i></b>				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
<i>Omjer hazarda (95% CI) naspram placeba</i>	0,29 (0,05; 1,68)	0,50 (0,10; 2,50)	0,29 (0,05; 1,70)	
<b><i>Tijekom liječenja plus 30 dana</i></b>				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
<i>Omjer hazarda (95% CI) naspram placeba</i>	0,29 (0,05; 1,70)	0,51 (0,10; 2,51)	0,50 (0,1; 2,48)	
<b><i>Do kraja ispitivanja</i></b>				
MACE, n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
<i>Omjer hazarda (95% CI) naspram placeba</i>	0,39 (0,12; 1,27)	1,09 (0,42; 2,83)	0,75 (0,26; 2,13)	

Primjena lijeka CHAMPIX, bupropiona i NRT ne povezuje se s povećanim rizikom od KV štetnih događaja u pušača liječenih do najviše 12 tjedana i praćenih do 1 godinu u usporedbi s placebo, premda se povezanost zbog relativno malog ukupnog broja događaja ne može u potpunosti isključiti.

*Ispitanici s blagom do umjerenom kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB)*

Djelotvornost i sigurnost lijeka CHAMPIX (1 mg dvaput na dan) u odvikavanju od pušenja u ispitanika s blagim do umjerenim KOPB-om dokazana je u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju. U tom ispitivanju u trajanju od 52 tjedna bolesnici su liječeni 12 tjedana, nakon čega je uslijedila faza praćenja od 40 tjedana bez terapije. Primarna mjera ishoda ispitivanja bila je stopa kontinuiranog prestanka pušenja tijekom 4 tjedna (4W CQR), od 9. do 12. tjedna, a ključna sekundarna mjera ishoda bila je kontinuirana apstinencija (CA) od 9. do 52. tjedna. Sigurnosni profil vareniklina bio je usporediv s onime što je prijavljeno u drugim ispitivanjima u općoj populaciji, uključujući i sigurnost za pluća. Rezultati za 4W CQR (od 9. do 12. tjedna) i stopa CA (od 9. do 52. tjedna) prikazani su u sljedećoj tablici:

	<b>4W CQR</b>	<b>CA 9.-52. tjedan</b>
CHAMPIX (n = 248)	42,3%	18,5%
Placebo (n=251)	8,8%	5,6%
Omjer izgleda (CHAMPIX naspram placebo)	8,40 p<0,0001	4,04 p<0,0001

*Ispitivanje s ispitanicima s velikim depresivnim poremećajem:*

Djelotvornost vareniklina je ocijenjena u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju u kojem je sudjelovalo 525 ispitanika koji su imali anamnezu velike depresije u protekle dvije godine ili su bili na stabilnoj terapiji. Stopa prestanka u toj populaciji bila je slična onoj prijavljenoj u općoj populaciji. Kontinuirana stopa apstinencije između 9. i 12. tjedna bila

je 35,9% u grupi ispitanika liječenih vareniklinom naspram 15,6% u placebo grupi (OR 3,35 (95% CI 2,16-5,21)). Također između 9. i 52. tjedna bila je 20,3% naspram 10,4% (OR 2,36 (95% CI 1,40-3,98)).

Najčešće prijavljene nuspojave ( $\geq 10\%$ ) u ispitanika koji su uzimali vareniklin bile su mučnina (27,0% naspram 10,4% kod primjene placeba), glavobolja (16,8% naspram 11,2%), neuobičajeni snovi (11,3% naspram 8,2%), nesanica (10,9% naspram 4,8%) i razdražljivost (10,9% naspram 8,2%). Psihijatrijske ljestvice nisu pokazale razliku između skupine koja je uzimala vareniklin i one koja je uzimala placebo, kao ni opće pogoršanje depresije ili drugih psihijatrijskih poremećaja tijekom ispitivanja u obje skupine.

#### *Ispitivanje s ispitanicima sa stabilnom shizofrenijom ili shizoafektivnim poremećajem:*

Sigurnost i podnošljivost vareniklina ocijenjene su u dvostruko slijepom ispitivanju u kojem je sudjelovalo 128 pušača sa stabilnom shizofrenijom ili shizoafektivnim poremećajem, liječenih antipsihoticima. Ispitanici su randomizirani u omjeru 2:1 da primaju ili vareniklin (1 mg dvaput na dan) ili placebo tijekom 12 tjedana, nakon čega je uslijedilo razdoblje praćenja bez terapije u trajanju od 12 tjedana.

Najčešće prijavljene nuspojave u ispitanika koji su uzimali vareniklin bile su mučnina (23,8% naspram 14,0% kod primjene placeba), glavobolja (10,7% naspram 18,6% kod primjene placeba) i povraćanje (10,7% naspram 9,3% kod primjene placeba). Od prijavljenih neuropsihijatrijskih nuspojava nesanica je bila jedina nuspojava prijavljena u  $\geq 5\%$  ispitanika u obje skupine čija je stopa incidencije bila viša kod primjene vareniklina nego kod primjene placeba (9,5% naspram 4,7%).

Sveukupno nije došlo do pogoršanja shizofrenije niti u jednoj skupini, mjereno psihijatrijskim ljestvicama, a nije došlo ni do ukupnih promjena u ekstrapiramidnim znakovima.

U skupini koja je primala vareniklin je u odnosu na skupinu koja je primala placebo veći broj ispitanika prijavio suicidalne ideacije ili ponašanje prije uključivanja u ispitivanje (cjeloživotna anamneza) i nakon završetka razdoblja aktivnog liječenja (od 33. do 85. dana nakon posljednje doze liječenja). Tijekom razdoblja aktivnog liječenja incidencija događaja povezanih sa samoubojstvom bila je podjednaka u ispitanika koji su primali vareniklin i onih koji su primali placebo (11 naspram 9,3%). Postotak ispitanika liječenih vareniklinom u kojih su se događaji povezani sa samoubojstvom javili tijekom razdoblja aktivnog liječenja ostao je nepromijenjen u usporedbi s razdobljem nakon liječenja; u skupini koja je primala placebo taj je postotak bio niži u razdoblju nakon liječenja. Iako nije izvršeno nijedno samoubojstvo, došlo je do pokušaja samoubojstva u jednog bolesnika liječenog vareniklinom koji je u anamnezi već imao nekoliko sličnih pokušaja. Ograničeni podaci dostupni iz ovog jednog ispitivanja odvikavanja od pušenja nisu dostatni za donošenje konačnih zaključaka o sigurnosti primjene u bolesnika sa shizofrenijom ili shizoafektivnim poremećajem.

#### *Ispitivanje neuropsihijatrijske sigurnosti u ispitanika sa ili bez psihijatrijskog poremećaja u anamnezi*

Vareniklin je procjenjivan u randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju kontroliranom djelatnom tvari i placebo koje je uključivalo ispitanike s psihijatrijskim poremećajem u anamnezi (psihijatrijska kohorta, N=4074) i ispitanike bez psihijatrijskog poremećaja u anamnezi (nepsihijatrijska kohorta, N=3984). Ispitanici u dobi od 18 do 75 godina, koji su pušili 10 ili više cigareta na dan bili su randomizirani u omjeru 1:1:1:1 na terapiju vareniklinom 1 mg dva puta na dan, bupropionom SR 150 mg dva puta na dan, flasterom nikotinske zamjenske terapije (NRT) 21 mg/dan, s postupnim smanjenjem doze ili na uzimanje placeba kroz razdoblje liječenja od 12 tjedana; nakon toga su praćeni u razdoblju od još 12 tjedana nakon terapije.

Primarni ishod bio je kombinacija sljedećih neuropsihijatrijskih (engl. *neuropsychiatric*, NPS) štetnih događaja: teški događaji tjeskobe, depresije, nenormalnih osjećanja ili neprijateljstva i/ili umjereni ili teški događaji agitacije, agresije, deluzija, halucinacija, homicidalnih ideacija, manije, panike, paranoje, psihoze, suicidalnih ideacija, suicidalnog ponašanja ili ostvarenog samoubojstva.

Sljedeća tablica prikazuje stope kompozitnog primarnog ishoda NPS štetnih događaja po liječenoj skupini i razlike u rizicima (95% CI) naspram placeba u **nepsihijatrijskoj kohorti**.

Pored toga, tablica prikazuje podskupinu kompozitnog ishoda NPS štetnih događaja teškog intenziteta:

	<b>Nepsihijatrijska kohorta N=3984</b>			
	<b>Vareniklin</b>	<b>Bupropion</b>	<b>NRT</b>	<b>Placebo</b>
<b>Broj liječenih bolesnika</b>	990	989	1006	999
<b>Kompozitni ishod NPS štetnog događaja, n (%)</b>	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
<b>Razlika u riziku (95% CI) naspram placeba</b>	-1,28 (-2,40; -0,15)	-0,08 (-1,37; 1,21)	-0,21 (-1,54; 1,12)	
<b>Kompozitni ishod NPS štetnih događaja jakog intenziteta n (%)</b>	1 (0,1)	4 (0,4)	3 (0,3)	5 (0,5)

NRT=flaster nikotinske zamjenske terapije

Stope događaja u kompozitnom ishodu bile su niske u svim liječenim skupinama i bile su slične ili niže za svako liječenje djelatnom tvari u usporedbi s placebom. Primjena vareniklina, bupropiona i NRT-a u nepsihijatrijskoj kohorti nije bila povezana sa značajno povećanim rizikom od NPS štetnih događaja u kompozitnom primarnom ishodu u usporedbi s placebom (95 %-tni intervali pouzdanosti bili su niži od nule ili su uključivali nulu).

Postotak ispitanika sa suicidalnom ideacijom i/ili ponašanjem koje se temelji na Columbia ljestvici ocjenjivanja ozbiljnosti suicidalnosti (engl. *Columbia-Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS*), bio je sličan između skupina koje su primale vareniklin i placebo tijekom liječenja i praćenja bez liječenja, kako je to prikazano u sljedećoj tablici:

	<b>Nepsihijatrijska kohorta N=3984</b>			
	<b>Vareniklin</b>	<b>Bupropion</b>	<b>NRT</b>	<b>Placebo</b>
	<b>N=990 n (%)</b>	<b>N=989 n (%)</b>	<b>N=1006 n (%)</b>	<b>N=999 n (%)</b>
<b>Tijekom liječenja</b>				
Ocijenjeni broj	988	983	996	995
Suicidalno ponašanje i/ili ideacije	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Suicidalno ponašanje	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Suicidalne ideacije	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
<b>Tijekom praćenja</b>				
Ocijenjeni broj	807	816	800	805
Suicidalno ponašanje i/ili ideacije	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Suicidalno ponašanje	0	1 (0,1)	0	0
Suicidalne ideacije	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

NRT=flaster nikotinske zamjenske terapije

Postojalo je jedno ostvareno samoubojstvo koje se dogodilo tijekom liječenja u ispitanika koji je primao placebo u nepsihijatrijskoj kohorti.

Sljedeća tablica prikazuje stope kompozitnog primarnog ishoda NPS štetnog događaja po terapijskoj skupini i razlike u rizicima (95% CI) naspram placeba u **psihijatrijskoj kohorti**. Prikazane su i pojedine komponente ishoda.

Pored toga, tablica prikazuje kompozitnu mjeru ishoda NPS štetnih događaja teškog intenziteta:

	<b>Psihijatrijska kohorta</b> N=4074			
	<b>Vareniklin</b>	<b>Bupropion</b>	<b>NRT</b>	<b>Placebo</b>
<b>Broj liječenih bolesnika</b>	1026	1017	1016	1015
<b>Kompozitni primarni ishod NPS štetnog događaja, n (%)</b>	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
<b>Razlika u riziku (95% CI) naspram placeba</b>	1,59 (-0,42; 3,59)	1,78 (-0,24; 3,81)	0,37 (-1,53; 2,26)	
<b>Komponente primarnog ishoda NPS štetnog događaja (%):</b>				
Tjeskoba <sup>a</sup>	5 (0,5)	4 (0,4)		
Depresija <sup>a</sup>	6 (0,6)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Nenormalno osjećanje <sup>a</sup>	0	1 (0,1)	7 (0,7)	6 (0,6)
Neprijateljstvo <sup>a</sup>	0	0	0	0
Agitacija <sup>b</sup>	25 (2,4)	29 (2,9)	0	0
Agresija <sup>b</sup>	14 (1,4)	9 (0,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
Deluzije <sup>b</sup>	1 (0,1)	1 (0,1)	7 (0,7)	8 (0,8)
Halucinacije <sup>b</sup>	5 (0,5)	4 (0,4)	1 (0,1)	0
Homicidalne ideacije <sup>b</sup>	0	0	2 (0,2)	2 (0,2)
Manija <sup>b</sup>	7 (0,7)	9 (0,9)	0	0
Panika <sup>b</sup>	7 (0,7)	16 (1,6)	3 (0,3)	6 (0,6)
Paranoja <sup>b</sup>	1 (0,1)	0	13 (1,3)	7 (0,7)
Psihoza <sup>b</sup>	4 (0,4)	2 (0,2)	0	2 (0,2)
Suicidalno ponašanje <sup>b</sup>	1 (0,1)	1 (0,1)	3 (0,3)	1 (0,1)
Suicidalne ideacije <sup>b</sup>	5 (0,5)	2 (0,2)	0	1 (0,1)
Ostvareno samoubojstvo <sup>b</sup>	0	0	3 (0,3)	2 (0,2)
			0	0
<b>Kompozitni ishod NPS štetnih događaja teškog intenziteta n (%)</b>	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

<sup>a</sup>Stupanj = teški intenzitet štetnog događaja ; <sup>b</sup>Stupanj = umjereni i teški intenzitet štetnog događaja; NRT = flaster nikotinske zamjenske terapije

Više je događaja zabilježeno u bolesnika u psihijatrijskoj kohorti u svakoj liječenoj skupini u usporedbi s nepsihijatrijskom kohortom i incidencija događaja u kompozitnom ishodu bila je viša za svako liječenje djelatnom tvari u usporedbi s placebom. Međutim, primjena vareniklina, bupropiona i NRT-a u psihijatrijskoj kohorti nije bila povezana sa značajno povećanim rizikom od NPS štetnih događaja u kompozitnom primarnom ishodu u usporedbi s placebom (95 %-tni intervali pouzdanosti uključivali su nulu).

U psihijatrijskoj kohorti postotak ispitanika sa suicidalnim ideacijama i/ili ponašanjem na temelju Columbia ljestvice ocjenjivanja ozbiljnosti suicidalnosti (C-SSRS) bio je sličan između skupina s vareniklinom i placebom tijekom liječenja i praćenja bez liječenja kako je to prikazano u sljedećoj tablici.

	<b>Psihijatrijska kohorta</b>			
	<b>N=4074</b>			
	<b>Vareniklin</b>	<b>Bupropion</b>	<b>NRT</b>	<b>Placebo</b>
	<b>N=1026</b> <b>n (%)</b>	<b>N=1017</b> <b>n (%)</b>	<b>N=1016</b> <b>n (%)</b>	<b>N=1015</b> <b>n (%)</b>
<b>Tijekom liječenja</b>				
Ocijenjeni broj	1017	1012	1006	1006
Suicidalno ponašanje i/ili ideacije	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Suicidalno ponašanje	0	1 (0,1)	0	2 (0,2)
Suicidalne ideacije	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
<b>Tijekom praćenja</b>				
Ocijenjeni broj	833	836	824	791
Suicidalno ponašanje i/ili ideacije	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)
Suicidalno ponašanje	1 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Suicidalne ideacije	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)

NRT=flaster nikotinske zamjenske terapije

U psihijatrijskoj kohorti nisu prijavljena ostvarena samoubojstva.

Najčešće prijavljeni štetni događaji u ispitanika liječenih vareniklinom u ovom ispitivanju bili su slični onima uočenim u ispitivanjima prije stavljanja lijeka u promet.

U obje kohorte, ispitanici liječeni vareniklinom pokazali su statističku superiornost apstinencije potvrđene mjerenjem CO-a tijekom 9. do 12.-tog tjedna i 9. do 24. tjedna u usporedbi s ispitanicima liječenim bupropionom, nikotinskim flasterom i placebo (vidjeti tablicu u nastavku).

Ključni rezultati djelotvornosti sažeti su u sljedećoj tablici:

	<b>Nepsihijatrijska kohorta</b>	<b>Psihijatrijska kohorta</b>
<b>CA 9-12 n/N (%)</b>		
Vareniklin	382/1005 (38,0%)	301/1032 (29,2%)
Bupropion	261/1001 (26,1%)	199/1033 (19,3%)
NRT	267/1013 (26,4%)	209/1025 (20,4%)
Placebo	138/1009 (13,7%)	117/1026 (11,4%)
<b>Usporedbe liječenja: Omjer izgleda (95% CI), p vrijednost</b>		
Vareniklin naspram placeba	4,00 (3,20; 5,00), P<0,0001	3,24 (2,56; 4,11), P<0,0001
Bupropion naspram placeba	2,26 (1,8; 2,85), P<0,0001	1,87 (1,46; 2,39), P<0,0001
NRT naspram placeba	2,30 (1,83; 2,90), P<0,0001	2,00 (1,56; 2,55), P<0,0001
Vareniklin naspram bupropiona	1,77 (1,46; 2,14), P<0,0001	1,74 (1,41; 2,14), P<0,0001
Vareniklin naspram NRT-a	1,74 (1,43; 2,10), P<0,0001	1,62 (1,32; 1,99), P<0,0001

	Nepsihijatrijska kohorta	Psihijatrijska kohorta
<b>CA 9-24 n/N (%)</b>		
Vareniklin	256/1005 (25,5%)	189/1032 (18,3%)
Bupropion	188/1001 (18,8%)	142/1033 (13,7%)
NRT	187/1013 (18,5%)	133/1025 (13,0%)
Placebo	106/1009 (10,5%)	85/1026 (8,3%)
<b>Usporedbe liječenja: Omjer izgleda (95% CI), p vrijednost</b>		
Vareniklin naspram placebo	2,99 (2,33; 3,83), P<0,0001	2,50 (1,90; 3,29), P<0,0001
Bupropion naspram placebo	2,00 (1,54; 2,59), P<0,0001	1,77 (1,33; 2,36), P<0,0001
NRT naspram placebo	1,96 (1,51; 2,54), P<0,0001	1,65 (1,24; 2,20), P=0,0007
Vareniklin naspram bupropiona	1,49 (1,20; 1,85) P=0,0003	1,41 (1,11; 1,79), P=0,0047
Vareniklin naspram NRT - a	1,52 (1,23; 1,89), P=0,0001	1,51 (1,19; 1,93), P=0,0008

a CA (engl. *continuous abstinence*) = stopa neprekidne apstinencije; CI = interval pouzdanosti; NRT= flaster nikotinske zamjenske terapije

#### *Metaanalize i opservacijska ispitivanja neuropsihijatrijske sigurnosti:*

Analize podataka iz kliničkih ispitivanja nisu pružile dokaze o povećanom riziku od ozbiljnih neuropsihijatrijskih događaja tijekom uzimanja vareniklina u usporedbi s placebo. Uz to, neovisna opservacijska ispitivanja nisu poduprla povećani rizik od ozbiljnih neuropsihijatrijskih događaja u bolesnika liječenih vareniklinom u usporedbi s bolesnicima kojima je propisana nikotinska zamjenska terapija ili bupropion.

#### *Prekid liječenja*

Stopa prekida liječenja zbog nuspojava bila je 11,4% kod primjene vareniklina, dok je za placebo iznosila 9,7%. U toj su skupini stope prekida liječenja zbog najčešćih nuspojava u bolesnika liječenih vareniklinom bile kako slijedi: mučnina (2,7% naspram 0,6% za placebo), glavobolja (0,6% naspram 1,0% za placebo), nesanica (1,3% naspram 1,2% za placebo) i neuobičajeni snovi (0,2% naspram 0,2% za placebo).

#### *Analize kliničkih ispitivanja:*

Metaanaliza 5 randomiziranih, dvostruko slijepih, placebo kontroliranih ispitivanja, koja uključuju 1907 bolesnika (1130 na vareniklinu, 777 na placebo) provedeno je radi procjene suicidalnih ideacija i ponašanja prema Columbia-ljestvici ocjenjivanja ozbiljnosti suicidalnosti (engl. *Columbia-Suicide Severity Rating Scale*, C-SSRS). Ta metaanaliza uključivala je jedno ispitivanje (N=127) s bolesnicima koji imaju shizofreniju ili shizoafektivni poremećaj u anamnezi i drugo ispitivanje (N=525) s bolesnicima koji imaju depresiju u anamnezi. Rezultati nisu pokazivali povećanje incidencije za suicidalne ideacije i/ili ponašanje u bolesnika liječenih vareniklinom u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo, kako je prikazano u tablici u nastavku. Od 55 bolesnika koji su prijavili suicidalne ideacije ili ponašanje, 48 (24 na vareniklinu, 24 na placebo) ih je bilo iz dva ispitivanja koja su uključivala bolesnike sa shizofrenijom/shizoafektivnim poremećajem ili depresijom u anamnezi. Nekoliko je bolesnika prijavilo te događaje u ostala tri ispitivanja (4 na vareniklinu, 3 na placebo).



**Broj bolesnika i omjer rizika za suicidalne ideacije i/ili ponašanje prijavljen na C-SSRS ljestvici iz metaanalize 5 kliničkih ispitivanja u kojima se vareniklin uspoređuje s placebo:**

	<b>Vareniklin</b> (N=1130)	<b>Placebo</b> (N=777)
Bolesnici sa suicidalnim ideacijama i/ili ponašanjem* [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Bolesnik - godine izloženosti	325	217
Omjer rizika - # (engl. <i>risk ratio</i> , RR; 95% CI)	0,79 (0,46; 1,36)	

\* Od tih, po jedan bolesnik u svakoj skupini liječenja prijavio je suicidalno ponašanje

\*\* Bolesnici s događajima do 30 dana nakon liječenja; % nisu ponderirani u ispitivanju

# RR stopa incidencija na 100 bolesnik godina

Metaanaliza 18 dvostruko slijepih, randomiziranih, placebo kontroliranih kliničkih ispitivanja provedena je da bi se procijenila neuropsihijatrijska sigurnost vareniklina. Ta su ispitivanja uključivala 5 ispitivanja opisana gore u tekstu u kojima je upotrijebljen C-SSRS i ukupno 8521 bolesnika (5072 na vareniklinu, 3449 na placebo), od kojih su neki bili sa psihijatrijskim stanjima. Rezultati su pokazivali sličnu incidenciju kombiniranih neuropsihijatrijskih štetnih događaja, osim poremećaja sna, u bolesnika liječenih vareniklinom u usporedbi s bolesnicima koji su uzimali placebo, uz omjer rizika (RR) od 1,01 (95% CI: 0,89-1,15). Objedinjeni podaci iz tih 18 kliničkih ispitivanja pokazali su sličnu stopu incidencije pojedinačnih kategorija psihijatrijskih događaja u bolesnika liječenih vareniklinom u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo. Tablica u nastavku pokazuje najčešće ( $\geq 1\%$ ) prijavljene kategorije štetnih događaja povezanih s psihijatrijskom sigurnošću osim poremećaja i smetnja sna.

**Psihijatrijski štetni događaji koji se pojavljuju u  $\geq 1\%$  bolesnika iz objedinjenih podataka iz 18 kliničkih ispitivanja:**

	<b>Vareniklin</b> (N=5072)	<b>Placebo</b> (N=3449)
Anksiozni poremećaji i simptomi	253 (5,0)	206 (6,0)
Depresivni poremećaji i smetnje	179 (3,5)	108 (3,1)
Poremećaji i smetnje raspoloženja NEC*	116 (2,3)	53 (1,5)

\* NEC = (nije drugdje klasificirano, engl. *Not Elsewhere Classified*)

Brojevi (postotci) odgovaraju broju bolesnika koji su prijavili događaj

**Opservacijska ispitivanja**

Četiri opservacijska ispitivanja, od kojih svako uključuje 10 000 do 30 000 korisnika vareniklina u prilagođenim analizama, uspoređivala su rizik od ozbiljnih neuropsihijatrijskih događaja, uključujući neuropsihijatrijske hospitalizacije te samoozljeđivanja sa smrtnim ishodom ili bez njega, u bolesnika liječenih vareniklinom u usporedbi s bolesnicima kojima je propisana nikotinska zamjenska terapija ili bupropion. Sva su ispitivanja bila retrospektivna kohortna ispitivanja i uključivala su bolesnike sa ili bez psihijatrijske bolesti u anamnezi. Sva su ispitivanja upotrebljavala statističke metode za kontrolu zbunjujućih (engl. *confounding*) faktora, uključujući preferencijalno propisivanje vareniklina zdravijim bolesnicima, premda postoji mogućnost rezidualnih zbunjujućih učinaka.

U dva ispitivanja nije utvrđena razlika u riziku od neuropsihijatrijskih hospitalizacija između korisnika vareniklina i korisnika nikotinskog flastera (omjer hazarda [HR] 1,14; 95%-tni interval pouzdanosti [CI]: 0,56-2,34 u prvom ispitivanju i 0,76; 95% CI: 0,40-1,46 u drugom ispitivanju). Sposobnost otkrivanja razlika u ta dva ispitivanja bila je ograničena. U trećem ispitivanju nije prijavljena razlika u riziku od psihijatrijskih štetnih događaja dijagnosticiranih tijekom posjeta hitnoj službi ili bolničkom prijemu između korisnika vareniklina i bupropiona (HR 0,85; 95% CI: 0,55-1,30). Na temelju izvješća nakon stavljanja lijeka u promet, bupropion može biti povezan s neuropsihijatrijskim štetnim događajima.

U četvrtom ispitivanju nisu utvrđeni dokazi većeg rizika od samoozljeđivanja sa smrtnim ishodom ili bez njega (HR od 0,88; 95% CI: 0,52-1,49) u bolesnika kojima je propisan vareniklin u usporedbi s bolesnicima kojima je propisana nikotinska zamjenska terapija. Pojavnost otkrivenog suicida bila je

rijetka tijekom tri mjeseca nakon što su bolesnici započeli liječenje bilo kojim lijekom (dva slučaja na 31 260 korisnika vareniklina i šest slučajeva na 81 545 korisnika nikotinske zamjenske terapije).

### Kohortno ispitivanje trudnoće

Kohortno ispitivanje temeljeno na populaciji uspoređivalo je dojenčad koja je bila izložena lijeku CHAMPIX *in utero* (N=335) s dojenčadi čije su majke pušile tijekom trudnoće (N=78 412) i dojenčadi od majki nepušača (N=806 438). U ovom su ispitivanju u dojenčadi koja je bila izložena lijeku CHAMPIX *in utero* bile zabilježene niže stope kongenitalnih malformacija (3,6% naspram 4,3%), mrtvorodenih (0,3% naspram 0,5%), prijevremeno rođenih (7,5% naspram 7,9%), male veličine za gestacijsku dob (12,5% naspram 17,1%) i prijevremenog prsnuća plodovih ovoja (3,6% naspram 5,4%) u usporedbi s dojenčadi majki koje su pušile tijekom trudnoće.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Maksimalne koncentracije vareniklina u plazmi obično se postižu otprilike 3-4 sata nakon peroralne primjene. Nakon primjene višestrukih peroralnih doza u zdravih ispitanika stanje dinamičke ravnoteže uspostavljeno je unutar 4 dana. Apsorpcija je nakon peroralne primjene gotovo potpuna, a sustavna raspoloživost visoka. Na bioraspoloživost vareniklina nakon peroralne primjene ne utječu hrana ni vrijeme uzimanja lijeka.

### Distribucija

Vareniklin se raspodjeljuje u tkiva, uključujući mozak. Prividni volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže iznosio je prosječno 415 litara (% CV = 50). Stupanj vezanja vareniklina za proteine u plazmi je nizak ( $\leq 20\%$ ), a ne ovisi ni o dobi ni o bubrežnoj funkciji. U glodavaca vareniklin prolazi kroz placentu i izlučuje se u mlijeko.

### Biotransformacija

Vareniklin se minimalno metabolizira, pa se 92% lijeka izlučuje mokraćom u nepromijenjenu obliku, a manje od 10% se izlučuje u obliku metabolita. Sporedni metaboliti u mokraći uključuju vareniklin N-karbamoilglukuronid i hidroksivareniklin. Vareniklin u izvornom obliku predstavlja 91% tvari povezanih s lijekom u cirkulaciji. Sporedni metaboliti u cirkulaciji uključuju vareniklin N-karbamoilglukuronid i N-glukozilvareniklin.

Ispitivanja *in vitro* pokazuju da vareniklin ne inhibira enzime citokroma P450 ( $IC_{50} > 6400$  ng/ml). Inhibicija je ispitana za sljedeće enzime P450: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4/5. Osim toga, u ljudskim hepatocitima *in vitro* vareniklin nije inducirao aktivnost enzima 1A2 i 3A4 citokroma P450. Stoga nije vjerojatno da bi vareniklin mogao izmijeniti farmakokinetiku onih tvari koje se prvenstveno metaboliziraju pomoću enzima citokroma P450.

### Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije vareniklina iznosi otprilike 24 sata. Bubrežna eliminacija vareniklina odvija se primarno glomerularnom filtracijom i aktivnom tubularnom sekrecijom putem organskog kationskog prijenosnika OCT2 (vidjeti dio 4.5).

### Linearnost/nelinearnost

Kinetika vareniklina je linearna kada se lijek primjenjuje u jednoj dozi (0,1 do 3 mg) ili ponovljenim (1 do 3 mg na dan) dozama.

## Farmakokinetika u posebnim skupinama bolesnika

Nema klinički značajnih razlika u farmakokinetici vareniklina s obzirom na dob, rasu, spol, pušački status ili istodobnu primjenu drugih lijekova, što je dokazano u posebnim farmakokinetičkim ispitivanjima i analizama populacijske farmakokinetike.

### *Oštećenje jetre*

S obzirom da nema značajnog jetrenog metabolizma, farmakokinetika vareniklina trebala bi ostati neizmijenjena u bolesnika s oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.2).

### *Oštećenje bubrega*

Farmakokinetika vareniklina ostala je neizmijenjena u ispitanika s blagim oštećenjem bubrega (procijenjeni klirens kreatinina  $> 50$  ml/min i  $\leq 80$  ml/min). U bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega (procijenjeni klirens kreatinina  $\geq 30$  ml/min i  $\leq 50$  ml/min) izloženost vareniklinu povećala se 1,5 puta u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega (procijenjeni klirens kreatinina  $> 80$  ml/min). U ispitanika s teškim oštećenjem bubrega (procijenjeni klirens kreatinina  $< 30$  ml/min) izloženost vareniklinu povećala se 2,1 puta. U bolesnika u krajnjoj fazi bubrežne bolesti vareniklin je djelotvorno uklonjen hemodijalizom (vidjeti dio 4.2).

### *Starije osobe*

Farmakokinetika vareniklina u starijih bolesnika s normalnom funkcijom bubrega (u dobi 65-75 godina) slična je onoj u mlađih odraslih ispitanika (vidjeti dio 4.2). Za starije bolesnike sa smanjenom funkcijom bubrega vidjeti dio 4.2.

### *Pedijatrijska populacija*

Farmakokinetika pojedinačne i višestrukih doza vareniklina ispitana je u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 12 do uključivo 17 godina. Farmakokinetika je bila približno proporcionalna dozi u ispitivanom rasponu doza od 0,5 mg do 2 mg na dan. Sustavna izloženost u stanju dinamičke ravnoteže u adolescenata tjelesne težine  $> 55$  kg, procijenjena na temelju AUC(0-24), bila je usporediva s izloženošću u odraslih ispitanika kod primjene iste doze. Kad je primijenjena doza od 0,5 mg dvaput na dan, dnevna izloženost vareniklinu u stanju dinamičke ravnoteže u prosjeku je bila viša (za otprilike 40%) u adolescenata tjelesne težine  $\leq 55$  kg u usporedbi s onom zabilježenom u odrasloj populaciji. Nisu dokazane djelotvornost i sigurnost u pedijatrijskoj populaciji mlađoj od 18 godina pa nije moguće dati preporuku o doziranju (vidjeti dio 4.2).

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, plodnosti i embriofetalnog razvoja. U mužjaka štakora koji su 2 godine primali doze vareniklina zabilježena je povećana incidencija hibernoma (tumora smeđega masnog tkiva), povezana s dozom. U mladunaca štakorica koje su dobivale vareniklin tijekom graviditeta primijećena je smanjena plodnost i pojačana reakcija straha na zvučne podražaje (vidjeti dio 4.6). Ti su učinci zabilježeni tek pri razinama izloženosti koje se smatraju dovoljno većima od maksimalne izloženosti lijeku u ljudi, što ukazuje na malen značaj za kliničku primjenu. Neklinički podaci pokazuju da vareniklin ima svojstva poticanja ponašanja koje dovodi do ugone, ali su ona slabija u odnosu na nikotin. U kliničkim ispitivanjima s ljudima pokazalo se da vareniklin ima malen potencijal za zlouporabu.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

Jezgra tableta

celuloza, mikrokristalična  
kalcijev hidrogenfosfat, bezvodni

karmelozanatrij, umrežena  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
magnezijev stearat

Film ovojnica

hipromeloza  
titanijev dioksid (E171)  
makrogol 400  
Indigo carmine aluminium lake (E132)  
triacetin

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3 Rok valjanosti**

Bočice: 2 godine.  
Blisteri: 3 godine.

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Blisteri: Čuvati na temperaturi ispod 30°C.  
HDPE bočica: Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

### Pakiranja za terapiju održavanja

PCTFE/PVC blisteri s aluminijskom folijom u pakiranju koje sadrži 28 x 1 mg filmom obloženih tableta u sekundarnom, toplinski zalijepljenom kartonskom ovitku.

PCTFE/PVC blisteri s aluminijskom folijom u pakiranju koje sadrži 56 x 1 mg filmom obloženih tableta u sekundarnom, toplinski zalijepljenom kartonskom ovitku.

PCTFE/PVC blisteri s aluminijskom folijom u pakiranju koje sadrži 28 x 1 mg filmom obloženih tableta u kutiji.

PCTFE/PVC blisteri s aluminijskom folijom u pakiranju koje sadrži 56 x 1 mg filmom obloženih tableta u kutiji.

PCTFE/PVC blisteri s aluminijskom folijom u pakiranju koje sadrži 112 x 1 mg filmom obloženih tableta u kutiji.

PCTFE/PVC blisteri s aluminijskom folijom u pakiranju koje sadrži 140 x 1 mg filmom obloženih tableta u kutiji.

PVC blisteri s aluminijskom folijom u pakiranju koje sadrži 28 x 1 mg filmom obloženih tableta u sekundarnom, toplinski zalijepljenom kartonskom ovitku.

PVC blisteri s aluminijskom folijom u pakiranju koje sadrži 56 x 1 mg filmom obloženih tableta u sekundarnom, toplinski zalijepljenom kartonskom ovitku.

PVC blisteri s aluminijskom folijom u pakiranju koje sadrži 28 x 1 mg filmom obloženih tableta u kutiji.

PVC blisteri s aluminijskom folijom u pakiranju koje sadrži 56 x 1 mg filmom obloženih tableta u kutiji.

PVC blisteri s aluminijskom folijom u pakiranju koje sadrži 112 x 1 mg filmom obloženih tableta u kutiji.

PVC blisteri s aluminijskom folijom u pakiranju koje sadrži 140 x 1 mg filmom obloženih tableta u kutiji.

Bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu i zalijepljenim zaštitnom poklopcem od aluminijske folije/polietilena, koja sadrži 56 x 1 mg filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Ujedinjeno Kraljevstvo

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 26. rujna 2006.

Datum posljednje obnove odobrenja: 29. lipnja 2016.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu/>

## 1. NAZIV LIJEKA

CHAMPIX 0,5 mg filmom obložene tablete

CHAMPIX 1 mg filmom obložene tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna 0,5 mg filmom obložena tableta sadrži 0,5 mg vareniklina u obliku vareniklintartarata.

Jedna 1 mg filmom obložena tableta sadrži 1 mg vareniklina u obliku vareniklintartarata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložene tablete

0,5 mg filmom obložene tablete dimenzija 4 mm x 8 mm: Bijele, bikonveksne tablete oblika kapsule, s utisnutom oznakom "Pfizer" na jednoj i "CHX 0.5" na drugoj strani.

1 mg filmom obložene tablete dimenzija 5 mm x 10 mm: Svjetloplave, bikonveksne tablete u obliku kapsule, s oznakom "Pfizer" na jednoj i "CHX 1.0" na drugoj strani.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

CHAMPIX je indiciran za odvikavanje od pušenja u odraslih.

### 4.2 Doziranje i način primjene

#### Doziranje

Preporučena doza je 1 mg vareniklina dvaput na dan nakon jednotjedne titracije prema sljedećem rasporedu:

1. – 3. dan:	0,5 mg jedanput na dan
4. – 7. dan:	0,5 mg dvaput na dan
8. dan – kraj liječenja:	1 mg dvaput na dan

Bolesnik treba odrediti datum kada će prestati pušiti. S uzimanjem lijeka CHAMPIX obično treba započeti 1-2 tjedna prije toga datuma (vidjeti dio 5.1).

Bolesnike treba liječiti lijekom CHAMPIX 12 tjedana.

U bolesnika koji su uspješno prestali pušiti na kraju 12 tjedana, može se razmotriti dodatni 12-tjedni ciklus liječenja lijekom CHAMPIX u dozi od 1 mg dvaput na dan za održavanje apstinencije (vidjeti dio 5.1).

U bolesnika koji ne mogu ili ne žele naglo prestati pušiti, treba razmotriti pristup postepenog prestanka pušenja uz lijek CHAMPIX. Bolesnici moraju smanjiti pušenje tijekom prvih 12 tjedana liječenja i prestati do kraja razdoblja liječenja. Bolesnici zatim trebaju nastaviti uzimati CHAMPIX tijekom dodatnih 12 tjedana do ukupno 24 tjedna liječenja (vidjeti dio 5.1).

Bolesnici koji su motivirani prestati pušiti, ali nisu u tome uspjeli tijekom prethodne terapije lijekom CHAMPIX, ili koji su ponovno počeli pušiti nakon liječenja, mogu imati koristi od još jednog pokušaja prestanka pušenja s lijekom CHAMPIX (vidjeti dio 5.1).

U bolesnika koji ne mogu podnijeti nuspojave lijeka CHAMPIX, doza se može privremeno ili trajno smanjiti na 0,5 mg dvaput na dan.

U terapiji za odvikavanje od pušenja, rizik od ponovnog započinjanja pušenja veći je u razdoblju neposredno po završetku liječenja. U bolesnika u kojih postoji visok rizik relapsa, može se razmotriti postupno smanjivanje doze (vidjeti dio 4.4).

#### *Starije osobe*

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2). Budući da u starijih bolesnika postoji veća vjerojatnost smanjene bubrežne funkcije, liječnik propisivač treba uzeti u obzir status bubrežne funkcije starijeg bolesnika.

#### *Oštećenje bubrega*

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim (procijenjeni klirens kreatinina  $> 50$  ml/min i  $\leq 80$  ml/min) do umjerenim (procijenjeni klirens kreatinina  $\geq 30$  ml/min i  $\leq 50$  ml/min) oštećenjem bubrega.

U bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega u kojih se jave nuspojave koje se ne mogu podnijeti, doza se može smanjiti na 1 mg jedanput na dan.

U bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (procijenjeni klirens kreatinina  $< 30$  ml/min) preporučena doza lijeka CHAMPIX je 1 mg jedanput na dan. Liječenje treba započeti dozom od 0,5 mg jedanput na dan tijekom prvih 3 dana, a zatim je povećati na 1 mg jedanput na dan. Budući da nema dovoljno kliničkog iskustva s primjenom lijeka CHAMPIX u bolesnika u krajnjoj fazi bubrežne bolesti, toj se populaciji ne preporučuje liječenje ovim lijekom (vidjeti dio 5.2).

#### *Oštećenje jetre*

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem jetre (vidjeti dio 5.2).

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka CHAMPIX u djece ili adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.2 međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

#### Način primjene

CHAMPIX je namijenjen za peroralnu primjenu, a tablete treba progutati cijele s vodom. CHAMPIX se može uzimati s hranom ili bez nje.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Učinci prestanka pušenja

Fiziološke promjene koje nastaju kao posljedica prestanka pušenja, uz liječenje lijekom CHAMPIX ili bez njega, mogu izmijeniti farmakokinetiku ili farmakodinamiku nekih lijekova, čiju će dozu stoga možda trebati prilagoditi (primjeri uključuju teofilin, varfarin i inzulin). Budući da pušenje inducira CYP1A2, prestanak pušenja može dovesti do povišene razine supstrata CYP1A2 u plazmi.

## Neuropsihijatrijski simptomi

Nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika koji su pokušali prestati pušiti uz pomoć lijeka CHAMPIX prijavljene su promjene ponašanja ili razmišljanja, anksioznost, psihoza, promjene raspoloženja, agresivno ponašanje, depresija, suicidalne ideacije i ponašanje te pokušaji samoubojstva.

Provedeno je veliko, randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje kontrolirano djelatnom tvari i placebom kako bi se usporedio rizik od ozbiljnih neuropsihijatrijskih događaja u bolesnika sa ili bez psihijatrijskog poremećaja u anamnezi liječenih zbog prestanka pušenja vareniklinom, bupropionom, flasterom za nikotinsku zamjensku terapiju (engl. *nicotine replacement therapy*, NRT) ili placebom. Primarni ishod sigurnosti bio je kombinacija neuropsihijatrijskih štetnih događaja koji su prijavljeni nakon stavljanja lijeka u promet.

Primjena vareniklina u bolesnika sa ili bez psihijatrijskog poremećaja u anamnezi nije bila povezana s povećanim rizikom od ozbiljnih neuropsihijatrijskih štetnih događaja u kompozitnom primarnom ishodu u usporedbi s placebom (vidjeti dio 5.1 **Farmakodinamička svojstva – Ispitivanje u ispitanika sa ili bez psihijatrijskog poremećaja u anamnezi**).

Depresivno raspoloženje, koje rijetko uključuje suicidalne ideacije i pokušaj samoubojstva, može biti simptom ustezanja od nikotina.

Kliničari moraju biti svjesni moguće pojave ozbiljnih neuropsihijatrijskih simptoma u bolesnika koji pokušavaju prestati pušiti sa ili bez liječenja. Ako se tijekom liječenja vareniklinom pojave ozbiljni neuropsihijatrijski simptomi, bolesnici ga moraju odmah prestati uzimati te se trebaju obratiti zdravstvenom radniku radi ponovne procjene liječenja.

## Psihijatrijski poremećaj u anamnezi

Odvikavanje od pušenja, uz primjenu farmakoterapije ili bez nje, povezuje se s pogoršanjem osnovne psihijatrijske bolesti (npr. depresije).

Ispitivanja lijeka CHAMPIX kod odvikavanja od pušenja osigurala su podatke u bolesnika s psihijatrijskim poremećajima u anamnezi (vidjeti dio 5.1).

U kliničkim ispitivanjima odvikavanja od pušenja, neuropsihijatrijski štetni događaji zabilježeni su češće u bolesnika s psihijatrijskim poremećajima u anamnezi u usporedbi s onima bez psihijatrijskih poremećaja u anamnezi, neovisno o liječenju (vidjeti dio 5.1).

Potreban je oprez u bolesnika s psihijatrijskom bolešću u anamnezi te ih se mora primjereno savjetovati.

## Napadaji

U kliničkim ispitivanjima i iskustvima nakon što je lijek stavljen na tržište, prijavljeni su napadaji u bolesnika s ili bez napadaja u anamnezi, a koji su liječeni lijekom CHAMPIX. CHAMPIX treba s oprezom primijeniti u bolesnika s napadajima u anamnezi ili kod drugih stanja koja potencijalno smanjuju prag napadaja.

## Prekid liječenja

Na kraju liječenja je u 3% bolesnika prestanak uzimanja lijeka CHAMPIX bio povezan s povećanom razdražljivošću, željom za pušenjem, depresijom i/ili nesanicom. Liječnik koji propisuje lijek mora o tome obavijestiti bolesnika te s njime razmotriti i raspraviti potrebu za postupnim smanjivanjem doze.



## Kardiovaskularni događaji

Bolesnike koji uzimaju CHAMPIX mora se upozoriti da obavijeste svoga liječnika o pojavi novih ili pogoršanju postojećih kardiovaskularnih simptoma te da odmah zatraže medicinsku pomoć ako primijete znakove i simptome infarkta miokarda ili moždanog udara (vidjeti dio 5.1).

## Reakcije preosjetljivosti

Nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika liječenih vareniklinom prijavljene su reakcije preosjetljivosti, uključujući angioedem. Klinički znakovi uključivali su oticanje lica, usta (jezik, usne i desni), vrata (grlo i ždrijelo) te ekstremiteta. Rijetko je prijavljen po život opasan angioedem koji iziskuje hitnu liječničku pomoć zbog ugroženosti disanja. Bolesnici u kojih se jave navedeni simptomi moraju prekinuti liječenje vareniklinom i odmah se obratiti zdravstvenom radniku.

## Kožne reakcije

Nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika koji uzimaju vareniklin prijavljene su i rijetke, ali teške kožne reakcije, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i multiformni eritem. Budući da te kožne reakcije mogu ugroziti život, bolesnici moraju prekinuti liječenje na prvi znak osipa ili kožne reakcije i odmah se obratiti zdravstvenom radniku.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

S obzirom na značajke vareniklina i dosadašnje kliničko iskustvo, CHAMPIX ne ulazi u klinički značajne interakcije s drugim lijekovima. Ne preporučuje se prilagođavati dozu lijeka CHAMPIX ni istodobno primijenjenih lijekova navedenih u nastavku.

Ispitivanja *in vitro* pokazuju da nije vjerojatno da bi vareniklin mogao izmijeniti farmakokinetiku lijekova koji se prvenstveno metaboliziraju putem enzima citokroma P450.

Nadalje, budući da metabolizam vareniklina predstavlja manje od 10% njegova klirensa, nije vjerojatno da bi djelatne tvari koje utječu na sustav citokroma P450 mogle izmijeniti farmakokinetiku vareniklina (vidjeti dio 5.2) pa stoga neće biti potrebno prilagođavati dozu lijeka CHAMPIX.

Ispitivanja *in vitro* pokazuju da vareniklin pri terapijskim koncentracijama ne inhibira bubrežne transportne proteine u ljudi. Stoga nije vjerojatno da bi vareniklin mogao utjecati na djelatne tvari čiji se klirens provodi bubrežnom sekrecijom (npr. metformin - vidjeti u nastavku).

### Metformin

Vareniklin nije utjecao na farmakokinetiku metformina. Metformin nije utjecao na farmakokinetiku vareniklina.

### Cimetidin

Istodobna primjena cimetidina s vareniklinom povećala je sistemska izloženost vareniklinu za 29% zbog smanjenja bubrežnog klirensa vareniklina. Ne preporučuje se prilagođavati dozu zbog istodobne primjene cimetidina u ispitanika s normalnom bubrežnom funkcijom ili u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega. U bolesnika s teškim oštećenjem bubrega treba izbjegavati istodobnu primjenu cimetidina i vareniklina.

### Digoksin

Vareniklin nije izmijenio farmakokinetiku digoksina u stanju dinamičke ravnoteže.

## Varfarin

Vareniklin nije izmijenio farmakokinetiku varfarina. Vareniklin nije utjecao na protrombinsko vrijeme (INR). Prestanak pušenja sam po sebi može dovesti do promjena u farmakokinetici varfarina (vidjeti dio 4.4).

## Alkohol

Klinički podaci o mogućim interakcijama između alkohola i vareniklina su ograničeni. Postoje izvješća nakon stavljanja lijeka u promet o pojačanim učincima intoksikacije alkoholom u bolesnika koji se liječe vareniklinom. Uzročna veza između tih događaja i primjene vareniklina nije ustanovljena.

## Primjena u kombinaciji s drugim terapijama za prestanak pušenja

### *Bupropion*

Vareniklin nije izmijenio farmakokinetiku bupropiona u stanju dinamičke ravnoteže.

### *Nikotinska zamjenska terapija*

Kad su vareniklin i transdermalna nikotinska zamjenska terapija primjenjivani istodobno tijekom 12 dana u pušača, došlo je do statistički značajnog smanjenja prosječnog sistoličkog krvnog tlaka (srednja vrijednost 2,6 mmHg) izmjerena na zadnji dan ispitivanja. U tom je ispitivanju incidencija mučnine, glavobolje, povraćanja, omaglice, dispepsije i umora pri kombiniranoj terapiji bila veća nego kad je nikotinska zamjenska terapija primijenjena samostalno.

Nisu ispitane sigurnost i djelotvornost lijeka CHAMPIX u kombinaciji s drugim terapijama za odvikavanje od pušenja.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Umjerena količina podataka u trudnica ukazuje da vareniklin ne uzrokuje malformacije i da nema fetalni/neonatalni toksični učinak (vidjeti dio 5.1).

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu vareniklina tijekom trudnoće (vidjeti dio 5.1).

### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se vareniklin u majčino mlijeko. Istraživanja na životinjama ukazuju na to da se vareniklin izlučuje u mlijeko životinja. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom CHAMPIX uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

### Plodnost

Nema kliničkih podataka o učincima vareniklina na plodnost.

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju standardnih ispitivanja plodnosti u mužjaka i ženki štakora (vidjeti dio 5.3).

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

CHAMPIX može malo ili umjereno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. CHAMPIX može izazvati omaglicu i somnolenciju te tako utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnicima se savjetuje da ne voze, ne rukuju složenim strojevima i ne

poduzimaju druge potencijalno opasne aktivnosti dok se ne utvrdi utječe li ovaj lijek na njihovu sposobnost da to čine.

## 4.8 Nuspojave

### Sažetak sigurnosnog profila

Prestanak pušenja, uz liječenje ili bez njega, povezuje se s različitim simptomima. Primjerice, u bolesnika koji su pokušavali prestati pušiti prijavljeno je disforično ili depresivno raspoloženje; nesanica, razdražljivost, frustracija ili ljutnja; anksioznost; poteškoće s koncentracijom; nemir; usporen srčani ritam; pojačan tek ili povećanje tjelesne težine. Dizajn i analiza studija koje su ispitivale CHAMPIX nisu učinjene na način da mogu ustanoviti razliku između nuspojava uzrokovanih liječenjem ispitivanim lijekom i onih koje bi mogle biti povezane s ustezanjem od nikotina. Nuspojave se temelje na ocjeni podataka iz ispitivanja faze 2-3 prije stavljanja lijeka u promet te su ažurirane na temelju objedinjenih podataka iz 18 placebom kontroliranih ispitivanja prije i nakon stavljanja lijeka u promet, uključujući približno 5000 bolesnika liječenih vareniklinom.

U bolesnika liječenih preporučenom dozom od 1 mg dvaput na dan nakon početnog razdoblja titracije najčešće prijavljena nuspojava bila je mučnina (28,6%). U većini se slučajeva mučnina javila u ranoj fazi liječenja, bila je blaga do umjerena, a rijetko je dovela do prekida liječenja.

### Tablični prikaz nuspojava

U sljedećoj su tablici sve nuspojave čija je incidencija bila veća kod primjene vareniklina nego kod primjene placeba navedene po organskim sustavima i učestalosti (vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ) i rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ )). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Organski sustav	Nuspojava
<b>Infekcije i infestacije</b>	
vrlo često	nazofaringitis
često	bronhitis, sinusitis
manje često	gljivična infekcija, virusna infekcija
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	
rijetko	smanjen broj trombocita
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	
često	povećanje tjelesne težine, smanjeni tek, pojačan tek
manje često	hiperglikemija
rijetko	šećerna bolest, polidipsija
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	
vrlo često	neuobičajeni snovi, nesanica
manje često	suicidalna ideacija, agresija, panična reakcija, neuobičajeno razmišljanje, nemir, promjene raspoloženja, depresija*, anksioznost*, halucinacije*, povećan libido, smanjen libido
rijetko	psihoza, somnambulizam, neuobičajeno ponašanje, disforija, bradifrenija
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	
vrlo često	glavobolja
često	somnolencija, omaglica, disgeuzija
manje često	napadaj, tremor, letargija, hipoestezija
rijetko	cerebrovaskularni incident, hipertoniya, dizartrija, poremećaj koordinacije, hipogeuzija, poremećaj cirkadijalnog ritma spavanja
<b>Poremećaji oka</b>	
manje često	konjuktivitis, bol u oku
rijetko	skotom, promjena boje bjeloočnice, midrijaza, fotofobija, miopija, pojačano suzenje
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	
manje često	tinitus

<b>Organski sustav</b>	<b>Nuspojava</b>
<b>Srčani poremećaji</b>	
manje često	infarkt miokarda, angina pectoris, tahikardija, palpitacije, ubrzan srčani ritam
rijetko	fibrilacija atrijska, sniženje ST-segmenta u elektrokardiogramu, smanjenje amplitude T-vala u elektrokardiogramu
<b>Krvožilni poremećaji</b>	
manje često	povišen krvni tlak, navale vrućine
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>	
često	dispneja, kašalj
manje često	upala gornjih dišnih puteva, kongestija dišnih puteva, disfonija, alergijski rinitis, nadražnost grla, kongestija sinusa, prekomjerna sekrecija sluzi iz nosa niz ždrijelo, rinoreja
rijetko	laringealna bol, hrkanje
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	
vrlo često	mučnina
često	gastroezofagealna refluksna bolest, povraćanje, konstipacija, proljev, distenzija abdomena, bol u abdomenu, zubobolja, dispepsija, flatulencija, suha usta
manje često	hematohezijska, gastritis, promjene uobičajenog ritma pražnjenja crijeva, podrigivanje, aftozni stomatitis, bol u gingivi
rijetko	hematemeza, neuobičajen feces, naslage na jeziku
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
često	osip, pruritus
manje često	eritem, akne, hiperhidroza, noćno znojenje
rijetko	teške kožne reakcije, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i multiformni eritem, angioedem
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	
često	artralgijska, mijalgijska, bol u leđima
manje često	grčevi u mišićima, muskuloskeletna bol u prsištu
rijetko	ukočenost zglobova, kostohondritis
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>	
manje često	polakizurija, nokturija
rijetko	glikozurija, poliurija
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>	
manje često	menoragija
rijetko	iscjedak iz vagine, seksualna disfunkcija
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	
često	bol u prsištu, umor
manje često	nelagoda u prsištu, bolest nalik gripi, pireksija, astenija, malaksalost
rijetko	osjećaj hladnoće, cista
<b>Pretrage</b>	
često	odstupanja u rezultatima testova jetrene funkcije
rijetko	poremećene vrijednosti sjemena, povišena vrijednost C-reaktivnog proteina, smanjena vrijednost kalcija u krvi
* učestalost procijenjena na temelju opservacijskog kohortnog ispitivanja nakon stavljanja lijeka u promet	

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## 4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima prije stavljanja lijeka u promet nisu zabilježeni slučajevi predoziranja.

U slučaju predoziranja treba po potrebi primijeniti standardne potporne mjere.

Pokazalo se da se vareniklin može odstraniti dijalizom u bolesnika u krajnjoj fazi bubrežne bolesti (vidjeti dio 5.2), ali nema iskustva s dijalizom nakon predoziranja.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali lijekovi koji djeluju na središnji živčani sustav; lijekovi za liječenje poremećaja ovisnosti; lijekovi za liječenje ovisnosti o nikotinu, ATK oznaka: N07BA03

#### Mehanizam djelovanja

Vareniklin se visokim afinitetom i selektivnošću veže za  $\alpha 4\beta 2$  neuronske nikotinske acetilkolinске receptore, gdje djeluje kao djelomični agonist - tvar koja djeluje i kao agonist, s manjom intrinzičnom djelotvornošću od nikotina, ali i kao antagonist u prisutnosti nikotina.

Elektrofiziološka ispitivanja *in vitro* i neurokemijska ispitivanja *in vivo* pokazala su da se vareniklin veže na  $\alpha 4\beta 2$  neuronske nikotinske acetilkolinске receptore i stimulira aktivnost koju posreduju receptori, ali u značajno manjem stupnju od nikotina. Nikotin se u ljudi natječe za isto vezno mjesto  $\alpha 4\beta 2$  nAChR za koje vareniklin ima veći afinitet. Stoga vareniklin može djelotvorno blokirati sposobnost nikotina da u potpunosti aktivira  $\alpha 4\beta 2$  receptore i mezolimbčki dopaminski sustav - neuronski mehanizam u podlozi poticaja i doživljava ugođe nakon pušenja. Vareniklin je visoko selektivan i jače se veže za receptorski podtip  $\alpha 4\beta 2$  ( $K_i=0,15$  nM) nego za ostale uobičajene nikotinske receptore ( $\alpha 3\beta 4$   $K_i=84$  nM,  $\alpha 7$   $K_i= 620$  nM,  $\alpha 1\beta\gamma\delta$   $K_i=3400$  nM), odnosno nenikotinske receptore i prijenosnike ( $K_i > 1$   $\mu$ M, osim za 5-HT<sub>3</sub> receptore:  $K_i=350$  nM).

#### Farmakodinamički učinci

Djelotvornost lijeka CHAMPIX u odvikavanju od pušenja rezultat je djelomično agonističkog djelovanja vareniklina na  $\alpha 4\beta 2$  nikotinski receptor, gdje njegovo vezivanje proizvodi učinak koji je dostatan za ublažavanje simptoma žudnje i ustezanja (agonističko djelovanje), dok istodobno umanjuje učinke koji potiču na pušenje i izazivaju osjećaj ugođe tako što sprječava vezivanje nikotina za  $\alpha 4\beta 2$  receptore (antagonističko djelovanje).

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Veća je vjerojatnost da će terapija odvikavanja od pušenja biti uspješna u bolesnika koji su motivirani za prestanak pušenja te kojima su pruženi dodatni savjeti i potpora.

Djelotvornost lijeka CHAMPIX u odvikavanju od pušenja dokazana je u 3 klinička ispitivanja u kojima su sudjelovali kronični pušači ( $\geq 10$  cigareta na dan). Dvije tisuće šesto devetnaest (2619) bolesnika primalo je CHAMPIX u dozi od 1 mg dvaput na dan (nakon titracije tijekom prvog tjedna), 669 bolesnika primalo je bupropion u dozi od 150 mg dvaput na dan (također nakon titracije), a 684 bolesnika primala su placebo.

#### *Komparativna klinička ispitivanja*

Dva jednaka dvostruko slijepa klinička ispitivanja prospektivno su uspoređivala djelotvornost lijeka CHAMPIX (1 mg dvaput na dan), bupropiona u obliku s produljenim otpuštanjem (150 mg dvaput na dan) i placebo u odvikavanju od pušenja. U tim ispitivanjima u trajanju od 52 tjedna bolesnici su liječeni 12 tjedana, nakon čega je uslijedila faza od 40 tjedana bez terapije.

Primarna mjera ishoda tih dvaju ispitivanja bila je stopa kontinuiranog prestanka pušenja tijekom 4 tjedna (engl. *4-week continuous quit rate*, 4W-CQR), od 9. do 12. tjedna, potvrđena izdisajnim testom ugljikova monoksida (CO). Primarna mjera ishoda za CHAMPIX pokazala je statističku superiornost ovoga lijeka u odnosu na bupropion i placebo.

Nakon 40 tjedana bez terapije ključna sekundarna mjera ishoda u oba je ispitivanja bila stopa kontinuirane apstinencije (engl. *continued abstinence*, CA) u 52. tjednu. CA je definirana kao udio svih liječenih ispitanika koji nisu pušili (čak niti jedan dim cigarete) između 9. i 52. tjedna i u kojih izmjerena količina CO u izdisaju nije bila > 10 ppm. 4W-CQR (od 9. do 12. tjedna) i stopa CA (od 9. do 52. tjedna) u ispitivanjima 1 i 2 prikazani su u sljedećoj tablici:

	Ispitivanje 1 (n=1022)		Ispitivanje 2 (n=1023)	
	4W CQR	CA 9.-52. tjedan	4W CQR	CA 9.-52. tjedan
CHAMPIX	44,4%	22,1%	44,0%	23,0%
Bupropion	29,5%	16,4%	30,0%	15,0%
Placebo	17,7%	8,4%	17,7%	10,3%
Omjer izgleda CHAMPIX naspram placeba	3,91 p < 0,0001	3,13 p < 0,0001	3,85 p < 0,0001	2,66 p < 0,0001
Omjer izgleda CHAMPIX naspram bupropiona	1,96 p < 0,0001	1,45 p < 0,0640	1,89 p < 0,0001	1,72 p < 0,0062

#### *Žudnja, simptomi ustezanja i učinci koji potiču na pušenje koje su prijavili bolesnici*

U oba su ispitivanja (1 i 2) tijekom aktivnog liječenja žudnja i simptomi ustezanja bili značajno smanjeni u bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala CHAMPIX u odnosu na skupinu koja je primala placebo. CHAMPIX je u usporedbi s placebom također značajno umanjio učinke koji potiču na pušenje i koji bi mogli održati pušačko ponašanje u onih bolesnika koji puše tijekom liječenja. Učinci vareniklina na žudnju, simptome ustezanja i učinke koji potiču na pušenje nisu mjereni tijekom dugoročne faze praćenja u kojoj bolesnici nisu primali lijek.

#### *Ispitivanje održavanja apstinencije*

U trećem je ispitivanju procijenjena korist dodatnih 12 tjedana liječenja lijekom CHAMPIX u svrhu održavanja apstinencije. Bolesnici su u tom otvorenom ispitivanju (n=1927) primali CHAMPIX u dozi od 1 mg dvaput na dan tijekom 12 tjedana. Bolesnici koji su prestali pušiti do 12. tjedna zatim su randomizirani u skupinu koja je dodatnih 12 tjedana primala ili CHAMPIX (1 mg dvaput na dan) ili placebo. Ispitivanje je trajalo ukupno 52 tjedna.

Primarna mjera ishoda ispitivanja bila je stopa kontinuirane apstinencije potvrđene izdisajnim testom ugljikova monoksida od 13. do 24. tjedna u dvostruko slijepoj fazi liječenja. Ključna sekundarna mjera ishoda bila je stopa kontinuirane apstinencije (CA) od 13. do 52. tjedna.

Ovo je ispitivanje pokazalo korist dodatnih 12 tjedana liječenja lijekom CHAMPIX u dozi od 1 mg dvaput na dan u svrhu održavanja apstinencije od pušenja u usporedbi s placebom: superiornost u odnosu na placebo s obzirom na udio CA održana je do 52. tjedna. Ključni rezultati sažeti su u sljedećoj tablici:

#### **Stope kontinuirane apstinencije u ispitanika koji su primali Champix u usporedbi s placebom**

	CHAMPIX n=602	Placebo n=604	Razlika (95% CI)	Omjer izgleda (95% CI)
CA* 13.-24. tjedan	70,6%	49,8%	20,8% (15,4%; 26,2%)	2,47 (1,95; 3,15)
CA* 13.-52. tjedan	44,0%	37,1%	6,9% (1,4%; 12,5%)	1,35 (1,07; 1,70)

\*CA: stopa kontinuirane apstinencije

Na temelju dosadašnjeg ograničenog iskustva ne može se utvrditi klinička djelotvornost lijeka CHAMPIX u bolesnika crne rase.

#### *Fleksibilan datum prestanka pušenja između 1. i 5. tjedna*

Djelotvornost i sigurnost vareniklina procijenjena je u pušača koji su imali mogućnost prestati pušiti između 1. i 5. tjedna liječenja. U tom ispitivanju u trajanju od 24 tjedna bolesnici su liječeni 12 tjedana, nakon čega je uslijedila faza praćenja od 12 tjedana bez terapije. Stopa kontinuiranog prestanka pušenja tijekom 4 tjedna (od 9. do 12. tjedna) iznosila je 53,9% za vareniklin, a 19,4% za placebo (razlika = 34,5%, 95% CI: 27,0% - 42,0%), a kontinuirane apstinencije od 9. do 24. tjedna bila je 35,2% (vareniklin) naspram 12,7% (placebo) (razlika = 22,5%, 95% CI: 15,8% - 29,1%). Bolesnicima koji nisu željeli ili nisu mogli odrediti ciljni datum prestanka pušenja unutar 1-2 tjedna moglo se ponuditi da započnu liječenje i zatim odaberu datum prestanka pušenja unutar 5 tjedana.

#### *Ispitivanje s ispitanicima ponovno liječenim lijekom CHAMPIX:*

CHAMPIX je procijenjen u dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju u kojem je sudjelovalo 494 ispitanika koji su prethodno pokušali prestati pušiti uz CHAMPIX, a nisu uspjeli prestati, ili su ponovno počeli pušiti nakon liječenja. Nisu uključivani ispitanici u kojih su se javile povezane nuspojave tijekom prethodnog liječenja. Ispitanici su randomizirani 1:1 da primaju CHAMPIX u dozi od 1 mg dvaput na dan (N=249) ili placebo (N=245) tijekom 12 tjedana liječenja, nakon čega je uslijedilo razdoblje praćenja do 40 tjedana. Bolesnici uključeni u ovom ispitivanju uzimali su CHAMPIX kao pokušaj prestanka pušenja u prošlosti (liječenje je ukupno trajalo najmanje dva tjedna), najmanje tri mjeseca prije uključivanja u ispitivanje, a pušili su najmanje četiri tjedna.

Bolesnici liječeni lijekom CHAMPIX imali su višu stopu apstinencije potvrđene izdisajnim testom ugljikova monoksida tijekom 9. do 12. tjedna i od 9. do 52. tjedna u usporedbi s ispitanicima liječenih placebo. Ključni rezultati sažeti su u sljedećoj tablici:

#### **Stope kontinuirane apstinencije u ispitanika koji su primali Champix u usporedbi s placebo**

	CHAMPIX n=249	Placebo n=245	Omjer izgleda (95% CI), p vrijednost
CA* 9.-12. tjedan	45,0%	11,8%	7,08 (4,34; 11,55), p<0,0001
CA* 9.-52. tjedan	20,1%	3,3%	9,00 (3,97; 20,41), p<0,0001

\*CA: stopa kontinuirane apstinencije

#### *Postepeni pristup prestanku pušenja*

CHAMPIX je ocijenjen u dvostruko slijepom placebo kontroliranom ispitivanju u trajanju od 52 tjedna na 1510 ispitanika koji nisu mogli ili nisu željeli prestati pušiti unutar četiri tjedna, ali su željeli postepeno smanjiti pušenje tijekom 12 tjedana prije prestanka. Ispitanici su randomizirani da dobivaju CHAMPIX 1 mg dvaput na dan (n=760) ili placebo (n=750) tijekom 24 tjedna i praćeni su nakon liječenja do 52. tjedna. Ispitanici su primili uputu da smanje broj popušanih cigareta za najmanje 50 posto do kraja prva četiri tjedna liječenja, a nakon toga još dodatno za 50% od četvrtog do osmog tjedna liječenja, s ciljem dostizanja potpune apstinencije do 12. tjedna. Nakon početne 12-tjedne faze smanjivanja, ispitanici su nastavili liječenje još 12 tjedana. Ispitanici koji su primali lijek CHAMPIX imali su znatno višu stopu kontinuirane apstinencije u usporedbi s placebo; ključni rezultati sažeti su u sljedećoj tablici:

#### **Stope kontinuirane apstinencije u ispitanika koji su primali Champix u usporedbi s placebo**

	CHAMPIX n=760	Placebo n=750	Omjer izgleda (95% CI), p vrijednost
CA* tjedan 15-24	32,1%	6,9%	8,74 (6,09; 12,53), p<0,0001
CA* tjedan 21-52	27,0%	9,9%	4,02 (2,94; 5,50), p<0,0001

\*CA: stopa kontinuirane apstinencije

Sigurnosni profil lijeka CHAMPIX u ovom ispitivanju bio je u skladu s onim iz ispitivanja prije stavljanja u promet.

#### *Ispitanici s kardiovaskularnom bolešću*

CHAMPIX je ispitan u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u kojem su sudjelovali ispitanici sa stabilnom kardiovaskularnom bolešću (osim ili pored hipotenzije) koja je dijagnosticirana prije više od 2 mjeseca. Ispitanici su randomizirani da primaju ili CHAMPIX u dozi od 1 mg dvaput na dan (n=353) ili placebo (n=350) tijekom 12 tjedana, nakon čega je uslijedilo razdoblje praćenja od 40 tjedana. 4W CQR iznosio je 47,3% za vareniklin i 14,3% za placebo, dok je udio CA od 9. do 52. tjedna bio 19,8% (vareniklin) naspram 7,4% (placebo).

Smrtne slučajeve i ozbiljne kardiovaskularne događaje procijenilo je zaslijepljeno povjerenstvo. Sljedeći procijenjeni događaji su se u obje skupine pojavljivali s učestalošću od  $\geq 1\%$  tijekom liječenja (ili u razdoblju od 30 dana nakon liječenja): infarkt miokarda bez smrtnog ishoda (1,1% za CHAMPIX i 0,3% za placebo) te hospitalizacija zbog angine pektoris (0,6% za CHAMPIX i 1,1% za placebo). Tijekom razdoblja praćenja do najdulje 52. tjedna, u kojem bolesnici nisu primali lijek, procijenjeni su događaji uključivali potrebu za koronarnom revaskularizacijom (2,0% naspram 0,6%), hospitalizaciju zbog angine pektoris (1,7% naspram 1,1%) i novu dijagnozu periferne vaskularne bolesti ili prijam radi zahvata povezanog s perifernom vaskularnom bolešću (1,4% naspram 0,6%). Neki bolesnici kojima je bila potrebna koronarna revaskularizacija bili su podvrgnuti tom zahvatu u sklopu liječenja infarkta miokarda bez smrtnog ishoda i hospitalizacije zbog angine pektoris. Tijekom ispitivanja u trajanju od 52 tjedna smrt zbog kardiovaskularnog razloga nastupila je u 0,3% bolesnika liječenih lijekom CHAMPIX i u 0,6% ispitanika koji su primali placebo.

Provedena je metaanaliza podataka iz 15 kliničkih ispitivanja koja su trajala  $\geq 12$  tjedana i obuhvatila 7002 bolesnika (4190 bolesnika primala su CHAMPIX, a 2812 placebo), kako bi se sustavno procijenila kardiovaskularna sigurnost primjene lijeka CHAMPIX. U metaanalizu je bilo uključeno i prethodno opisano ispitivanje s bolesnicima sa stabilnom kardiovaskularnom bolešću.

Ključna analiza kardiovaskularne sigurnosti uključivala je pojavu i vrijeme pojave kompozitne mjere ishoda velikih štetnih kardiovaskularnih događaja (eng. *major adverse cardiovascular events*, MACE) koji su obuhvaćali smrt zbog kardiovaskularnog razloga, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda i moždani udar bez smrtnog ishoda. Te događaje uključene u mjeru ishoda procijenilo je neovisno povjerenstvo. Ukupno je tijekom liječenja u sklopu ispitivanja obuhvaćenih metaanalizom nastupio mali broj MACE događaja (CHAMPIX 7 [0,17%]; placebo 2 [0,07%]). Uz to, mali broj MACE događaja javio se do 30 dana nakon liječenja (CHAMPIX 13 [0,31%]; placebo 6 [0,21%]).

Metaanaliza je pokazala da je izloženost lijeku CHAMPIX u bolesnika dovela do omjera rizika za MACE događaje od 2,83 (95% intervala pouzdanosti od 0,76 do 10,55,  $p=0,12$ ) tijekom liječenja i 1,95 (95% intervala pouzdanosti od 0,79 do 4,82,  $p=0,15$ ) do 30 dana nakon liječenja. To odgovara procijenjenom povećanju broja MACE događaja od 6,5 odnosno 6,3 događaja na 1000 bolesnik godina, ovisno o izloženosti. Omjer rizika za MACE događaje bio je veći u bolesnika u kojih su uz pušenje postojali i drugi faktori kardiovaskularnog rizika u usporedbi s bolesnicima koji osim pušenja nisu imali druge faktore kardiovaskularnog rizika. U metaanalizi su u skupinama koje su primale CHAMPIX i u skupinama koje su primale placebo zabilježene podjednake stope smrtnosti zbog bilo kojeg uzroka (CHAMPIX 6 [0,14%]; placebo 7 [0,25%]) i smrtnosti zbog kardiovaskularnih uzroka (CHAMPIX 2 [0,05%]; placebo 2 [0,07%]).

#### *Procjena kardiovaskularne sigurnosti u osoba sa ili bez psihijatrijskih poremećaja u anamnezi*

Kardiovaskularna (KV) sigurnost lijeka CHAMPIX procijenjena je u ispitivanju u osoba sa ili bez psihijatrijskih poremećaja u anamnezi (ishodišno ispitivanje, vidjeti dio 5.1 – *Ispitivanje neuropsihijatrijske sigurnosti*) i u njegovom nastavku bez liječenja, Ispitivanju za procjenu kardiovaskularne sigurnosti u koju je bilo uključeno 4595 od 6293 osoba koje su završile sudjelovanje u ishodišnom ispitivanju (N=8058) i praćene su do 52. tjedna. Od svih ispitanika liječenih u ishodišnom ispitivanju, 1749 (21,7%) je imalo srednji KV rizik i 644 (8,0%) je imalo visok KV rizik, definirano prema Framinghamovoj ljestvici.



Primarna KV mjera ishoda bilo je vrijeme do velikih štetnih kardiovaskularnih događaja (engl. *major adverse cardiovascular events*, MACE), definiranih kao smrt zbog kardiovaskularnih razloga, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda ili moždani udar bez smrtnog ishoda koji su se javili tijekom liječenja. Smrti i kardiovaskularne događaje procjenjivalo je zaslijepljeno, neovisno povjerenstvo.

U tablici u nastavku prikazani su incidencija MACE i omjeri hazarda u odnosu na placebo u svim ispitivanim skupinama tijekom liječenja, kumulativno za period liječenja plus 30 dana te do kraja ispitivanja.

	<b>CHAMPIX N=2016</b>	<b>Bupropion N=2006</b>	<b>NRT N=2022</b>	<b>Placebo N=2014</b>
<b><i>Tijekom liječenja</i></b>				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
<i>Omjer hazarda (95% CI) naspram placeba</i>	0,29 (0,05; 1,68)	0,50 (0,10; 2,50)	0,29 (0,05; 1,70)	
<b><i>Tijekom liječenja plus 30 dana</i></b>				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
<i>Omjer hazarda (95% CI) naspram placeba</i>	0,29 (0,05; 1,70)	0,51 (0,10; 2,51)	0,50 (0,1; 2,48)	
<b><i>Do kraja ispitivanja</i></b>				
MACE, n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
<i>Omjer hazarda (95% CI) naspram placeba</i>	0,39 (0,12; 1,27)	1,09 (0,42; 2,83)	0,75 (0,26; 2,13)	

Primjena lijeka CHAMPIX, bupropiona i NRT ne povezuje se s povećanim rizikom od KV štetnih događaja u pušača liječenih do najviše 12 tjedana i praćenih do 1 godinu u usporedbi s placebo, premda se povezanost zbog relativno malog ukupnog broja događaja ne može u potpunosti isključiti.

*Ispitanici s blagom do umjerenom kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB)*

Djelotvornost i sigurnost lijeka CHAMPIX (1 mg dvaput na dan) u odvikavanju od pušenja u ispitanika s blagim do umjerenim KOPB-om dokazana je u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju. U tom ispitivanju u trajanju od 52 tjedna bolesnici su liječeni 12 tjedana, nakon čega je uslijedila faza praćenja od 40 tjedana bez terapije. Primarna mjera ishoda ispitivanja bila je stopa kontinuiranog prestanka pušenja tijekom 4 tjedna (4W CQR), od 9. do 12. tjedna, a ključna sekundarna mjera ishoda bila je kontinuirana apstinencija (CA) od 9. do 52. tjedna. Sigurnosni profil vareniklina bio je usporediv s onime što je prijavljeno u drugim ispitivanjima u općoj populaciji, uključujući i sigurnost za pluća. Rezultati za 4W CQR (od 9. do 12. tjedna) i stopa CA (od 9. do 52. tjedna) prikazani su u sljedećoj tablici:

	<b>4W CQR</b>	<b>CA 9.-52. tjedan</b>
CHAMPIX (n = 248)	42,3%	18,5%
Placebo (n=251)	8,8%	5,6%
Omjer izgleda (CHAMPIX naspram placebo)	8,40 p<0,0001	4,04 p<0,0001

*Ispitivanje s ispitanicima s velikim depresivnim poremećajem:*

Djelotvornost vareniklina je ocijenjena u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju u kojem je sudjelovalo 525 ispitanika koji su imali anamnezu velike depresije u protekle dvije godine ili su bili na stabilnoj terapiji. Stopa prestanka u toj populaciji bila je slična onoj prijavljenoj u općoj populaciji. Kontinuirana stopa apstinencije između 9. i 12. tjedna bila je 35,9% u grupi ispitanika liječenih vareniklinom naspram 15,6% u placebo grupi (OR 3,35 (95% CI

2,16-5,21)). Također između 9. i 52. tjedna bila je 20,3% naspram 10,4% (OR 2,36 (95% CI 1,40-3,98)). Najčešće prijavljene nuspojave ( $\geq 10\%$ ) u ispitanika koji su uzimali vareniklin bile su mučnina (27,0% naspram 10,4% kod primjene placeba), glavobolja (16,8% naspram 11,2%), neuobičajeni snovi (11,3% naspram 8,2%), nesanica (10,9% naspram 4,8%) i razdražljivost (10,9% naspram 8,2%). Psihijatrijske ljestvice nisu pokazale razliku između skupine koja je uzimala vareniklin i one koja je uzimala placebo, kao ni opće pogoršanje depresije ili drugih psihijatrijskih poremećaja tijekom ispitivanja u obje skupine.

*Ispitivanje s ispitanicima sa stabilnom shizofrenijom ili shizoafektivnim poremećajem:*

Sigurnost i podnošljivost vareniklina ocijenjene su u dvostruko slijepom ispitivanju u kojem je sudjelovalo 128 pušača sa stabilnom shizofrenijom ili shizoafektivnim poremećajem, liječenih antipsihoticima. Ispitanici su randomizirani u omjeru 2:1 da primaju ili vareniklin (1 mg dvaput na dan) ili placebo tijekom 12 tjedana, nakon čega je uslijedilo razdoblje praćenja bez terapije u trajanju od 12 tjedana.

Najčešće prijavljene nuspojave u ispitanika koji su uzimali vareniklin bile su mučnina (23,8% naspram 14,0% kod primjene placeba), glavobolja (10,7% naspram 18,6% kod primjene placeba) i povraćanje (10,7% naspram 9,3% kod primjene placeba). Od prijavljenih neuropsihijatrijskih nuspojava nesanica je bila jedina nuspojava prijavljena u  $\geq 5\%$  ispitanika u obje skupine čija je stopa incidencije bila viša kod primjene vareniklina nego kod primjene placeba (9,5% naspram 4,7%).

Sveukupno nije došlo do pogoršanja shizofrenije niti u jednoj skupini, mjereno psihijatrijskim ljestvicama, a nije došlo ni do ukupnih promjena u ekstrapiramidnim znakovima.

U skupini koja je primala vareniklin je u odnosu na skupinu koja je primala placebo veći broj ispitanika prijavio suicidalne ideacije ili ponašanje prije uključivanja u ispitivanje (cjeloživotna anamneza) i nakon završetka razdoblja aktivnog liječenja (od 33. do 85. dana nakon posljednje doze liječenja). Tijekom razdoblja aktivnog liječenja incidencija događaja povezanih sa samoubojstvom bila je podjednaka u ispitanika koji su primali vareniklin i onih koji su primali placebo (11 naspram 9,3%). Postotak ispitanika liječenih vareniklinom u kojih su se događaji povezani sa samoubojstvom javili tijekom razdoblja aktivnog liječenja ostao je nepromijenjen u usporedbi s razdobljem nakon liječenja; u skupini koja je primala placebo taj je postotak bio niži u razdoblju nakon liječenja. Iako nije izvršeno nijedno samoubojstvo, došlo je do pokušaja samoubojstva u jednog bolesnika liječenog vareniklinom koji je u anamnezi već imao nekoliko sličnih pokušaja. Ograničeni podaci dostupni iz ovog jednog ispitivanja odvikavanja od pušenja nisu dostatni za donošenje konačnih zaključaka o sigurnosti primjene u bolesnika sa shizofrenijom ili shizoafektivnim poremećajem.

*Ispitivanje neuropsihijatrijske sigurnosti u ispitanika sa ili bez psihijatrijskog poremećaja u anamnezi*  
Vareniklin je procjenjivan u randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju kontroliranom djelatnom tvari i placeboom koje je uključivalo ispitanike s psihijatrijskim poremećajem u anamnezi (psihijatrijska kohorta, N=4074) i ispitanike bez psihijatrijskog poremećaja u anamnezi (nepsihijatrijska kohorta, N=3984). Ispitanici u dobi od 18 do 75 godina, koji su pušili 10 ili više cigareta na dan bili su randomizirani u omjeru 1:1:1:1 na terapiju vareniklinom 1 mg dva puta na dan, bupropionom SR 150 mg dva puta na dan, flasterom nikotinske zamjenske terapije (NRT) 21 mg/dan, s postupnim smanjenjem doze ili na uzimanje placeba za razdoblje liječenja od 12 tjedana; nakon toga su praćeni u razdoblju od još 12 tjedana nakon terapije.

Primarni ishod bio je kombinacija sljedećih neuropsihijatrijskih (engl. *neuropsychiatric*, NPS) štetnih događaja: teški događaji tjeskobe, depresije, nenormalnih osjećanja ili neprijateljstva i/ili umjereni ili teški događaji agitacije, agresije, deluzija, halucinacija, homicidalnih ideacija, manije, panike, paranoje, psihoze, suicidalnih ideacija, suicidalnog ponašanja ili ostvarenog samoubojstva.

Sljedeća tablica prikazuje stope kompozitnog primarnog ishoda NPS štetnih događaja po liječevoj skupini i razlike u rizicima (95% CI) naspram placeba u **nepsihijatrijskoj kohorti**.

Pored toga, tablica prikazuje podskupinu kompozitnog ishoda NPS štetnih događaja teškog intenziteta:

	<b>Nepsihijatrijska kohorta N=3984</b>			
	<b>Vareniklin</b>	<b>Bupropion</b>	<b>NRT</b>	<b>Placebo</b>
<b>Broj liječenih bolesnika</b>	990	989	1006	999
<b>Kompozitni ishod NPS štetnog događaja, n (%)</b>	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
<b>Razlika u riziku (95% CI) naspram placeba</b>	-1,28 (-2,40; -0,15)	-0,08 (-1,37; 1,21)	-0,21 (-1,54;1,12)	
<b>Kompozitni ishod NPS štetnih događaja jakog intenziteta n (%)</b>	1 (0,1)	4 (0,4)	3 (0,3)	5 (0,5)

NRT=flaster nikotinske zamjenske terapije

Stope događaja u kompozitnom ishodu bile su niske u svim liječenim skupinama i bile su slične ili niže za svako liječenje djelatnom tvari u usporedbi s placebo. Primjena vareniklina, bupropiona i NRT-a u nepsihijatrijskoj kohorti nije bila povezana sa značajno povećanim rizikom od NPS štetnih događaja u kompozitnom primarnom ishodu u usporedbi s placebo (95 %-tni intervali pouzdanosti bili su niži od nule ili su uključivali nulu).

Postotak ispitanika sa suicidalnom ideacijom i/ili ponašanjem koje se temelji na Columbia ljestvici ocjenjivanja ozbiljnosti suicidalnosti (engl. *Columbia-Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS*), bio je sličan između skupina koje su primale vareniklin i placebo tijekom liječenja i praćenja bez liječenja, kako je to prikazano u sljedećoj tablici:

	<b>Nepsihijatrijska kohorta N=3984</b>			
	<b>Vareniklin</b>	<b>Bupropion</b>	<b>NRT</b>	<b>Placebo</b>
	<b>N=990 n (%)</b>	<b>N=989 n (%)</b>	<b>N=1006 n (%)</b>	<b>N=999 n (%)</b>
<b>Tijekom liječenja</b>				
Ocijenjeni broj	988	983	996	995
Suicidalno ponašanje i/ili ideacije	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Suicidalno ponašanje	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Suicidalne ideacije	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
<b>Tijekom praćenja</b>				
Ocijenjeni broj	807	816	800	805
Suicidalno ponašanje i/ili ideacije	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Suicidalno ponašanje	0	1 (0,1)	0	0
Suicidalne ideacije	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

NRT=flaster nikotinske zamjenske terapije

Postojalo je jedno ostvareno samoubojstvo koje se dogodilo tijekom liječenja u ispitanika koji je primao placebo u nepsihijatrijskoj kohorti.

Sljedeća tablica prikazuje stope kompozitnog primarnog ishoda NPS štetnog događaja po terapijskoj skupini i razlike u rizicima (95% CI) naspram placeba u **psihijatrijskoj kohorti**. Prikazane su i pojedine komponente ishoda.

Pored toga, tablica prikazuje kompozitnu mjeru ishoda NPS štetnih događaja teškog intenziteta:

	<b>Psihijatrijska kohorta</b> N=4074			
	<b>Vareniklin</b>	<b>Bupropion</b>	<b>NRT</b>	<b>Placebo</b>
<b>Broj liječenih bolesnika</b>	1026	1017	1016	1015
<b>Kompozitni primarni ishod NPS štetnog događaja, n (%)</b>	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
<b>Razlika u riziku (95% CI) naspram placeba</b>	1,59 (-0,42; 3,59)	1,78 (-0,24; 3,81)	0,37 (-1,53; 2,26)	
<b>Komponente primarnog ishoda NPS štetnog događaja (%):</b>				
Tjeskoba <sup>a</sup>	5 (0,5)	4 (0,4)		
Depresija <sup>a</sup>	6 (0,6)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Nenormalno osjećanje <sup>a</sup>	0	1 (0,1)	7 (0,7)	6 (0,6)
Neprijateljstvo <sup>a</sup>	0	0	0	0
Agitacija <sup>b</sup>	25 (2,4)	29 (2,9)	0	0
Agresija <sup>b</sup>	14 (1,4)	9 (0,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
Deluzije <sup>b</sup>	1 (0,1)	1 (0,1)	7 (0,7)	8 (0,8)
Halucinacije <sup>b</sup>	5 (0,5)	4 (0,4)	1 (0,1)	0
Homicidalne ideacije <sup>b</sup>	0	0	2 (0,2)	2 (0,2)
Manija <sup>b</sup>	7 (0,7)	9 (0,9)	0	0
Panika <sup>b</sup>	7 (0,7)	16 (1,6)	3 (0,3)	6 (0,6)
Paranoja <sup>b</sup>	1 (0,1)	0	13 (1,3)	7 (0,7)
Psihoza <sup>b</sup>	4 (0,4)	2 (0,2)	0	2 (0,2)
Suicidalno ponašanje <sup>b</sup>	1 (0,1)	1 (0,1)	3 (0,3)	1 (0,1)
Suicidalne ideacije <sup>b</sup>	5 (0,5)	2 (0,2)	0	1 (0,1)
Ostvareno samoubojstvo <sup>b</sup>	0	0	3 (0,3)	2 (0,2)
			0	0
<b>Kompozitni ishod NPS štetnih događaja teškog intenziteta n (%)</b>	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

<sup>a</sup>Stupanj = teški intenzitet štetnog događaja ; <sup>b</sup>Stupanj = umjereni i teški intenzitet štetnog događaja; NRT = flaster nikotinske zamjenske terapije

Više je događaja zabilježeno u bolesnika u psihijatrijskoj kohorti u svakoj liječenoj skupini u usporedbi s nepsihijatrijskom kohortom i incidencija događaja u kompozitnom ishodu bila je viša za svako liječenje djelatnom tvari u usporedbi s placebom. Međutim, primjena vareniklina, bupropiona i NRT-a u psihijatrijskoj kohorti nije bila povezana sa značajno povećanim rizikom od NPS štetnih događaja u kompozitnom primarnom ishodu u usporedbi s placebom (95%-tni intervali pouzdanosti uključivali su nulu).

U psihijatrijskoj kohorti postotak ispitanika sa suicidalnim ideacijama i/ili ponašanjem na temelju Columbia ljestvice ocjenjivanja ozbiljnosti suicidalnosti (C-SSRS) bio je sličan između skupina s vareniklinom i placebom tijekom liječenja i praćenja bez liječenja kako je to prikazano u sljedećoj tablici.

	<b>Psihijatrijska kohorta</b> <b>N=4074</b>			
	<b>Vareniklin</b> <b>N=1026</b> <b>n (%)</b>	<b>Bupropion</b> <b>N=1017</b> <b>n (%)</b>	<b>NRT</b> <b>N=1016</b> <b>n (%)</b>	<b>Placebo</b> <b>N=1015</b> <b>n (%)</b>
<b>Tijekom liječenja</b>				
Ocijenjeni broj	1017	1012	1006	1006
Suicidalno ponašanje i/ili ideacije	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Suicidalno ponašanje	0	1 (0,1)	0	2 (0,2)
Suicidalne ideacije	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
<b>Tijekom praćenja</b>				
Ocijenjeni broj	833	836	824	791
Suicidalno ponašanje i/ili ideacije	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)
Suicidalno ponašanje	1 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Suicidalne ideacije	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)

NRT=flaster nikotinske zamjenske terapije

U psihijatrijskoj kohorti nisu prijavljena ostvarena samoubojstva.

Najčešće prijavljeni štetni događaji u ispitanika liječenih vareniklinom u ovom ispitivanju bili su slični onima uočenim u ispitivanjima prije stavljanja lijeka u promet.

U obje kohorte, ispitanici liječeni vareniklinom pokazali su statističku superiornost apstinencije potvrđene mjerenjem CO-a tijekom 9. do 12.-tog tjedna i 9. do 24. tjedna u usporedbi s ispitanicima liječenim bupropionom, nikotinskim flasterom i placebo (vidjeti tablicu u nastavku).

Ključni rezultati djelotvornosti sažeti su u sljedećoj tablici:

	<b>Nepsihijatrijska kohorta</b>	<b>Psihijatrijska kohorta</b>
<b>CA 9-12 n/N (%)</b>		
Vareniklin	382/1005 (38,0%)	301/1032 (29,2%)
Bupropion	261/1001 (26,1%)	199/1033 (19,3%)
NRT	267/1013 (26,4%)	209/1025 (20,4%)
Placebo	138/1009 (13,7%)	117/1026 (11,4%)
<b>Usporedbe liječenja: Omjer izgleda (95% CI), p vrijednost</b>		
Vareniklin naspram placeba	4,00 (3,20; 5,00), P<0,0001	3,24 (2,56; 4,11), P<0,0001
Bupropion naspram placeba	2,26 (1,80; 2,85), P<0,0001	1,87 (1,46; 2,39), P<0,0001
NRT naspram placeba	2,30 (1,83; 2,90), P<0,0001	2,00 (1,56; 2,55), P<0,0001
Vareniklin naspram bupropiona	1,77 (1,46; 2,14), P<0,0001	1,74 (1,41; 2,14), P<0,0001
Vareniklin naspram NRT-a	1,74 (1,43; 2,10), P<0,0001	1,62 (1,32; 1,99), P<0,0001

	Nepsihijatrijska kohorta	Psihijatrijska kohorta
<b>CA 9-24 n/N (%)</b>		
Vareniklin	256/1005 (25,5%)	189/1032 (18,3%)
Bupropion	188/1001 (18,8%)	142/1033 (13,7%)
NRT	187/1013 (18,5%)	133/1025 (13,0%)
Placebo	106/1009 (10,5%)	85/1026 (8,3%)
<b>Usporedbe liječenja: Omjer izgleda (95% CI), p vrijednost</b>		
Vareniklin naspram placebo	2,99 (2,33; 3,83), P<0,0001	2,50 (1,90; 3,29) , P<0,0001
Bupropion naspram placebo	2,00 (1,54; 2,59), P<0,0001	1,77 (1,33; 2,36) , P<0,0001
NRT naspram placebo	1,96 (1,51; 2,54), P<0,0001	1,65 (1,24; 2,20), P=0,0007
Vareniklin naspram bupropiona	1,49 (1,20; 1,85) P=0,0003	1,41 (1,11; 1,79), P=0,0047
Vareniklin naspram NRT - a	1,52 (1,23; 1,89), P=0,0001	1,51 (1,19; 1,93), P=0,0008

CA (engl. *continuous abstinence*) = stopa neprekidne apstinencije; CI = interval pouzdanosti; NRT= flaster nikotinske zamjenske terapije

#### *Metaanalize i opservacijska ispitivanja neuropsihijatrijske sigurnosti:*

Analize podataka iz kliničkih ispitivanja nisu pružile dokaze o povećanom riziku od ozbiljnih neuropsihijatrijskih događaja tijekom uzimanja vareniklina u usporedbi s placebo. Uz to, neovisna opservacijska ispitivanja nisu poduprla povećani rizik od ozbiljnih neuropsihijatrijskih događaja u bolesnika liječenih vareniklinom u usporedbi s bolesnicima kojima je propisana nikotinska zamjenska terapija ili bupropion.

#### *Prekid liječenja*

Stopa prekida liječenja zbog nuspojava bila je 11,4% kod primjene vareniklina, dok je za placebo iznosila 9,7%. U toj su skupini stope prekida liječenja zbog najčešćih nuspojava u bolesnika liječenih vareniklinom bile kako slijedi: mučnina (2,7% naspram 0,6% za placebo), glavobolja (0,6% naspram 1,0% za placebo), nesanica (1,3% naspram 1,2% za placebo) i neuobičajeni snovi (0,2% naspram 0,2% za placebo).

#### Analize kliničkih ispitivanja:

Metaanaliza 5 randomiziranih, dvostruko slijepih, placebo kontroliranih ispitivanja, koja uključuju 1907 bolesnika (1130 na vareniklinu, 777 na placebo) provedeno je radi procjene suicidalnih ideacija i ponašanja prema Columbia-ljestvici ocjenjivanja ozbiljnosti suicidalnosti (engl. *Columbia-Suicide Severity Rating Scale*, C-SSRS). Ta metaanaliza uključivala je jedno ispitivanje (N=127) s bolesnicima koji imaju shizofreniju ili shizoafektivni poremećaj u anamnezi i drugo ispitivanje (N=525) s bolesnicima koji imaju depresiju u anamnezi. Rezultati nisu pokazivali povećanje incidencije suicidalne ideacije i/ili ponašanja u bolesnika liječenih vareniklinom u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo, kako je prikazano u tablici u nastavku. Od 55 bolesnika koji su prijavili suicidalne ideacije ili ponašanje, 48 (24 na vareniklinu, 24 na placebo) ih je bilo iz dva ispitivanja koja su uključivala bolesnike sa shizofrenijom/shizoafektivnim poremećajem ili depresijom u anamnezi. Nekoliko je bolesnika prijavilo te događaje u ostala tri ispitivanja (4 na vareniklinu, 3 na placebo).

**Broj bolesnika i omjer rizika za suicidalne ideacije i/ili ponašanje prijavljen na C-SSRS ljestvici iz metaanalize 5 kliničkih ispitivanja u kojima se vareniklin uspoređuje s placebo:**

	<b>Vareniklin</b> (N=1130)	<b>Placebo</b> (N=777)
Bolesnici sa suicidalnim ideacijama i/ili ponašanjem* [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Bolesnik - godine izloženosti	325	217
Omjer rizika # (engl. <i>risk ratio</i> , RR; 95% CI)	0,79 (0,46; 1,36)	

\* Od tih, po jedan bolesnik u svakoj skupini liječenja prijavio je suicidalno ponašanje

\*\* Bolesnici s događajima do 30 dana nakon liječenja; % nisu ponderirani u ispitivanju

# RR stopa incidencija na 100 bolesnik godina

Metaanaliza 18 dvostruko slijepih, randomiziranih, placebo kontroliranih kliničkih ispitivanja provedena je da bi se procijenila neuropsihijatrijska sigurnost vareniklina. Ta su ispitivanja uključivala 5 ispitivanja opisana gore u tekstu u kojima je upotrijebljen C-SSRS i ukupno 8521 bolesnika (5072 na vareniklinu, 3449 na placebo), od kojih su neki bili sa psihijatrijskim stanjima. Rezultati su pokazivali sličnu incidenciju kombiniranih neuropsihijatrijskih štetnih događaja, osim poremećaja sna, u bolesnika liječenih vareniklinom u usporedbi s bolesnicima koji su uzimali placebo, uz omjer rizika (RR) od 1,01 (95% CI: 0,89-1,15). Objedinjeni podaci iz tih 18 kliničkih ispitivanja pokazali su sličnu stopu incidencije pojedinačnih kategorija psihijatrijskih događaja u bolesnika liječenih vareniklinom u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo. Tablica u nastavku pokazuje najčešće ( $\geq 1\%$ ) prijavljene kategorije štetnih događaja povezanih s psihijatrijskom sigurnošću osim poremećaja i smetnja sna.

**Psihijatrijski štetni događaji koji se pojavljuju u  $\geq 1\%$  bolesnika iz objedinjenih podataka iz 18 kliničkih ispitivanja:**

	<b>Vareniklin</b> (N=5072)	<b>Placebo</b> (N=3449)
Anksiozni poremećaji i simptomi	253 (5,0)	206 (6,0)
Depresivni poremećaji i smetnje	179 (3,5)	108 (3,1)
Poremećaji i smetnje raspoloženja NEC*	116 (2,3)	53 (1,5)

\* NEC = (nije drugdje klasificirano, engl. *Not Elsewhere Classified*)

Brojevi (postoci) odgovaraju broju bolesnika koji su prijavili događaj

**Opservacijska ispitivanja**

Četiri opservacijska ispitivanja, od kojih svako uključuje 10 000 do 30 000 korisnika vareniklina u prilagođenim analizama, uspoređivala su rizik od ozbiljnih neuropsihijatrijskih događaja, uključujući neuropsihijatrijske hospitalizacije te samoozljeđivanja sa smrtnim ishodom ili bez njega, u bolesnika liječenih vareniklinom u usporedbi s bolesnicima kojima je propisana nikotinska zamjenska terapija ili bupropion. Sva su ispitivanja bila retrospektivna kohortna ispitivanja i uključivala su bolesnike sa ili bez psihijatrijske bolesti u anamenzi. Sva su ispitivanja upotrebljavala statističke metode za kontrolu zbunjujućih (engl. *confounding*) faktora, uključujući preferencijalno propisivanje vareniklina zdravijim bolesnicima, premda postoji mogućnost rezidualnih zbunjujućih učinaka.

U dva ispitivanja nije utvrđena razlika u riziku od neuropsihijatrijskih hospitalizacija između korisnika vareniklina i korisnika nikotinskog flastera (omjer hazarda [HR] 1,14; 95%-tni interval pouzdanosti [CI]: 0,56-2,34 u prvom ispitivanju i 0,76; 95% CI: 0,40-1,46 u drugom ispitivanju). Sposobnost otkrivanja razlika u ta dva ispitivanja bila je ograničena. U trećem ispitivanju nije prijavljena razlika u riziku od psihijatrijskih štetnih događaja dijagnosticiranih tijekom posjeta hitnoj službi ili bolničkom prijemu između korisnika vareniklina i bupropiona (HR 0,85; 95% CI: 0,55-1,30). Na temelju izvješća nakon stavljanja lijeka u promet, bupropion može biti povezan s neuropsihijatrijskim štetnim događajima.

U četvrtom ispitivanju nisu utvrđeni dokazi većeg rizika od samoozljeđivanja sa smrtnim ishodom ili bez njega (HR od 0,88; 95% CI: 0,52-1,49) u bolesnika kojima je propisan vareniklin u usporedbi s bolesnicima kojima je propisana nikotinska zamjenska terapija. Pojavnost otkrivenog suicida bila je

rijetka tijekom tri mjeseca nakon što su bolesnici započeli liječenje bilo kojim lijekom (dva slučaja na 31 260 korisnika vareniklina i šest slučajeva na 81 545 korisnika nikotinske zamjenske terapije).

### Kohortno ispitivanje trudnoće

Kohortno ispitivanje temeljeno na populaciji uspoređivalo je dojenčad koja je bila izložena lijeku CHAMPIX *in utero* (N=335) s dojenčadi čije su majke pušile tijekom trudnoće (N=78 412) i dojenčadi od majki nepušača (N=806 438). U ovom su ispitivanju u dojenčadi koja je bila izložena lijeku CHAMPIX *in utero* zabilježene niže stope kongenitalnih malformacija (3,6% naspram 4,3%), mrtvorodenih (0,3% naspram 0,5%), prijevremeno rođenih (7,5% naspram 7,9%), male veličine za gestacijsku dob (12,5% naspram 17,1%) i prijevremenog prsnuća plodovih ovoja (3,6% naspram 5,4%) u usporedbi s dojenčadi majki koje su pušile tijekom trudnoće.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Maksimalne koncentracije vareniklina u plazmi obično se postižu otprilike 3-4 sata nakon peroralne primjene. Nakon primjene višestrukih peroralnih doza u zdravih ispitanika stanje dinamičke ravnoteže uspostavljeno je unutar 4 dana. Apsorpcija je nakon peroralne primjene gotovo potpuna, a sustavna raspoloživost visoka. Na bioraspoloživost vareniklina nakon peroralne primjene ne utječu hrana ni vrijeme uzimanja lijeka.

### Distribucija

Vareniklin se raspodjeljuje u tkiva, uključujući mozak. Prividni volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže iznosio je prosječno 415 litara (% CV = 50). Stupanj vezanja vareniklina za proteine u plazmi je nizak ( $\leq 20\%$ ), a ne ovisi ni o dobi ni o funkciji bubrega. U glodavaca vareniklin prolazi kroz placentu i izlučuje se u mlijeku.

### Biotransformacija

Vareniklin se minimalno metabolizira, pa se 92% lijeka izlučuje mokraćom u nepromijenjenu obliku, a manje od 10% se izlučuje u obliku metabolita. Sporedni metaboliti u mokraći uključuju vareniklin N-karbamoilglukuronid i hidroksivareniklin. Vareniklin u izvornom obliku predstavlja 91% tvari povezanih s lijekom u cirkulaciji. Sporedni metaboliti u cirkulaciji uključuju vareniklin N-karbamoilglukuronid i N-glukozilvareniklin.

Ispitivanja *in vitro* pokazuju da vareniklin ne inhibira enzime citokroma P450 ( $IC_{50} > 6400$  ng/ml). Inhibicija je ispitana za sljedeće enzime P450: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4/5. Osim toga, u ljudskim hepatocitima *in vitro* vareniklin nije inducirao aktivnost enzima 1A2 i 3A4 citokroma P450. Stoga nije vjerojatno da bi vareniklin mogao izmijeniti farmakokinetiku onih tvari koje se prvenstveno metaboliziraju pomoću enzima citokroma P450.

### Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije vareniklina iznosi otprilike 24 sata. Bubrežna eliminacija vareniklina odvija se primarno glomerularnom filtracijom i aktivnom tubularnom sekrecijom putem organskog kationskog prijenosnika OCT2 (vidjeti dio 4.5).

### Linearnost/nelinearnost

Kinetika vareniklina je linearna kada se lijek primjenjuje u jednoj dozi (0,1 do 3 mg) ili ponovljenim (1 do 3 mg na dan) dozama.



## Farmakokinetika u posebnim populacijama bolesnika

Nema klinički značajnih razlika u farmakokinetici vareniklina s obzirom na dob, rasu, spol, pušački status ili istodobnu primjenu drugih lijekova, što je dokazano u posebnim farmakokinetičkim ispitivanjima i analizama populacijske farmakokinetike.

### *Oštećenje jetre*

S obzirom da nema značajnog jetrenog metabolizma, farmakokinetika vareniklina trebala bi ostati neizmijenjena u bolesnika s oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.2).

### *Oštećenje bubrega*

Farmakokinetika vareniklina ostala je neizmijenjena u ispitanika s blagim oštećenjem bubrega (procijenjeni klirens kreatinina  $> 50$  ml/min i  $\leq 80$  ml/min). U bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega (procijenjeni klirens kreatinina  $\geq 30$  ml/min i  $\leq 50$  ml/min) izloženost vareniklinu povećala se 1,5 puta u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega (procijenjeni klirens kreatinina  $> 80$  ml/min). U ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (procijenjeni klirens kreatinina  $> 30$  ml/min) izloženost vareniklinu povećala se 2,1 puta. U bolesnika u krajnjoj fazi bubrežne bolesti vareniklin je djelotvorno uklonjen hemodijalizom (vidjeti dio 4.2).

### *Starije osobe*

Farmakokinetika vareniklina u starijih bolesnika s normalnom funkcijom bubrega (u dobi 65-75 godina) slična je onoj u mlađih odraslih ispitanika (vidjeti dio 4.2). Za starije bolesnike sa smanjenom funkcijom bubrega vidjeti dio 4.2.

### *Pedijatrijska populacija*

Farmakokinetika pojedinačne i višestrukih doza vareniklina ispitana je u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 12 do uključivo 17 godina. Farmakokinetika je bila približno proporcionalna dozi u ispitivanom rasponu doza od 0,5 mg do 2 mg na dan. Sustavna izloženost u stanju dinamičke ravnoteže u adolescenata tjelesne težine  $> 55$  kg, procijenjena na temelju AUC(0-24), bila je usporediva s izloženošću u odraslih ispitanika kod primjene iste doze. Kad je primijenjena doza od 0,5 mg dvaput na dan, dnevna izloženost vareniklinu u stanju dinamičke ravnoteže u prosjeku je bila viša (za otprilike 40%) u adolescenata tjelesne težine  $\leq 55$  kg u usporedbi s onom zabilježenom u odrasloj populaciji. Nisu dokazane djelotvornost i sigurnost u pedijatrijskoj populaciji mlađoj od 18 godina pa nije moguće dati preporuku o doziranju (vidjeti dio 4.2).

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, plodnosti i embriofetalnog razvoja. U mužjaka štakora koji su 2 godine primali doze vareniklina zabilježena je povećana incidencija hibernoma (tumora smeđega masnog tkiva), povezana s dozom. U mladunaca štakorica koje su dobivale vareniklin tijekom graviditeta primijećena je smanjena plodnost i pojačana reakcija straha na zvučne podražaje (vidjeti dio 4.6). Ti su učinci zabilježeni tek pri razinama izloženosti koje se smatraju dovoljno većima od maksimalne izloženosti lijeku u ljudi, što ukazuje na malen značaj za kliničku primjenu. Neklinički podaci pokazuju da vareniklin ima svojstva poticanja ponašanja koje dovodi do ugone, ali su ona slabija u odnosu na nikotin. U kliničkim ispitivanjima s ljudima pokazalo se da vareniklin ima malen potencijal za zlouporabu.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

Jezgra tableta

0,5 mg i 1 mg tablete  
celuloza, mikrokristalična

kalcijev hidrogenfosfat, bezvodni  
karmelozanatrij, umrežena  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
magnezijev stearat

Film ovojnica

0,5 mg tableta  
hipromeloza  
titanijev dioksid (E171)  
makrogol 400  
triacetin

1 mg tableta  
hipromeloza  
titanijev dioksid (E171)  
Indigo carmine aluminium lake (E132)  
makrogol 400  
triacetin

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3 Rok valjanosti**

Blisteri: 3 godine.

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

### Pakiranja za početak liječenja

PCTFE/PVC blisteri s aluminijskom folijom koji sadrže jedan prozirni blister s 11 x 0,5 mg filmom obloženih tableta i drugi prozirni blister s 14 x 1 mg filmom obloženih tableta u sekundarnom, toplinski zalijepljenom kartonskom ovitku.

PCTFE/PVC blisteri s aluminijskom folijom koji sadrže jedan prozirni blister s 11 x 0,5 mg filmom obloženih tableta i drugi prozirni blister s 14 x 1 mg filmom obloženih tableta u kutiji.

PCTFE/PVC blisteri s aluminijskom folijom koji sadrže jedan prozirni blister s 11 x 0,5 mg filmom obloženih tableta i 14 x 1 mg filmom obloženih tableta i drugi prozirni blister s 28 x 1 mg filmom obloženih tableta u sekundarnom, toplinski zalijepljenom kartonskom ovitku.

PVC blisteri s aluminijskom folijom koji sadrže jedan prozirni blister s 11 x 0,5 mg filmom obloženih tableta i drugi prozirni blister s 14 x 1 mg filmom obloženih tableta u sekundarnom, toplinski zalijepljenom kartonskom ovitku.

PVC blisteri s aluminijskom folijom koji sadrže jedan prozirni blister s 11 x 0,5 mg filmom obloženih tableta i drugi prozirni blister s 14 x 1 mg filmom obloženih tableta u kutiji.

PVC blisteri s aluminijskom folijom koji sadrže jedan prozirni blister s 11 x 0,5 mg filmom obloženih tableta i 14 x 1 mg filmom obloženih tableta i drugi prozirni blister s 28 x 1 mg filmom obloženih tableta u sekundarnom, toplinski zalijepljenom kartonskom ovitku.

Jedna vanjska kutija sadrži:

PCTFE/PVC blistere s aluminijskom folijom koji sadrže jedan prozirni blister s 11 x 0,5 mg filmom obloženih tableta i 14 x 1 mg filmom obloženih tableta i drugi prozirni blister s 28 x 1 mg filmom obloženih tableta u jednom sekundarnom, toplinski zalijepljenom kartonskom ovitku i PCTFE/PVC blistere s aluminijskom folijom u dva sekundarna, toplinski zalijepljena kartonska ovitka od kojih svaki sadrži 56 x 1 mg filmom obloženih tableta.

Jedna vanjska kutija sadrži:

PVC blistere s aluminijskom folijom koji sadrže jedan prozirni blister s 11 x 0,5 mg filmom obloženih tableta i 14 x 1 mg filmom obloženih tableta i drugi prozirni blister s 28 x 1 mg filmom obloženih tableta u jednom sekundarnom, toplinski zalijepljenom kartonskom ovitku i PVC blistere s aluminijskom folijom u dva sekundarna, toplinski zalijepljena kartonska ovitka od kojih svaki sadrži 56 x 1 mg filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Ujedinjeno Kraljevstvo

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Pakiranja za početak liječenja

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. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 26. rujna 2006.

Datum posljednje obnove odobrenja: 29. lipnja 2016.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu/>

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(ODGOVORNI) ZA  
PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I  
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA  
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I  
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na recept.

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).
- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nije primjenjivo

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**



## **PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

Pakiranje za terapiju održavanja

Toplinski zalijepljen kartonski ovitak koji sadrži ili 2 blistera s 14 filmom obloženih tableta od 0,5 mg vareniklina ili 2 blistera s 28 filmom obloženih tableta od 0,5 mg vareniklina – unutarne i vanjsko označivanje

### **1. NAZIV LIJEKA**

CHAMPIX 0,5 mg  
filmom obložene tablete  
vareniklin

### **2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 0,5 mg vareniklina (u obliku vareniklintartarata).

### **3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

### **4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Pakiranje za terapiju održavanja sadrži:  
28 filmom obloženih tableta  
56 filmom obloženih tableta

### **5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za primjenu kroz usta.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
*brojevi od 1 do 14*  
*brojevi od 1 do 28*  
*simbol sunca*  
*simbol mjeseca*

Ne koristiti ako je kutija otvarana.

Pakiranje se ne smije razdvajati.

### **6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

### **7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti: MM/GGGG

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati na temperaturi ispod 30°C

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Ujedinjeno Kraljevstvo

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Serija:

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

CHAMPIX 0,5 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

Blister s 14 filmom obloženih tableta od 0,5 mg vareniklina i 28 filmom obloženih tableta od 0,5 mg vareniklina, toplinski zalijepljen kartonski ovitak

**1. NAZIV LIJEKA**

CHAMPIX 0,5 mg  
vareniklin

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Pfizer Ltd (logo nositelja odobrenja)

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP: MM/GGGG

**4. BROJ SERIJE**

Lot:

**5. DRUGO**

## **PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

Pakiranje za terapiju održavanja

Toplinski zalijepljen kartonski ovitak koji sadrži ili 2 blistera s 14 filmom obloženih tableta od 1 mg vareniklina ili 2 blistera s 28 filmom obloženih tableta od 1 mg vareniklina – unutarne i vanjsko označivanje

### **1. NAZIV LIJEKA**

CHAMPIX 1 mg  
filmom obložene tablete  
vareniklin

### **2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 1 mg vareniklina (u obliku vareniklintartarata).

### **3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

### **4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Pakiranje za terapiju održavanja sadrži:  
28 filmom obloženih tableta  
56 filmom obloženih tableta

### **5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za primjenu kroz usta.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
*brojevi od 1 do 14*  
*brojevi od 1 do 28*  
*simbol sunca*  
*simbol mjeseca*

Ne koristiti ako je kutija otvarana.

Pakiranje se ne smije razdvajati.

### **6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

### **7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti: MM/GGGG

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati na temperaturi ispod 30°C

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Ujedinjeno Kraljevstvo

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Serija:

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

CHAMPIX 1 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

Blister s 14 filmom obloženih tableta od 1 mg vareniklina i 28 filmom obloženih tableta od 1 mg vareniklina, toplinski zalijepljen kartonski ovitak

**1. NAZIV LIJEKA**

CHAMPIX 1 mg  
vareniklin

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Pfizer Ltd (logo nositelja odobrenja)

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP: MM/GGGG

**4. BROJ SERIJE**

Lot:

**5. DRUGO**



**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

Pakiranje za terapiju održavanja

Kutija koja sadrži 2 blistera s 14 filmom obloženih tableta od 1 mg vareniklina ili 4 blistera s 14 filmom obloženih tableta od 1 mg vareniklina ili 8 blistera s 14 filmom obloženih tableta od 1 mg vareniklina ili 10 blistera s 14 filmom obloženih tableta od 1 mg vareniklina

**1. NAZIV LIJEKA**

CHAMPIX 1 mg  
filmom obložene tablete  
vareniklin

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 1 mg vareniklina (u obliku vareniklintartarata).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI****4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

28 filmom obloženih tableta  
56 filmom obloženih tableta  
112 filmom obloženih tableta  
140 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za primjenu kroz usta.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Ne koristiti ako je kutija otvarana.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti: MM/GGGG

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati na temperaturi ispod 30°C

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Ujedinjeno Kraljevstvo

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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. BROJ SERIJE**

Serija:

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

CHAMPIX 1 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

Blister s 14 filmom obloženih tableta od 1 mg vareniklina

**1. NAZIV LIJEKA**

CHAMPIX 1 mg  
vareniklin

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Pfizer Ltd (logo nositelja odobrenja)

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP: MM/GGGG

**4. BROJ SERIJE**

Lot:

**5. DRUGO**

*simbol sunca*  
*simbol mjeseca*

## **PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

Dvotjedno pakiranje za početak liječenja  
Toplinski zalijepljen kartonski ovitak koji sadrži 1 blister s 11 filmom obloženih tableta od 0,5 mg vareniklina i 1 blister s 14 filmom obloženih tableta od 1 mg vareniklina – unutarne i vanjsko označivanje

### **1. NAZIV LIJEKA**

CHAMPIX 0,5 mg  
CHAMPIX 1 mg  
filmom obložene tablete  
vareniklin

### **2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 0,5 mg ili 1 mg vareniklina (u obliku vareniklintartarata).

### **3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

### **4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Pakiranje za početak liječenja sadrži  
filmom obložene tablete  
11 x 0,5 mg i 14 x 1 mg

### **5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za primjenu kroz usta.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Započeti 1. dan  
Trebali biste prestati pušiti između 8. i 14. dana.  
Za postepeno prestajanje pušenja, vidjeti uputu o lijeku za upute o doziranju.

1. tjedan  
2. tjedan

*brojevi od 1 do 14*  
*simbol sunca*  
*simbol mjeseca*

Ne koristiti ako je kutija otvarana.

Pakiranje se ne smije razdvajati.  
*Ne sadrži tablete.*

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti: MM/GGGG

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati na temperaturi ispod 30°C

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Ujedinjeno Kraljevstvo

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Serija:

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

CHAMPIX

0,5 mg

1 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:

SN:

NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

Blister s 11 filmom obloženih tableta od 0,5 mg vareniklina, toplinski zalijepljen kartonski ovitak

**1. NAZIV LIJEKA**

CHAMPIX 0,5 mg  
vareniklin

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Pfizer Ltd (logo nositelja odobrenja)

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**



**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

Blister s 14 filmom obloženih tableta od 1 mg vareniklina, toplinski zalijepljen kartonski ovitak

**1. NAZIV LIJEKA**

CHAMPIX 1 mg  
vareniklin

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Pfizer Ltd (logo nositelja odobrenja)

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

Pakiranje za početak liječenja

Kutija koja sadrži 1 blister s 11 filmom obloženih tableta od 0,5 mg vareniklina i 1 blister s 14 filmom obloženih tableta od 1 mg vareniklina

**1. NAZIV LIJEKA**

CHAMPIX 0,5 mg

CHAMPIX 1 mg

filmom obložene tablete

vareniklin

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 0,5 mg ili 1 mg vareniklina (u obliku vareniklintartarata).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI****4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

filmom obložene tablete

11 x 0,5 mg i 14 x 1 mg

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za primjenu kroz usta.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Ne koristiti ako je kutija otvarana.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti: MM/GGGG

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati na temperaturi ispod 30°C

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Ujedinjeno Kraljevstvo

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

CHAMPIX  
0,5 mg  
1 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

Blister s 11 filmom obloženih tableta od 0,5 mg vareniklina

**1. NAZIV LIJEKA**

CHAMPIX 0,5 mg  
vareniklin

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Pfizer Ltd (logo nositelja odobrenja)

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP: MM/GGGG

**4. BROJ SERIJE**

Lot:

**5. DRUGO**

*simbol sunca*  
*simbol mjeseca*

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

Blister s 14 filmom obloženih tableta od 1 mg vareniklina

**1. NAZIV LIJEKA**

CHAMPIX 1 mg  
vareniklin

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Pfizer Ltd (logo nositelja odobrenja)

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP: MM/GGGG

**4. BROJ SERIJE**

Lot:

**5. DRUGO**

*simbol sunca*  
*simbol mjeseca*

## **PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

Četverotjedno pakiranje za početak liječenja  
Toplinski zalijepljen kartonski ovitak koji sadrži 1 blister s 11 filmom obloženih tableta od 0,5 mg vareniklina i 14 filmom obloženih tableta od 1 mg vareniklina te 1 blister s 28 filmom obloženih tableta od 1 mg vareniklina – unutarnje i vanjsko označivanje

### **1. NAZIV LIJEKA**

CHAMPIX 0,5 mg  
CHAMPIX 1 mg  
filmom obložene tablete  
vareniklin

### **2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 0,5 mg ili 1 mg vareniklina (u obliku vareniklintartarata).

### **3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

### **4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Četverotjedno pakiranje za početak liječenja koje sadrži:  
11 x 0,5 mg filmom obloženih tableta  
i  
42 x 1 mg filmom obložene tablete

### **5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za primjenu kroz usta.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Započeti 1. dan  
Trebali biste prestati pušiti između 8. i 14. dana.  
Za postepeno prestajanje pušenja, vidjeti uputu o lijeku za upute o doziranju.

1. tjedan  
2.-4. tjedan

*brojevi od 1 do 28*  
*simbol sunca*  
*simbol mjeseca*

Ne koristiti ako je kutija otvarana.

Pakiranje se ne smije razdvajati.  
*Ne sadrži nikakve tablete.*

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti: MM/GGGG

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati na temperaturi ispod 30°C

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Ujedinjeno Kraljevstvo

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Serija:

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

CHAMPIX

0,5 mg

1 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:

SN:

NN:



**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

Blister s 11 filmom obloženih tableta od 0,5 mg vareniklina i 14 filmom obloženih tableta od 1 mg vareniklina, toplinski zalijepljen kartonski ovitak

**1. NAZIV LIJEKA**

CHAMPIX 0,5 mg  
CHAMPIX 1 mg  
vareniklin

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Pfizer Ltd (logo nositelja odobrenja)

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP: MM/GGGG

**4. BROJ SERIJE**

Lot:

**5. DRUGO**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

Blister s 28 filmom obloženih tableta od 1 mg vareniklina, toplinski zalijepljen kartonski ovitak

**1. NAZIV LIJEKA**

CHAMPIX 1 mg  
vareniklin

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Pfizer Ltd (logo nositelja odobrenja)

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP: MM/GGGG

**4. BROJ SERIJE**

Lot:

**5. DRUGO**

## **PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

Pakiranje za početak 12-tjednog liječenja

Jedna vanjska kutija sadrži:

1 toplinski zalijepljen kartonski ovitak koji sadrži 11 filmom obloženih tableta od 0,5 mg vareniklina i 14 filmom obloženih tableta od 1 mg vareniklina i 1 blister s 28 filmom obloženih tableta od 1 mg vareniklina i 2 toplinski zalijepljena kartonska ovitka od kojih svaki sadrži 2 blistera s 28 filmom obloženih tableta od 1 mg vareniklina – vanjsko i unutarnje označivanje.

Sadrži plavi okvir

### **1. NAZIV LIJEKA**

CHAMPIX 0,5 mg

CHAMPIX 1 mg

filmom obložene tablete

vareniklin

### **2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 0,5 mg ili 1 mg vareniklina (u obliku vareniklintartarata).

### **3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

### **4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Pakiranje za početak 12-tjednog liječenja

koje sadrži:

11 filmom obloženih tableta od 0,5 mg

i

154 filmom obloženih tableta od 1 mg

### **5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za primjenu kroz usta.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Započeti 1. dan

Trebali biste prestati pušiti između 8. i 14. dana.

Za postepeno prestajanje pušenja, vidjeti uputu o lijeku za upute o doziranju.

Ne koristiti ako je kutija otvarana.

Pakiranje se ne smije razdvajati.

### **6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP: MM/GGGG

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Ujedinjeno Kraljevstvo

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Lot:

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

CHAMPIX  
0,5 mg  
1 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

## **PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

### **UNUTARNJA KUTIJA**

Pakiranje za početak četverotjednog liječenja

Toplinski zalijepljen kartonski ovitak koji sadrži 1 blister s 11 filmom obloženih tableta od 0,5 mg vareniklina i 14 filmom obloženih tableta od 1 mg vareniklina i 1 blister s 28 filmom obloženih tableta od 1 mg vareniklina – unutarne i vanjsko označivanje.

Ne sadrži plavi okvir

### **1. NAZIV LIJEKA**

CHAMPIX 0,5 mg

CHAMPIX 1 mg

filmom obložene tablete

vareniklin

### **2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 0,5 mg ili 1 mg vareniklina (u obliku vareniklintartarata).

### **3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

### **4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Pakiranje za početak četverotjednog liječenja sadrži:

11 filmom obloženih tableta od 0,5 mg

i

42 filmom obložene tablete od 1 mg

Ne smije se prodavati odvojeno.

## **5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za primjenu kroz usta.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Započeti 1. dan  
Trebali biste prestati pušiti između 8. i 14. dana.  
Za postepeno prestajanje pušenja, vidjeti uputu o lijeku za upute o doziranju.

1. tjedan  
2. – 4. tjedan

*brojevi od 1 do 28*  
*simbol sunca*  
*simbol mjeseca*

Ne koristiti ako je kutija otvarana.

Pakiranje se ne smije razdvajati.  
*Ne sadrži tablete.*

## **6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

## **7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

## **8. ROK VALJANOSTI**

EXP: MM/GGGG

## **9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

## **10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

## **11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Ujedinjeno Kraljevstvo

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/06/360/025

EU/1/06/360/026

**13. BROJ SERIJE**

Lot:

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

CHAMPIX

0,5 mg

1 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Nije primjenjivo

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

Nije primjenjivo



**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

Blister s 11 filmom obloženih tableta od 0,5 mg vareniklina i 14 filmom obloženih tableta od 1 mg vareniklina, toplinski zalijepljen kartonski ovitak

**1. NAZIV LIJEKA**

CHAMPIX 0,5 mg  
CHAMPIX 1 mg  
vareniklin

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Pfizer Ltd (logo nositelja odobrenja)

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP: MM/GGGG

**4. BROJ SERIJE**

Lot:

**5. DRUGO**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

Blister s 28 filmom obloženih tableta od 1 mg vareniklina, toplinski zalijepljen kartonski ovitak

**1. NAZIV LIJEKA**

CHAMPIX 1 mg  
vareniklin

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Pfizer Ltd (logo nositelja odobrenja)

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP: MM/GGGG

**4. BROJ SERIJE**

Lot:

**5. DRUGO**

## **PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

### **UNUTARNJA KUTIJA**

Pakiranje za terapiju održavanja

Toplinski zalijepljen kartonski ovitak koji sadrži 2 blistera s 28 filmom obloženih tableta od 1 mg vareniklina – unutarnje i vanjsko označivanje

Ne sadrži plavi okvir

### **1. NAZIV LIJEKA**

CHAMPIX 1 mg

filmom obložene tablete

vareniklin

### **2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 1 mg vareniklina (u obliku vareniklintartarata)

### **3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

### **4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Pakiranje za terapiju održavanja koje sadrži

56 filmom obloženih tableta

Ne smije se prodavati odvojeno.

### **5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za primjenu kroz usta.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

*brojevi od 1 do 14*

*brojevi od 1 do 28*

*simbol sunca*

*simbol mjeseca*

Ne koristiti ako je kutija otvarana.

Pakiranje se ne smije razdvajati.

### **6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

### **7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP: MM/GGGG

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Ujedinjeno Kraljevstvo

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Lot:

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

CHAMPIX 1 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Nije primjenjivo

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

Nije primjenjivo

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

Blister s 28 filmom obloženih tableta od 1 mg vareniklina, toplinski zalijepljen kartonski ovitak

**1. NAZIV LIJEKA**

CHAMPIX 1 mg  
vareniklin

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Pfizer Ltd (logo nositelja odobrenja)

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP: MM/GGGG

**4. BROJ SERIJE**

Lot:

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

Bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE) koja sadrži 56 filmom obloženih tableta od 0,5 mg vareniklina

**1. NAZIV LIJEKA**

CHAMPIX 0,5 mg  
filmom obložene tablete  
vareniklin

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 0,5 mg vareniklina (u obliku vareniklintartarata).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI****4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

56 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za primjenu kroz usta.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti: MM/GGGG

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA****10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Ujedinjeno Kraljevstvo

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/06/360/001

**13. BROJ SERIJE**

Serija:

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

CHAMPIX 0,5 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:



**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

Naljepnica bočice od polietilena visoke gustoće (HDPE) koja sadrži 56 filmom obloženih tableta od 0,5 mg vareniklina

**1. NAZIV LIJEKA**

CHAMPIX 0,5 mg  
filmom obložene tablete  
vareniklin

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 0,5 mg vareniklina (u obliku vareniklintartarata).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI****4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

56 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za primjenu kroz usta.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti: MM/GGGG

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA****10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Pfizer Ltd (logo nositelja odobrenja)

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/06/360/001

**13. BROJ SERIJE**

Serija:

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Nije primjenjivo.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

Nije primjenjivo.

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

Bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE) koja sadrži 56 filmom obloženih tableta od 1 mg vareniklina

**1. NAZIV LIJEKA**

CHAMPIX 1 mg  
filmom obložene tablete  
vareniklin

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 1 mg vareniklina (u obliku vareniklintartarata).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI****4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

56 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za primjenu kroz usta.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti: MM/GGGG

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA****10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Ujedinjeno Kraljevstvo

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/06/360/002

**13. BROJ SERIJE**

Serija:

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

CHAMPIX 1 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

Naljepnica bočice od polietilena visoke gustoće (HDPE) koja sadrži 56 filmom obloženih tableta od 1 mg vareniklina

**1. NAZIV LIJEKA**

CHAMPIX 1 mg  
filmom obložene tablete  
vareniklin

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 1 mg vareniklina (u obliku vareniklintartarata).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI****4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

56 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za primjenu kroz usta.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti: MM/GGGG

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA****10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Pfizer Ltd (logo nositelja odobrenja)

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/06/360/002

**13. BROJ SERIJE**

Serija:

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Nije primjenjivo.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

Nije primjenjivo.

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

**CHAMPIX 0,5 mg filmom obložene tablete**

**CHAMPIX 1 mg filmom obložene tablete**

vareniklin

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je CHAMPIX i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati CHAMPIX
3. Kako uzimati CHAMPIX
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati CHAMPIX
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je CHAMPIX i za što se koristi

CHAMPIX sadrži djelatnu tvar vareniklin. CHAMPIX je lijek koji se koristi u odraslih kao pomoć kod prestanka pušenja.

CHAMPIX može pomoći ublažiti žudnju i simptome ustezanja povezane s prestankom pušenja.

CHAMPIX može umanjiti užitak pušenja cigareta ako ipak pušite tijekom liječenja.

#### 2. Što morate znati prije nego što počnete uzimati CHAMPIX

##### Nemojte uzimati CHAMPIX:

- ako ste alergični na vareniklin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)

##### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete CHAMPIX.

U bolesnika koji su uzimali CHAMPIX zabilježeni su slučajevi depresije, razmišljanja o samoubojstvu, samoubilačkog ponašanja i pokušaja samoubojstva. Ako uzimate CHAMPIX i postanete uznemireni ili depresivni, ako primijetite promjene u ponašanju koje zabrinjavaju Vas, Vašu obitelj ili liječnika, odnosno ako Vam se jave misli o samoubojstvu ili samoubilačko ponašanje, odmah prestanite uzimati CHAMPIX i obratite se svom liječniku zbog procjene liječenja.

##### Učinci prestanka pušenja

Učinci promjena u tijelu koje nastaju kao posljedica prestanka pušenja, uz liječenje lijekom CHAMPIX ili bez njega, mogu promijeniti način djelovanja drugih lijekova. Stoga u nekim slučajevima može biti potrebna prilagodba doze. Za dodatne informacije vidjeti "Drugi lijekovi i CHAMPIX" u nastavku.



U nekih se ljudi prestanak pušenja, uz liječenje ili bez njega, povezuje s povećanim rizikom od promjena razmišljanja ili ponašanja, osjećajima depresije i tjeskobe, a može biti povezan i s pogoršanjem psihičkog poremećaja bolesti. Ako ste bolovali od nekog psihičkog poremećaja, morate o tome razgovarati sa svojim liječnikom.

#### *Srčani simptomi*

Novonastale tegobe ili pogoršanje postojećih tegoba sa srcem ili krvnim žilama (kardiovaskularne tegobe) prijavljene su prvenstveno u osoba koje su već imale kardiovaskularne tegobe. Obavijestite liječnika ako tijekom liječenja lijekom CHAMPIX primijetite bilo kakve promjene u simptomima. Odmah zatražite hitnu liječničku pomoć ako primijetite simptome srčanog ili moždanog udara.

#### *Napadaji*

Obavijestite svog liječnika ako ste imali napadaje ili epilepsiju prije liječenja lijekom CHAMPIX. Neki bolesnici su prijavili napadaje za vrijeme liječenja lijekom CHAMPIX.

#### *Reakcije preosjetljivosti*

Prestanite uzimati CHAMPIX i odmah se obratite svom liječniku ako se u Vas pojavio neki od sljedećih znakova i simptoma koji može ukazivati na ozbiljnu alergijsku reakciju: oticanje lica, usnica, jezika, desni, grla ili tijela i/ili otežano disanje, piskanje pri disanju.

#### *Kožne reakcije*

Potencijalno po život opasni kožni osipi (Stevens-Johnsonov sindrom i multiformni eritem) prijavljeni su uz primjenu lijeka CHAMPIX. Ako razvijete osip ili Vam se koža počne guliti ili Vam nastaju mjehurići, morate prestati uzimati CHAMPIX i potražiti hitnu liječničku pomoć.

#### **Djeca i adolescenti**

Primjena lijeka CHAMPIX ne preporučuje se u djece ili adolescenata mlađih od 18 godina jer nisu utvrđene sigurnost i djelotvornost u ovoj dobnoj skupini.

#### **Drugi lijekovi i CHAMPIX**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

U nekim slučajevima kao rezultat prestanka pušenja, sa ili bez lijeka CHAMPIX, može biti potrebna prilagodba doze drugih lijekova. Primjeri uključuju teofilin (lijek za liječenje dišnih tegoba), varfarin (lijek za smanjenje zgrušavanja krvi) i inzulin (lijek za liječenje šećerne bolesti). Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Ako imate tešku bolest bubrega, morate izbjegavati uzimati cimetidin (lijek za želučane tegobe) istodobno s lijekom CHAMPIX, jer to može dovesti do povećanja razine lijeka CHAMPIX u krvi.

#### *Primjena lijeka CHAMPIX istodobno s drugim terapijama za prestanak pušenja*

Provjerite s liječnikom prije nego uzmete lijek CHAMPIX u kombinaciji s drugim terapijama za odvikavanje od pušenja.

#### **CHAMPIX s hranom i pićem**

Postoje izvješća o povećanim toksičnim učincima alkohola u bolesnika koji uzimaju CHAMPIX. Međutim, nije poznato povećava li CHAMPIX uistinu intoksikaciju alkoholom.

#### **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Poželjno je izbjegavati primjenu lijeka CHAMPIX tijekom trudnoće. Razgovarajte sa svojim liječnikom ako planirate trudnoću.

Iako to nije ispitano, postoji mogućnost da se CHAMPIX izlučuje u majčino mlijeko. Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete CHAMPIX.

### Upravljanje vozilima i strojevima

CHAMPIX može izazvati omaglicu i pospanost. Ne smijete upravljati vozilom, rukovati složenim strojevima ni poduzimati druge potencijalno opasne aktivnosti dok ne utvrdite utječe li ovaj lijek na Vašu sposobnost da to činite.

### 3. Kako uzimati CHAMPIX

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Veći su izgledi da prestanete pušiti ako ste za to motivirani. Vaš liječnik ili ljekarnik mogu Vam dati savjet, potporu i izvore dodatnih informacija koji Vam mogu pomoći kako bi Vaš pokušaj prestanka pušenja bio uspješan.

Prije nego što počnete liječenje lijekom CHAMPIX, odredite datum u drugom tjednu liječenja (između 8. i 14. dana) kada ćete prestati pušiti. Ako ne želite ili ne možete odrediti ciljni datum prestanka pušenja unutar 2 tjedna, možete odabrati ciljni datum prestanka pušenja unutar 5 tjedana nakon početka liječenja. Zapišite taj datum na pakiranje kao podsjetnik.

CHAMPIX dolazi u obliku bijelih (0,5 mg) i svijetloplavih tableta (1 mg). Liječenje počinje bijelim tabletama, a zatim se obično prelazi na svijetloplave tablete. Sljedeća tablica sadrži upute o uobičajenom doziranju koje morate slijediti od prvog dana.

<b>1. tjedan</b>	<b>Doza</b>
1. - 3. dan	Od 1. do 3. dana morate uzeti jednu bijelu CHAMPIX 0,5 mg filmom obloženu tabletu jedanput na dan.
4. - 7. dan	Od 4. do 7. dana morate uzeti jednu bijelu CHAMPIX 0,5 mg filmom obloženu tabletu dvaput na dan, jednom ujutro i jednom navečer, svakoga dana otprilike u isto vrijeme.
<b>2. tjedan</b>	
8. - 14. dan	Od 8. do 14. dana morate uzeti jednu svijetloplavu CHAMPIX 1 mg filmom obloženu tabletu dvaput na dan, jednom ujutro i jednom navečer, svakoga dana otprilike u isto vrijeme.
<b>3. - 12. tjedan</b>	
15. dan - kraj liječenja	Od 15. dana do kraja liječenja morate uzeti jednu svijetloplavu CHAMPIX 1 mg filmom obloženu tabletu dvaput na dan, jednom ujutro i jednom navečer, svakoga dana otprilike u isto vrijeme.

Ako nakon 12 tjedana liječenja prestanete pušiti, liječnik će Vam možda preporučiti dodatnih 12 tjedana liječenja lijekom CHAMPIX 1 mg filmom obloženim tabletama dvaput na dan radi sprječavanja ponovnog pušenja.

Ako ne možete ili ne želite odmah prestati pušiti, trebali biste smanjiti pušenje tijekom prvih 12 tjedana liječenja i prestati do kraja razdoblja liječenja. Zatim trebate nastaviti uzimati CHAMPIX filmom obložene tablete od 1 mg dvaput na dan tijekom sljedećih 12 tjedana, što rezultira s ukupno 24 tjedna liječenja.

Ako imate nuspojave koje ne možete podnijeti, Vaš liječnik može odlučiti da Vam privremeno ili trajno smanji dozu na 0,5 mg dvaput na dan.

Ako imate problema s bubrežima, trebate razgovarati s liječnikom prije uzimanja lijeka CHAMPIX. Možda će Vam trebati niža doza.

Champix je namijenjen za primjenu kroz usta.

Tablete treba progutati cijele s vodom i mogu se uzeti s hranom ili bez nje.

#### **Ako uzmete više lijeka CHAMPIX nego što ste trebali**

Ako slučajno uzmete više lijeka CHAMPIX nego što Vam je liječnik propisao, odmah morate potražiti savjet liječnika ili se uputiti u hitnu službu najbliže bolnice. Sa sobom ponesite pakiranje tableta.

#### **Ako ste zaboravili uzeti CHAMPIX**

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu. Važno je da CHAMPIX uzimate redovito, svakoga dana u isto vrijeme. Ako do Vaše sljedeće doze ima još 3-4 sata, nemojte uzeti propuštenu tabletu.

#### **Ako prestanete uzimati CHAMPIX**

Klinička ispitivanja pokazala su da uzimanje svih doza lijeka u pravo vrijeme i tijekom prethodno opisanoga preporučenog razdoblja liječenja povećava izgled za prestanak pušenja. Stoga je važno nastaviti uzimati CHAMPIX prema uputama opisanim u gornjoj tablici, osim ako Vam liječnik ne kaže da liječenje morate prekinuti.

U terapiji odvikavanja od pušenja, rizik ponovnog povratka pušenju može biti povećan u razdoblju neposredno nakon prestanka liječenja. Nakon što prestanete uzimati CHAMPIX, privremeno možete iskusiti povećanu razdražljivost, nagon za pušenjem, depresiju i/ili poremećaje spavanja. Vaš liječnik može odlučiti postupno smanjivati dozu lijeka CHAMPIX pri kraju liječenja.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

## **4.    Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može izazvati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Prestanak pušenja, uz liječenje ili bez njega, može izazvati različite simptome. Oni uključuju promjene raspoloženja (poput osjećaja depresije, razdražljivosti, frustracije ili tjeskobe), nesanicu, poteškoće s koncentracijom, smanjenu brzinu srčanih otkucaja i pojačan tek ili povećanje tjelesne težine.

Morate biti svjesni mogućeg pojave ozbiljnih neuropsihijatrijskih simptoma poput uznemirenosti, depresivnog raspoloženja ili promjena u ponašanju tijekom pokušaja prestanka pušenja s lijekom CHAMPIX ili bez njega i morate se obratiti liječniku ili ljekarniku ako se pojave ovakvi simptomi.

Ozbiljne nuspojave manje česte ili rijetke učestalosti pojavile su se u osoba koje su pokušavale prestati pušiti s lijekom CHAMPIX: napadaj, moždani udar, srčani udar, suicidalne misli, gubitak doticaja sa stvarnošću i nemogućnost jasnog razmišljanja ili rasuđivanja (psihoza), promjene u razmišljanju ili ponašanju (poput agresije i neuobičajenog ponašanja). Također postoje izvješća o teškim kožnim reakcijama uključujući multififormni eritem (vrsta osipa) i Stevens-Johnsonov sindrom (ozbiljnu bolest s mjehurićima na koži, ustima, oko očiju ili genitalija) te ozbiljne alergijske reakcije uključujući angioedem (oticanje lica, usta ili grla).

- Vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- upala nosa i grla, neuobičajeni snovi, poteškoće sa spavanjem, glavobolja
- mučnina

- Često: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba
  - infekcija u prsnom košu, upala sinusa
  - povećana tjelesna težina, smanjeni tek, pojačan tek
  - pospanost, omaglica, promjene osjeta okusa
  - nedostatak zraka, kašalj
  - žgaravica, povraćanje, zatvor, proljev, nadutost, bol u trbuhu, zubobolja, probavne tegobe, vjetrovi, suha usta
  - kožni osip, svrbež
  - bol u zglobovima, bol u mišićima, bol u leđima
  - bol u prsnom košu, umor
  
- Manje često: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba
  - gljivične infekcije, virusne infekcije
  - osjećaj panike, otežano razmišljanje, nemir, promjene raspoloženja, depresija, tjeskoba, halucinacije, promjene spolnog nagona
  - napadaji, nevoljno drhtanje, osjećaj tromosti, smanjena osjetljivost na dodir
  - konjuktivitis, bol u oku
  - zvonjava u ušima
  - angina, brzi ritam srca, osjećaj lupanja srca, ubrzani otkucaji srca
  - povišen krvni tlak, navale vrućine
  - upala nosa, sinusa i grla, kongestija nosa, grla i prsnog koša, promuklost, alergijska upala nosne sluznice, iritacija grla, začepljenje sinusa, prekomjerna sluz iz nosa koja uzrokuje kašalj, curenje nosa
  - crvena krv u stolici, nadraženi želudac, promjene u pražnjenju crijeva, podrigivanje, ulceracije u ustima, bol u desnim
  - crvenilo kože, akne, pojačano znojenje, noćno znojenje
  - grčevi u mišićima, bol u stijenci prsnog koša
  - poremećena učestalost mokrenja, mokrenje noću
  - pojačana mjesečnica
  - nelagoda u prsnom košu, bolest nalik gripi, vrućica, osjećaj slabosti ili nemoći
  - visoki šećer u krvi
  - srčani udar
  - suicidalne misli
  - promjene u razmišljanju ili ponašanju (poput agresije)
  
- Rijetko: mogu se javiti u do 1 na 1000
  - prekomjerna žeđ
  - osjećati se loše ili nesretno, sporo razmišljanje
  - moždani udar
  - povećana napetost mišića, poteškoće s govorom, poteškoće s koordinacijom, smanjeni osjet okusa, promijenjen obrazac spavanja
  - poremećaj vida, promjena boje očne jabučice, proširene zjenice, osjetljivost na svjetlost, kratkovidnost, suženje očiju
  - nepravilan rad srca ili poremećaji srčanog ritma
  - bol u grlu, hrkanje
  - povraćanje krvi, neuobičajene stolice, naslage na jeziku
  - ukočeni zglobovi, bol u rebrima
  - šećer u mokraći, povećan volumen mokraće i učestalost mokrenja
  - iscjedak iz rodnice, promjene u spolnoj potenciji
  - osjećaj hladnoće, cista
  - šećerna bolest
  - mjesečarenje
  - gubitak dodira sa stvarnošću i nemogućnost jasnog razmišljanja ili rasuđivanja (psihoza)
  - neuobičajeno ponašanje

- teške kožne reakcije uključujući multiformni eritem (vrsta osipa) i Stevens-Johnsonov sindrom (ozbiljna bolest s mjehurićima na koži, ustima, oko očiju ili genitalija)
- ozbiljne alergijske reakcije uključujući angioedem (oticanje lica, usta ili grla)

### Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## 5. Kako čuvati CHAMPIX

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj se lijek ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kartonskom ovitku ili kutiji iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Blisteri: Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

Bočica: Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što CHAMPIX sadrži

- Djelatna tvar je vareniklin.
- Jedna filmom obložena tableta od 0,5 mg sadrži 0,5 mg vareniklina (u obliku vareniklintartarata).
- Jedna filmom obložena tableta od 1 mg sadrži 1 mg vareniklina (u obliku vareniklintartarata).
- Pomoćne tvari su:

Jezgra tablete - CHAMPIX 0,5 mg i 1 mg filmom obložene tablete
mikrokristalična celuloza
bezvodni kalcijev hidrogenfosfat
umrežena karmelozanatrij
bezvodni, koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Film ovojnica tablete - CHAMPIX 0,5 mg filmom obložene tablete
hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
makrogol 400
triacetin

Film ovojnica tablete - CHAMPIX 1 mg filmom obložene tablete
hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
makrogol 400
indigo carmine aluminium lake (E132)
triacetin

### Kako CHAMPIX izgleda i sadržaj pakiranja

- CHAMPIX 0,5 mg filmom obložene tablete su bijele filmom obložene tablete u obliku kapsule, s oznakama „Pfizer“ i „CHX 0.5“

- CHAMPIX 1 mg filmom obložene tablete su svijetloplave filmom obložene tablete u obliku kapsule, s oznakama “Pfizer” i “CHX 1.0”

CHAMPIX je dostupan u sljedećim pakiranjima:

- Pakiranje za početak liječenja koje sadrži 2 blistera; 1 proziran blister s 11 filmom obloženih tableta CHAMPIX 0,5 mg i 1 proziran blister s 14 filmom obloženih tableta CHAMPIX 1 mg u kartonskom ovitku.
- Pakiranje za početak liječenja koje sadrži 2 blistera; 1 proziran blister s 11 filmom obloženih tableta CHAMPIX 0,5 mg i 14 x 1 mg filmom obloženih tableta i 1 proziran blister s 28 filmom obloženih tableta CHAMPIX 1 mg tableta u kartonskom ovitku.
- Pakiranje za početak liječenja u vanjskoj kutiji koje sadrži jedno pakiranje s 1 prozirnim blisterom s 11 filmom obloženih tableta CHAMPIX 0,5 mg i 14 x 1 mg filmom obloženih tableta i 1 prozirnim blisterom s 28 filmom obloženih tableta CHAMPIX 1 mg u kartonskom ovitku i dva pakiranja od kojih svako sadrži 2 prozirna blistera s 28 filmom obloženih tableta CHAMPIX 1 mg u kartonskom ovitku.
- Pakiranje za nastavak liječenja (održavanje) koje sadrži 2 prozirna blistera s 14 CHAMPIX 1 mg filmom obloženih tableta u kartonskom ovitku.
- Pakiranje za nastavak liječenja (održavanje) koje sadrži 2 prozirna blistera s 28 CHAMPIX 1 mg filmom obloženih tableta u kartonskom ovitku.
- Pakiranje za nastavak liječenja (održavanje) koje sadrži 2 prozirna blistera s 14 CHAMPIX 0,5 mg filmom obloženih tableta u kartonskom ovitku.
- Pakiranje za nastavak liječenja (održavanje) koje sadrži 2 prozirna blistera s 28 CHAMPIX 0,5 mg filmom obloženih tableta u kartonskom ovitku.
- Pakiranje za početak liječenja koje sadrži 2 blistera; 1 proziran blister s 11 CHAMPIX 0,5 mg filmom obloženih tableta i 1 proziran blister s 14 CHAMPIX 1 mg filmom obloženih tableta u kutiji.
- Pakiranje za nastavak liječenja (održavanje) koje sadrži 2 prozirna blistera s 14 CHAMPIX 1 mg filmom obloženih tableta u kutiji.
- Pakiranje za nastavak liječenja (održavanje) koje sadrži 4 prozirna blistera s 14 CHAMPIX 1 mg filmom obloženih tableta u kutiji.
- Pakiranje za nastavak liječenja (održavanje) koje sadrži 8 prozirnih blistera s 14 CHAMPIX 1 mg filmom obloženih tableta u kutiji.
- Pakiranje za nastavak liječenja (održavanje) koje sadrži 10 prozirnih blistera s 14 CHAMPIX 1 mg filmom obloženih tableta u kutiji.
- Bijela zatvorena bočica od polietilena visoke gustoće sa navojnim sigurnosnim zatvaračem za djecu koja sadrži 56 CHAMPIX 1 mg filmom obloženih tableta, u kutiji.
- Bijela zatvorena bočica od polietilena visoke gustoće sa navojnim sigurnosnim zatvaračem za djecu koja sadrži 56 CHAMPIX 0,5 mg filmom obloženih tableta, u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Pfizer Limited  
 Ramsgate Road  
 Sandwich  
 Kent  
 CT13 9NJ  
 Ujedinjeno Kraljevstvo

**Proizvođač**

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

ili

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**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

**Slovenija**

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

**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

**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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu/>.