

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

CHAMPIX 0,5 mg filmuhúðaðar töflur.

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 0,5 mg vareniclin (sem tartrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla sem er 4 mm x 8 mm

Hvítar, hylkjalaga, tvíkúptar töflur merktar „Pfizer“ á annarri hliðinni og „CHX 0.5“ á hinni.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

CHAMPIX er notað hjá fullorðnum til að hætta reykingum.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

#### Skammtar

Ráðlagður skammtur er 1 mg vareniclin tvisvar á sólarhring eftir skammtaaðlögun í eina viku skv. eftirfarandi töflu:

Dagur 1-3:	0,5 mg einu sinni á sólarhring
Dagur 4-7:	0,5 mg tvisvar á sólarhring
Dagur 8- lok meðferðar:	1 mg tvisvar á sólarhring

Sjúklingur skal velja dag sem á að hætta að reykja. CHAMPIX meðferð skal venjulega hefjast 1-2 vikum fyrir þann dag (sjá kafla 5.1). Meðferð með CHAMPIX skal standa yfir í 12 vikur.

Fyrir þá sjúklinga sem eru algjörlega hættir að reykja eftir 12 vikna meðferð má hugleiða 12 vikna viðbótar meðferð með 1 mg tvisvar á sólarhring til að auka líkur á áframhaldandi reykbindindi (sjá kafla 5.1).

Íhuga skal að leyfa sjúklingum sem ekki hafa getu eða vilja til að hætta snögglega að reykja að minnka reykingarnar smám saman með CHAMPIX. Sjúklingar ættu að draga úr reykingum á fyrstu 12 meðferðarvikunum og hætta þeim í lok þess tímabils. Sjúklingar skulu því næst halda áfram að taka CHAMPIX í 12 vikur til viðbótar, sem þýðir að meðferðin varir í alls 24 vikur (sjá kafla 5.1).

Sjúklingar, sem langar til að hætta að reykja en tókst ekki að hætta meðan á fyrri meðferð með CHAMPIX stóð, eða byrjuðu aftur eftir meðferðina, geta haft gagn af því að reyna aftur að hætta að reykja með CHAMPIX (sjá kafla 5.1).

Sjúklingar sem ekki þola aukaverkanir CHAMPIX geta fengið skammtinn minnkaðan niður í 0,5 mg tvisvar á dag, tímabundið eða allan tímann sem lyfjagjöf stendur yfir.

Hættan á að reykbindindi mistakist er mest fyrst eftir að meðferð er hætt. Hjá sjúklingum í mestri áhættu á að reykbindindið mistakist má hugleiða að minnka skammta smám saman í lok meðferðar (sjá kafla 4.4).

#### *Aldraðir*

Ekki þarf að breyta skömmtum hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.2). Þar sem aldraðir hafa oft skerta nýrnastarfsemi er ráðlagt að meta hana áður en meðferð hefst.

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki þarf að breyta skömmtum hjá sjúklingum með væga (áætluð kreatínín úthreinsun > 50 ml/mín. og ≤ 80 ml/mín.) til meðal svæsna (áætluð kreatínín úthreinsun ≥ 30 ml/mín. og ≤ 50 ml/mín.) nýrnabilun.

Minnska má skammta í 1 mg einu sinni á sólarhring fyrir sjúklinga með meðal svæsna nýrnabilun finni þeir fyrir óþægilegum aukaverkunum.

Ráðlagður skammtur fyrir sjúklinga með alvarlega nýrnabilun (áætluð kreatínín úthreinsun < 30 ml/mín.) er 1 mg CHAMPIX einu sinni á sólarhring. Í byrjun skal gefa 0,5 mg einu sinni á sólarhring fyrstu 3 dagana og auka síðan skammtinn í 1 mg einu sinni á sólarhring. Meðferð á sjúklingum með nýrnabilun á lokastigi er ekki ráðlögð þar sem klínísk reynsla af notkun CHAMPIX hjá þessum hóp er ekki nægjanleg (sjá kafla 5.2).

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Ekki þarf að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

#### *Börn*

Ekki hefur verið enn sýnt fram á öryggi og verkun CHAMPIX hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

#### Lyfjagjöf

CHAMPIX er til inntöku og töflunar á að gleypa heilar með vatni. CHAMPIX má taka með eða án matar.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Áhrif þess að hætta að reykja

Lífeðlisfræðilegar breytingar sem verða við það að hætta að reykja, með eða án CHAMPIX, geta haft áhrif á lyfhrif og lyfjahvörf sumra lyfja og gæti því þurft að breyta skömmtum (t.d. theophyllin, warfarin og insúlín). Plasmastyrkur CYP1A2 hvarfefna getur hækkað við það að hætta að reykja þar sem reykingar hvetja CYP1A2.

#### Einkenni af taugafræðilegum og geðrænum toga

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá breytingum á hegðun eða hugsun, kvíða, geðrofi, skapsveiflum, árásgirni, þunglyndi, sjálfsvígshugsunum, sjálfsvígshögðun og sjálfsvígstílaunum hjá sjúklingum sem reynt hafa að hætta reykingum með CHAMPIX.

Gerð var stór slembiröð, tvíblind samanburðarrannsókn með virkum samanburði og lyfleysu til að bera saman hættu á alvarlegum taugageðrænum aukaverkunum hjá sjúklingum með og án sögu um geðraskanir sem fengu meðferð til að hætta reykingum með vareniclini, búprópíóni, uppþótarmeðferð

með nikótínplástri (NRT) eða lyfleysu. Aðalöryggisendapunkturinn var samansafn taugageðrænna aukaverkana sem hafa verið tilkynntar eftir markaðssetningu lyfsins.

Notkun vareniclins hjá sjúklingum með eða án sögu um geðraskanir tengdist ekki aukinni hættu á alvarlegum taugageðrænum aukaverkunum í samsettum aðalendapunkti í samanburði við lyfleysu (sjá kafla 5.1 **Lyfhrif – rannsókn á þátttakendum með og án sögu um geðraskanir**).

Geðdeyfð, sem í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur í för með sér sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígstilraunir, getur verið einkenni nikótínfráhvarfs.

Læknar eiga að vera meðvitaðir um hugsanlega hættu á alvarlegum taugageðrænum einkennum hjá sjúklingum sem eru að reyna að hætta að reykja með eða án lyfja. Ef alvarleg taugageðræn einkenni koma fram við meðferð með vareniclini eiga sjúklingar þegar í stað að hætta inntöku vareniclins og hafa samband við heilbrigðisstarfsmann til að endurmeta meðferðarmöguleikana.

### Saga um geðraskanir

Það að hætta að reykja, með eða án lyfjameðferðar, hefur verið tengt við versnun undirliggjandi geðrænna sjúkdóma (t.d. þunglyndis).

Til eru gögn úr CHAMPIX-rannsóknum á því að hætta að reykja um sjúklinga með sögu um geðraskanir (sjá kafla 5.1).

Í klínískri rannsókn á því að hætta að reykja var oftast tilkynnt um taugageðrænar aukaverkanir hjá sjúklingum með sögu um geðraskanir í samanburði við þá sem höfðu ekki sögu um geðraskanir, óháð meðferð (sjá kafla 5.1).

Gæta skal sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með sögu um geðræna sjúkdóma og ráðleggja skal sjúklingum með tilliti til þess.

### Krampar

Í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið tilkynnt um krampa hjá sjúklingum sem fengið hafa CHAMPIX, bæði sjúklingum sem hafa sögu um krampa og sjúklingum sem enga sögu hafa um krampa. Gæta á varúðar við notkun CHAMPIX hjá sjúklingum sem hafa sögu um krampa og aðra kvilla sem geta lækkað krampaþröskuld.

### Þegar meðferð er hætt

Við lok meðferðar gætti aukinnar skapstygðar, löngunar til að reykja, þunglyndis og/eða svefnleysis hjá allt að 3% sjúklinga þegar meðferð CHAMPIX var hætt. Sá sem ávísar lyfinu skal upplýsa sjúkling um þetta og ræða hugsanlega þörf á að minnka skammta smám saman í lok meðferðar.

### Hjarta- og æðakvillar

Beina skal þeim fyrirmælum til sjúklinga sem taka CHAMPIX að tilkynna sínum lækni ef þeir fá nýtilkomna hjarta-eða æðakvilla eða versnun á hjarta-og æðakvillum og leita sér tafarlaust læknishjálpar ef þeir fá einkenni hjartadreps eða heilablóðfalls (sjá kafla 5.1).

### Ofnæmisviðbrögð

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá ofnæmisviðbrögðum þ.á m. ofsabjúg hjá sjúklingum sem fengið hafa meðferð með vareniclini. Meðal klínískra einkenna voru þroti í andliti, munnni (tungu, vörum og tannholdi), hálsi (koki og barkakýli) og á útlimum. Mjög sjaldan hefur verið greint frá lífshættulegum ofsabjúg sem þarfnaðist bráðrar lækni meðferðar vegna öndunarerfiðleika. Sjúklingar sem fá þessi einkenni skulu hætta meðferð með vareniclini og hafa samband við bráðamóttöku samstundis.

## Viðbrögð í húð

Eftir markaðssetningu hefur einnig verið greint frá mjög sjaldgæfum en alvarlegum húðviðbrögðum, þ.á m. Stevens-Johnson heilkenni og regnbogaroðasótt hjá sjúklingum sem hafa fengið vareniclin. Þar sem slík húðviðbrögð geta verið lífshættuleg skulu sjúklingar hætta meðferð um leið og fyrstu útbrot eða húðviðbrögð koma fram og hafa samband við bráðamóttöku samstundis.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Samkvæmt eiginleikum vareniclins og klínískri reynslu hefur CHAMPIX engar marktækar klínískar milliverkanir. Ekki er þörf á að breyta skömmtum CHAMPIX eða lyfja sem tekin eru samhliða og nefnd eru hér á eftir.

*In vitro* rannsóknir sýna að vareniclin er ólíklegt til að hafa áhrif á lyfjahlvörf efna sem hvarfast aðallega fyrir tilstuðlan cýtókróm P450 ensímanna.

Enn fremur eru virk efni sem hafa áhrif á cýtókróm P450 kerfið ólíkleg til að hafa áhrif á lyfjahlvörf vareniclins þar sem umbrot vareniclins er minna en 10% af úthreinsuninni (sjá kafla 5.2). Því er ekki nauðsynlegt að breyta CHAMPIX skömmtum.

*In vitro* rannsóknir sýna að vareniclin hindrar ekki nýrnaflutningsprótein í mönnum við ráðlagða skammta. Því er ólíklegt að virk efni sem skilin eru út með nýrnaseytingu (t.d. metformin-sjá fyrir neðan) verði fyrir áhrifum vareniclins.

#### Metformin

Vareniclin hafði ekki áhrif á lyfjahlvörf metformins. Metformin hafði engin áhrif á lyfjahlvörf vareniclins.

#### Cimetidine

Samtímis gjöf cimetidine með vareniclini jók almenna útsetningu vareniclins um 29% vegna skerðingar á útskilnaði vareniclins um nýru. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum fyrir sjúklinga miðað við rannsóknir á samtímis gjöf cimetidins hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi eða væga til meðalsvæsna nýrnabilun. Forðast skal samtímis gjöf cimetidins og vareniclins hjá sjúklingum með alvarlega nýrnabilun.

#### Digoxin

Vareniclin hafði ekki áhrif á lyfjahlvörf digoxins, við jafnvægi.

#### Warfarin

Vareniclin hafði ekki áhrif á lyfjahlvörf warfaríns. Vareniclin hafði ekki áhrif á próthrombintíma (INR). Lyfjahlvörf warfaríns geta breyst við það eitt að hætta að reykja (sjá kafla 4.4).

#### Alkóhól

Takmarkað magn klínískra upplýsinga liggur fyrir um hugsanlegar milliverkanir alkóhóls og vareniclins. Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá auknum vímuáhrifum af alkóhóli hjá sjúklingum sem fengið hafa meðferð með vareniclini. Orsakatengsl milli þessara atvika og notkun vareniclins hafa ekki verið staðfest.

## Notkun samhliða öðrum meðferðum við að hætta að reykja

### Búprópión

Vareniclin hafði ekki áhrif á lyfjahvörf búprópións, við jafnvægi.

### Uppbótarmeðferð með nikótíni (Nicotine replacement therapy (NRT))

Þegar vareniclin og uppbótarmeðferð með nikótíni um húð var beitt samtímis á reykingamenn í 12 sólarhringa mældist, á lokadegi rannsóknarinnar, tölfraðilega marktæk lækkun í meðalslagbilsþrýstingi (meðaltal 2,6 mmHg). Í þessari rannsókn var ógleði, höfuðverkur, uppköst, svimi, meltingartruflanir og þreyta algengari við samtímis gjöf en þegar uppbótarmeðferð með nikótíni var beitt eingöngu.

Öryggi og árangur CHAMPIX samtímis öðrum reykingameðferðum hefur ekki verið rannsakað.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

### Meðganga

Allnokkrar upplýsingar liggja fyrir um notkun lyfsins á meðgöngu og þær benda til þess að vareniclin valdi hvorki vansköpun né eiturveknum á fóstur/nýbura (sjá kafla 5.1).

Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Sem varúðarráðstöfun er æskilegt að forðast notkun vareniclin á meðgöngu (sjá kafla 5.1).

### Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort vareniclin skiljist út í brjóstamjólk. Dýrarannsóknir benda til þess að svo sé. Meta skal hvort vegi þyngra, ávinningurinn sem barnið hefur af brjóstgjöf eða ávinningur móðurinnar af CHAMPIX meðferð, áður en ákveðið er hvort halda skuli áfram brjóstgjöf eða hætta henni.

### Frjósemi

Engar klínískar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um áhrif vareniclin á frjósemi.

Forklínískar rannsóknir sýndu ekki fram á áhættu hjá mönnum, byggt á hefðbundnum rannsóknum á frjósemi karl- og kvenrottna (sjá kafla 5.3).

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

CHAMPIX hefur lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. CHAMPIX getur valdið svima og svefnhöfga og getur því haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sjúklingum er ráðlagt að aka ekki bíl, stjórna tækjum eða vinna áhættusama vinnu fyrr en þeir vita hvort lyfið hefur áhrif á getu þeirra til að framkvæma slíka hluti.

## **4.8 Aukaverkanir**

### Samantekt um öryggi

Ýmis einkenni geta komið fram þegar hætt er að reykja, með eða án meðferðar. Til dæmis hafa andleg vanlíðan og þunglyndi, svefnleysi, skapstyggð, ergelsi eða reiði, kvíði, einbeitingarskortur, eirðarleysi, hægur hjartsláttur, aukin matarlyst eða þyngdaraukning komið fram hjá sjúklingum sem reyna að hætta að reykja. Ekki hefur verið reynt að hanna eða greina CHAMPIX rannsóknir þannig að hægt sé að aðgreina aukaverkanir tengdar rannsóknarlyfinu frá hugsanlegum fráhrarfseinkennum nikótíns. Aukaverkanir byggjast á mati á gögnum úr fasa 2-3 rannsóknum sem framkvæmdar voru fyrir markaðssetningu lyfsins og eru uppfærðar á grundvelli samanlagðra niðurstaðna úr 18 samanburðarrannsóknum með lyfleysu fyrir og eftir markaðssetningu. Í þeim fengu u.þ.b. 5.000 sjúklingar vareniclin meðferð.

Ógleði (28,6%) var algengasta aukaverkunin hjá sjúklingum sem fengu ráðlagðan skammt, 1 mg tvisvar á sólarhring í framhaldi af ráðlögðum aðlögunarskammti. Í flestum tilfellum kom ógleðin fram snemma á meðferðartímanum og var þá væg eða meðalsvæsin og olli því sjaldan að sjúklingar gæfust upp.

#### Listi yfir aukaverkanir í töflu

Í töflunni hér fyrir neðan eru allar aukaverkanir, sem komu fyrir oftast en hjá lyfleysuhópnum, flokkaðar eftir líffæraflokki og tíðni (mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ) og mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ )). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

<b>Flokkun eftir líffærum</b>	<b>Aukaverkanir</b>
<b>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</b>	
Mjög algengar	Nefkoksbólga
Algengar	Berkjubólga, skútabólga
Sjaldgæfar	Sveppasýking, veirusýking
<b>Blóð og eitlar</b>	
Mjög sjaldgæfar	Fækkun blóðflagna
<b>Efnaskipti og næring</b>	
Algengar	Þyngdaraukning, minnkuð matarlyst, aukin matarlyst
Sjaldgæfar	Blóðsykurshækkun
Mjög sjaldgæfar	Sykursýki, ofþorsti
<b>Geðræn vandamál</b>	
Mjög algengar	Óeðlilegir draumar, svefnleysi
Sjaldgæfar	Sjálfsvígshugsanir, árásargirni, hræðsluköst, óeðlilegar hugsanir, eirðarleysi, skapsveiflur, þunglyndi*, kvíði*, ofskynjanir*, aukin kynhvöt, minnkuð kynhvöt
Mjög sjaldgæfar	Geðrof, svefnganga, óeðlileg hegðun, vanlíðan, hæg hugsun (bradyphrenia)
<b>Taugakerfi</b>	
Mjög algengar	Höfuðverkur
Algengar	Svefnhöfgi, sundl, breyting á bragðskyni
Sjaldgæfar	Krampar, skjálfti, svefndrungi, minnkað snertiskyn
Mjög sjaldgæfar	Heilablóðfall (cerebrovascular accident), ofstæling, tormæli, óeðlileg samhæfing, dauft bragðskyn, breytingar á sólarhringssvefnmynstri
<b>Augu</b>	
Sjaldgæfar	Tárubólga, augnverkur
Mjög sjaldgæfar	Flyksur fyrir augum, mislit augnhvíta, ljósopsvíkkun, ljósfælni, nærsýni, aukin taramyndun
<b>Eyru og völungarhús</b>	
Sjaldgæfar	Eyrnasuð
<b>Hjarta</b>	
Sjaldgæfar	Hjartadrep, hjartaöng, hraðtaktur, hjartsláttarónot, aukinn hjartsláttur
Mjög sjaldgæfar	Gáttatif, ST-lækkun á hjartalínuriti, minnkuð T-bylgja á hjartalínuriti
<b>Æðar</b>	
Sjaldgæfar	Hækkaður blóðþrýstingur, hitasteypa
<b>Öndundarfæri, brjósthol og miðmæti</b>	
Algengar	Mæði, hósti
Sjaldgæfar	Bólga í efri hluta öndunarvegjar, stífla í öndunarvegi, raddtruflun, ofnæmiskvef, erting í koki, stíflur í kinnholum, nefholsleki, nefrennsli
Mjög sjaldgæfar	Verkur í barkakýli, hrotur

<b>Flokkun eftir líffærum</b>	<b>Aukaverkanir</b>
<b>Meltingarfæri</b>	
Mjög algengar	Ógleði
Algengar	Maga- vélindis-bakflæðissjúkdómur, uppköst, hægðatregða, niðurgangur, þaninn kviður, kviðverkur, tannpína, meltingartruflanir, vindgangur, munnþurrkur
Sjaldgæfar	Blóðhægðir, magabólga, breyting í þörmum, ropi, munnangur, verkur í tannholdi
Mjög sjaldgæfar	Blóðuppköst, óeðlilegar hægðir, skán á tungu
<b>Húð og undirhúð</b>	
Algengar	Húðútbrot, kláði
Sjaldgæfar	Hörundsroði, gelgjuþrymlar, aukin svitamyndun, nætursviti
Mjög sjaldgæfar	Alvarleg húðviðbrögð, þ. á m. Stevens Johnson heilkenni og regnbogaróðasótt, ofsabjúgur
<b>Stoðkerfi og stoðvefur</b>	
Algengar	Liðverkir, vöðvaverkir, bakverkir
Sjaldgæfar	Vöðvakrampar, verkur í brjóstakassa
Mjög sjaldgæfar	Stífleiki í liðum, geislungabólga
<b>Nýru og þvaggfæri</b>	
Sjaldgæfar	Óeðlilega tíð þvaglát, næturmiga
Mjög sjaldgæfar	Sykur í þvagi, ofsamiga
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>	
Sjaldgæfar	Asatíðir (menorrhagia)
Mjög sjaldgæfar	Útferð frá leggöngum, kynlífstruflun
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	
Algengar	Brjóstverkur, þreyta
Sjaldgæfar	Óþægindi fyrir brjósti, influensulík einkenni, sóttthiti, þróttleysi, slen
Mjög sjaldgæfar	Kuldatilfinning, blöðrur
<b>Rannsóknarniðurstöður</b>	
Algengar	Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa
Mjög sjaldgæfar	Óeðlileg sæðisgreining, aukning C-hvarfgjarnra prótína, minnkað kalsíummagn í blóði
* Tíðni áætluð útfrá áhorfsrannsókn þar sem fylgst var með skilgreindum hópi einstaklinga eftir markaðssetningu	

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

#### **4.9 Ofskömmun**

Engar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmun.

Ef um er að ræða ofskömmun skal veita stuðningsmeðferð eftir þörfum.

Sýnt hefur verið fram á að hægt er að fjarlægja vareniclin með blóðskilun hjá sjúklingum með nýrnabilun á lokastigi (sjá kafla 5.2), samt sem áður er engin reynsla af blóðskilun eftir ofskömmun.



## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur lyf með verkun á taugakerfið; Lyf gegn fíkn; Lyf gegn nikótínfíkn, ATC flokkur: N07BA03

#### Verkunarmáti

Vareniclin binst af mikilli sækni og sértækt við  $\alpha 4\beta 2$  taugunga nikótín acetýlkólín viðtaka, þar sem það virkar sem hlutaörvi (partial agonist) - efni sem hefur bæði örvandi (agonist) virkni, með lægri eigin hámarksvirkni en nikótín, og hemilvirkni í návist nikótíns.

Raflífeðlisfræðilegar rannsóknir *in vitro* og taugaefnafræðilegar rannsóknir *in vivo* hafa sýnt að vareniclin binst  $\alpha 4\beta 2$  taugungs nikótín acetýlkólín viðtaka og örvar viðtakaháða virkni viðtakans en við marktækt minni styrk en nikótín. Nikótín keppir um sama  $\alpha 4\beta 2$  nAChR bindistað en vareniclin hefur meiri sækni. Þess vegna getur vareniclin hindrað getu nikótíns til að virkja að fullu  $\alpha 4\beta 2$  viðtakann og mesolimbic dópamín kerfið, en það er sú taugastarfsemi sem leiðir til reykingaþarfar og þeirrar jákvæðu upplifunar sem reykingar veita. Vareniclin er mjög sértækt og binst mun sterkar við undirflokk  $\alpha 4\beta 2$  viðtakans ( $K_i=0,15$  nM) en aðra algenga nikótín viðtaka ( $\alpha 3\beta 4$   $K_i=84$  nM,  $\alpha 7$   $K_i=620$  nM,  $\alpha 1\beta\gamma\delta$   $K_i=3.400$  nM), eða við „non-nikótín“ viðtaka og ferjur ( $K_i > 1\mu\text{M}$ , nema við 5-HT3 viðtaka;  $K_i=350$  nM).

#### Lyfhrif

Verkun CHAMPIX við að hætta að reykja er afleiðing hlutaörvavirkni vareniclins á  $\alpha 4\beta 2$  nikótínviðtakann þar sem bindingin framkallar verkun sem er nægjanleg til að draga úr þörf og fráhrarfseinkennum (örvandi verkun) og minnkar sömuleiðis jákvæða upplifun og reykingaþörf með því að hindra bindingu nikótíns við  $\alpha 4\beta 2$  viðtakann (hemilvirkni).

#### Klínísk verkun og öryggi

Meðferðir til að hætta reykingum eru líklegri til að bera árangur hjá þeim sjúklingum sem vilja sjálfir hætta að reykja og fá til þess ráðgjöf og stuðning.

Sýnt var fram á áhrif CHAMPIX við að hætta að reykja í 3 klínískum rannsóknum með reykingamönnum sem höfðu reykt lengi ( $\geq 10$  sigarettur á sólarhring). Tvö þúsund sex hundruð og níttján (2619) sjúklingar fengu CHAMPIX 1 mg tvisvar á sólarhring (skammtar aðlagaðir á fyrstu vikum), 669 sjúklingar fengu búprópíón 150 mg tvisvar á sólarhring (skammtar einnig aðlagaðir) og 684 sjúklingar fengu lyfleysu.

#### *Klínískar samanburðarrannsóknir*

Í tveimur nákvæmlega eins tvíblindum klínískum rannsóknum voru borin saman áhrif CHAMPIX (1 mg tvisvar á sólarhring), búprópíón með forðaverkun (150 mg tvisvar á sólarhring) og lyfleysu við tilraun til að hætta að reykja. Á þessu 52 vikna tímabili rannsóknarinnar fengu sjúklingar meðferð í 12 vikur, og þar á eftir 40 vikur án meðferðar.

Fyrsti endapunktur rannsókna var 4ra-vikna samfelld reyklaust tímabil (4W-CQR) frá viku 9 til viku 12 staðfest með mælingu á kolmónoxíði (CO). Fyrsti endapunktur CHAMPIX sýndi tölfræðilega yfirburði samanborið við búprópíón og lyfleysu.

Eftir 40 vikna tímabil án meðferðar, var annar endapunktur rannsókna hlutfall samfellds reykleysis (continuous abstinence rate (CA)) á viku 52. CA var skilgreint sem hlutfall þeirra sem reyktu ekkert (ekki einu sinni þúðu sigarettu) frá viku 9 til viku 52 og mældust ekki með CO gildi  $> 10$  ppm.

4W-CQR (vika 9-12) og CA hlutfall (vika 9-52) úr rannsóknum 1 og 2 má sjá í eftirfarandi töflu:

	Rannsókn 1 (n=1022)		Rannsókn 2 (n=1023)	
	4W CQR	CA vika 9-52	4W CQR	CA vika 9-52
CHAMPIX	44,4%	22,1%	44,0%	23,0%
Búprópíón	29,5%	16,4%	30,0%	15,0%
Lyfleysa	17,7%	8,4%	17,7%	10,3%
Líkindahlutfall CHAMPIX á móti lyfleysu	3,91 p < 0,0001	3,13 p < 0,0001	3,85 p < 0,0001	2,66 p < 0,0001
Líkindahlutfall CHAMPIX á móti búprópíón	1,96 p < 0,0001	1,45 p = 0,0640	1,89 p < 0,0001	1,72 p = 0,0062

#### *Upplifun sjúklinga um sára þörf, fráhrarfseinkenni og reykingaþörf*

Á meðan meðferð stóð bæði í rannsókn 1 og 2 minnkaði þörfin og löngunin til að gefast upp verulega hjá sjúklingum sem fengu af handahófi CHAMPIX samanborið við lyfleysu. CHAMPIX minnkaði einnig marktækt reykingaþörf, sem getur viðhaldið reykingahegðun hjá sjúklingum sem reykja meðan á meðferð stendur samanborið við lyfleysu. Áhrif vareniclins á þörf, fráhrarfseinkenni og reykingaþörf voru ekki metin í langtíma eftirfylgni fasa, án meðferðar.

#### *Rannsókn á viðhaldi bindindis*

Í þriðju rannsókninni var metið hversu vel gekk að viðhalda bindindinu eftir 12 vikna viðbótarmeðferð með CHAMPIX. Sjúklingar í þessari opnu rannsókn (n=1.927) fengu CHAMPIX 1 mg tvisvar á sólarhring í 12 vikur. Sjúklingar sem voru hættir að reykja í viku 12 fengu handahófskennt ýmist CHAMPIX (1 mg tvisvar á sólarhring) eða lyfleysu í aðrar 12 vikur þar til heildartími rannsóknarinnar var samtals 52 vikur.

Fyrsti endapunktur rannsóknarinnar var CO-staðfesting á reykleysishlutfallinu frá viku 13 til viku 24 í tvíblindum meðferðarhluta. Annar lykilendapunktur var hlutfall samfellds reykleysis (CA) frá viku 13 til viku 52.

Þessi rannsókn sýndi ávinning af því að nota 12 vikna viðbótarmeðferð með CHAMPIX 1 mg tvisvar á sólarhring til að viðhalda reykingarbindindi í samburði við lyfleysu; ávinningur umfram lyfleysu hélst út viku 52. Helstu niðurstöður er að finna í eftirfarandi töflu:

#### **Hlutfall samfellds reykleysis hjá sjúklingum sem fengu Champix, borið saman við lyfleysu**

	CHAMPIX n=602	Lyfleysa N=604	Mismunur (95% CI)	Líkindahlutfall (OR) (95% CI)
CA* vika 13-24	70,6%	49,8%	20,8% (15,4%; 26,2%)	2,47 (1,95; 3,15)
CA* vika 13-52	44,0%	37,1%	6,9% (1,4%; 12,5%)	1,35 (1,07; 1,70)

\*CA: Hlutfall samfellds reykleysis

Eins og er liggur fyrir takmörkuð klínísk reynsla af notkun CHAMPIX meðal fólks af afrískum uppruna til að hægt sé að ákvarða klíníska virkni.

#### *Breytilegt upphaf reykleysis á milli viku 1 og viku 5*

Lagt hefur verið mat á verkun og öryggi vareniclins hjá reykingamönnum sem höfðu sveigjanleika til að hætta reykingum á milli 1. viku og 5. viku meðferðar. Í þessari 24 vikna rannsókn fengu sjúklingar meðferð í 12 vikur og síðan var fylgst með sjúklingunum án meðferðar í 12 vikur. Hlutfall þeirra sem náðu 4ra-vikna samfelldu reyklusu tímabili (vika 9-12) í vareniclinhópnum var 53,9% og 19,4% í lyfleysuhópnum (mismunur=34,5%, 95% CI: 27,0% - 42,0%) og 35,2% þeirra sem voru í vareniclinhópnum náðu því að vera samfelld reyklausir frá viku 9-24. viku samanborið við 12,7% í lyfleysuhópnum (mismunur=22,5%, 95% CI: 15,8% - 29,1%). Þjóða má sjúklingum sem hafa ekki vilja eða getu til að hætta reykingum innan 1-2 vikna að hefja meðferð og velja síðan hvaða dag, innan 5 vikna, þeir vilja hætta reykingum.

### Rannsókn á einstaklingum sem fengu aftur meðferð með CHAMPIX

CHAMPIX var metið í tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 494 sjúklingum sem höfðu áður reynt að hætta að reykja með CHAMPIX og hafði annaðhvort ekki tekist að hætta eða fallið á reykbindindi eftir meðferðina. Einstaklingar sem fengu aukaverkun sem skipti máli meðan á fyrri meðferð stóð voru útilokaðir frá rannsókninni. Þátttakendum var slembiraðað 1:1 í meðferð með CHAMPIX 1 mg tvisvar á dag (N=249) eða með lyfleysu (N=245) í 12 vikur og fylgst var með þeim í allt að 40 vikur eftir meðferð. Sjúklingarnir sem voru teknir með í þessa rannsókn höfðu áður tekið CHAMPIX til að reyna að hætta að reykja (með að lágmarki tveggja vikna heildarmeðferðartíma) að minnsta kosti þremur mánuðum fyrir inngöngu í rannsóknina og höfðu reykt í að minnsta kosti fjórar vikur.

Sjúklingarnir sem fengu CHAMPIX voru með herra hlutfall CO-staðfestingar á reykleysi frá viku 9 til og með viku 12 og frá viku 9 til og með viku 52 samanborið við lyfleysu. Helstu niðurstöður eru teknar saman í eftirfarandi töflu:

#### Hlutfall samfellds reykleysis hjá sjúklingum sem fengu Champix, borið saman við lyfleysu

	CHAMPIX n=249	Lyfleysa n=245	Líkindahlutfall (95% CI), p-gildi
CA* vika 9-12	45,0%	11,8%	7,08 (4,34; 11,55), p<0,0001
CA* vika 9-52	20,1%	3,3%	9,00 (3,97; 20,41), p<0,0001

\*CA: Hlutfall samfellds reykleysis

#### Hætt að reykja með því að draga smám saman úr reykingum

CHAMPIX var metið í 52 vikna tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu með 1.510 einstaklingum sem ekki höfðu getu eða vilja til að hætta að reykja innan fjögurra vikna en sem voru reiðubúnir til að draga smám saman úr reykingum á 12 vikna tímabili áður en þeir hættu. Þátttakendum var slembiraðað til að fá annaðhvort CHAMPIX 1 mg tvisvar á dag (n=760) eða lyfleysu (n=750) í 24 vikur og var síðan fylgt eftir fram í 52. viku eftir að meðferð hófst. Þátttakendum voru gefin fyrirmæli um að fækka reykjum sígarettum um að minnsta kosti helming fyrir lok fjórðu viku meðferðarinnar og síðan aftur um helming fyrir lok áttundu viku meðferðar, með það markmið að ná fullkomnu reykleysi eftir 12 vikur. Í kjölfar fyrstu 12 viknanna, þar sem dregið var úr reykingum, var meðferð haldið áfram í aðrar 12 vikur. Hlutfall samfellds reykleysis (Continuous Abstinence Rate (CAR)) var marktækt herra hjá einstaklingum sem fengu CHAMPIX en þeim sem fengu lyfleysu; helstu niðurstöður er að finna í eftirfarandi töflu:

#### Hlutfall samfellds reykleysis hjá einstaklingum sem fengu Champix, borið saman við lyfleysu

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

\*CA: Hlutfall samfellds reykleysis

Öryggissnið CHAMPIX í þessari rannsókn var í samræmi við það sem sást í rannsóknum fyrir markaðssetningu lyfsins.

#### Einstaklingar með hjarta- og æðasjúkdóma

CHAMPIX var rannsakað í slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn með samanburði við lyfleysu hjá sjúklingum með stöðugan hjarta- eða æðasjúkdóm (annan en háþrýsting, eða auk háþrýstings) sem hafði verið greindur meira en 2 mánuðum áður. Þátttakendum var slembiraðað til að fá CHAMPIX 1 mg tvisvar á dag (n=353) eða lyfleysu (n=350) í 12 vikur og var síðan fylgt eftir í 40 vikur eftir að meðferð lauk. Hlutfall þeirra sem náðu 4-vikna samfelldu reyklausu tímabili í vareniclinhópnum var 47,3% og 14,3% í lyfleysuhópnum og 19,8% þeirra sem voru í vareniclinhópnum náðu því að vera samfelld reyklausir frá 9.-52. viku samanborið við 7,4% í lyfleysuhópnum.

Dauðsföll og alvarleg tilvik hjarta- og æðakvilla voru metin af blindaðri matsnefnd. Eftirtaldir kvillar komu fyrir með tíðni  $\geq 1\%$  í öðrum hvorum meðferðarhópnum meðan á meðferð stóð (eða á næstu 30 dögum eftir að henni lauk): hjartadrep sem ekki leiddi til dauða (1,1% hjá hópnum sem fékk CHAMPIX, borið saman við 0,3% hjá hópnum sem fékk lyfleysu) og sjúkrahúsinnlögn vegna hjartverks (angina pectoris) (0,6% borið saman við 1,1%). Meðan á eftirfylgni í 52 vikur eftir meðferð stóð voru eftirtaldir kvillar meðal þeirra atburða sem voru metnir; þörf fyrir kransæðaaðgerð (coronary revascularisation) (2,0% borið saman við 0,6%), sjúkrahúsinnlögn vegna hjartverks (1,7% borið saman við 1,1%) og nýgreining útlægs æðakvilla (peripheral vascular disease, PVD) eða innlögn vegna aðgerðar við útlægum æðakvilla (1,4% borið saman við 0,6%). Sumir þeirra sjúklinga sem þurftu á kransæðaaðgerð að halda gengust undir hana sem þátt í meðhöndlun hjartadreps sem ekki leiddi til dauða og sjúkrahúsinnlagnar vegna hjartverks. 0,3% sjúklinga í hópnum sem fékk CHAMPIX og 0,6% sjúklinga í hópnum sem fékk lyfleysu létust úr hjarta- eða æðakvillum á þeim 52 vikum sem rannsóknin stóð.

Til að meta öryggi CHAMPIX varðandi hjarta- og æðakvilla á kerfisbundinn hátt var gerð safngreining á niðurstöðum 15 klínískra rannsókna þar sem meðferð stóð í  $\geq 12$  vikur, en í þeim tóku þátt 7002 sjúklingar (4190 fengu CHAMPIX, 2812 fengu lyfleysu). Rannsóknin hjá sjúklingum með stöðugan hjarta- eða æðakvilla, sem lýst er hér að ofan, var tekin með í safngreiningunni.

Lykilgreining á öryggi varðandi hjarta- og æðakvilla tók til tilvika og tímasetningar samsetts lokaviðmiðs alvarlegra meintilvika á hjarta- og æðakerfi (Major Adverse Cardiovascular Events (MACE)), sem skilgreind voru sem dauðsfall af völdum hjarta- eða æðakvilla, hjartaáfall sem ekki leiddi til dauða og heilablóðfall sem ekki leiddi til dauða. Þau tilvik sem féllu undir skilgreiningu á lokaviðmiði voru metin á blindaðan hátt af óháðri matsnefnd. Alls komu fá tilvik MACE fyrir á meðan á meðferð stóð í þeim rannsóknum sem teknar voru með í safngreiningunni (CHAMPIX 7 [0,17%]; lyfleysa 2 [0,07%]). Að auki komu fá tilvik MACE fyrir í allt að 30 daga eftir að meðferð lauk (CHAMPIX 13 [0,31%]; lyfleysa 6 [0,21%]).

Safngreiningin sýndi að hjá sjúklingum sem fengu CHAMPIX var áhættuhlutfall fyrir MACE 2,83 (95% öryggismörk voru frá 0,76 til 10,55,  $p=0,12$ ) hjá sjúklingum á meðan á meðferð stóð og 1,95 (95% öryggismörk voru frá 0,79 til 4,82,  $p=0,15$ ) hjá sjúklingum í allt að 30 daga eftir að meðferð lauk. Þetta jafngildir áætlaðri fjölgun um 6,5 MACE-tilvik sem nemur 1.000 sjúklingaárum hjá sjúklingum á meðferð og 6,3 MACE-tilvik sem nemur 1.000 sjúklingaárum hjá sjúklingum sem hafa lokið meðferð. Áhættuhlutfallið fyrir MACE var hærra hjá sjúklingum með áhættuþætti tengda hjarta- og æðakerfi ásamt reykingum samanborið við sjúklinga sem voru ekki með áhættuþætti tengda hjarta- og æðakerfi aðra en reykingar. Í safngreiningunni var tíðni dauðsfalla af öllum orsökum (CHAMPIX 6 [0,14%]; lyfleysa 7 [0,25%]) sambærileg við tíðni dauðsfalla af völdum hjarta- eða æðakvilla (CHAMPIX 2 [0,05%]; placebo 2 [0,07%]) í hópnum sem fengu CHAMPIX borið saman við hópinn sem fékk lyfleysu.

#### *Matsrannsókn á öryggi varðandi hjarta- og æðakerfi hjá einstaklingum með og án sögu um geðraskanir*

Öryggi CHAMPIX varðandi hjarta- og æðakerfi var metið í rannsókn hjá einstaklingum með og án sögu um geðraskanir (yfirrannsókn; sjá kafla 5.1 – *Taugageðrænt öryggi*) og framhaldsrannsókn án meðferðar, matsrannsókn á öryggi varðandi hjarta- og æðakerfi, þar sem 4.595 tóku þátt af þeim 6.293 einstaklingum sem höfðu lokið yfirrannsókninni ( $N=8.058$ ) og þeim var fylgt eftir til viku 52. Af öllum einstaklingum sem fengu meðferð í yfirrannsókninni, voru 1.749 (21,7%) með meðalhættu á hjarta- og æðakvillum og 644 (8,0%) voru með mikla hættu á hjarta- og æðakvillum, eins og hún er skilgreind samkvæmt Framingham kvarðanum.

Aðalendapunkturinn var tími fram að alvarlegum meintilvikum í hjarta- og æðakerfi (major adverse cardiovascular events, MACE), sem skilgreind voru sem dauðsfall af völdum hjarta- eða æðakvilla, hjartaáfall sem leiddi ekki til dauða og heilaslag sem leiddi ekki til dauða meðan á meðferðinni stóð. Dauðsföll og hjarta- og æðakvillar voru metin á blindaðan hátt af óháðri matsnefnd.

Eftirfarandi tafla sýnir tíðni MACE og áhættuhlutföll samanborið við lyfleysu fyrir alla meðferðarhópana meðan á meðferð stóð og uppsafnaðar upplýsingar fyrir meðferð plús 30 daga og til rannsóknarloka.

	<b>CHAMPIX N=2016</b>	<b>Búprópión N=2006</b>	<b>NRT N=2022</b>	<b>Lyfleysa N=2014</b>
<b>Á meðferðartíma</b>				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
<i>Áhættuhlutfall (95% CI) á móti lyfleysu</i>	0,29 (0,05; 1,68)	0,50 (0,10; 2,50)	0,29 (0,05; 1,70)	
<b>Á meðferðartíma plús 30 dagar</b>				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
<i>Áhættuhlutfall (95% CI) á móti lyfleysu</i>	0,29 (0,05; 1,70)	0,51 (0,10; 2,51)	0,50 (0,10; 2,48)	
<b>Til rannsóknarloka</b>				
MACE, n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
<i>Áhættuhlutfall (95% CI) á móti lyfleysu</i>	0,39 (0,12; 1,27)	1,09 (0,42; 2,83)	0,75 (0,26; 2,13)	

Notkun CHAMPIX, búprópións og uppbótarmeðferðar með nikótíni (NRT) tengdist ekki aukinni hættu á meintilvikum á hjarta- og æðakerfi hjá reykingamönnum sem fengu meðferð í allt að 12 vikur og eftirfylgni í allt að eitt ár samanborið við lyfleysu, þótt ekki sé hægt að útiloka tengsl með öllu vegna tiltölulega lítills fjölda tilvika í heild.

#### *Einstaklingar með væga eða miðlungsmikla langvinna lungnateppu (COPD)*

Í slembiraðaðri, tvíblindri, klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu var sýnt fram á verkun og öryggi CHAMPIX (1 mg tvisvar sinnum á sólarhring) hjá einstaklingum með væga eða miðlungsmikla langvinna lungnateppu sem voru að hætta að reykja. Í þessari rannsókn, sem stóð yfir í 52 vikur, fengu sjúklingar meðferð í 12 vikur og eftirfylgni stóð yfir í 40 vikur án meðferðar. Fyrsti endapunktur rannsóknarinnar var 4ra-vikna samfelld reyklaust tímabil (4W-CQR) frá viku 9 til viku 12 staðfest með mælingu á kolmónoxíði (CO), annar lykilendapunktur var hlutfall samfellds reykleysis (continuous abstinence (CA)) frá viku 9 til viku 52. Öryggi vareniclins var sambærilegt við það sem fram hefur komið í öðrum rannsóknum sem gerðar hafa verið hjá almenningi, þar með talið öryggi með tilliti til lungnastarfsemi.

Niðurstöðurnar fyrir 4W-CQR (vika 9-12) og CA hlutfall (vika 9-52) má sjá í eftirfarandi töflu:

	<b>4W CQR</b>	<b>CA vika 9-52</b>
CHAMPIX, (n = 248)	42.3%	18.5%
Lyfleysa, (n = 251)	8.8%	5.6%
Líkindahlutfall (CHAMPIX á móti lyfleysu)	8.40 p<0.0001	4.04 p<0.0001

#### *Rannsókn á einstaklingum með sögu um alvarlegt þunglyndi*

Virgni vareniclins var staðfest í slembiraðaðri rannsókn með samanburði við lyfleysu sem gerð var á 525 einstaklingum sem voru með sögu um alvarlegt þunglyndi á síðastliðnum tveimur árum eða voru í stöðugri meðferð. Tíðni þess að hætta að reykja (cessation rate) var svipuð hjá þessu þýði og almennt í samfélaginu. Samfelld reykleysistíðni á vikum 9-12 var 35,9% hjá hópnum sem fékk vareniclin en 15,6% hjá hópnum sem fékk lyfleysu (líkindahlutfall 3,35 (95% CI 2,16-5,21)) og á vikum 9-52 var tíðnin 20,3% hjá hópnum sem fékk vareniclin en 10,4% hjá hópnum sem fékk lyfleysu (líkindahlutfall

2,36 (95% CI 1,40-3,98)). Algengustu aukaverkanir ( $\geq 10\%$ ) hjá einstaklingum sem fengu vareniclin voru ógleði (27,0% á móti 10,4% hjá lyfleysuhópi), höfuðverkur (16,8% á móti 11,2%), óeðlilegir draumar (11,3% á móti 8,2%), svefnleysi (10,9% á móti 4,8%) og skapstyggð (10,9% á móti 8,2%). Sálfræðilegir mælikvarðar sýndu engan mun á milli hópanna sem fengu vareniclin og lyfleysu og enga almenna versnun þunglyndis eða önnur geðræn einkenni meðan á meðferðinni stóð í hvorum meðferðarhópnum.

*Rannsókn á sjúklingum með stöðugan geðklofa eða geðhvarfaklofa (schizoaffective disorder)*  
Öryggi og þol vareniclin var metið í tvíblindri rannsókn á 128 reykingamönnum með stöðugan geðklofa eða geðhvarfaklofa sem tóku geðrofslyf og var þeim slembiraðað í hlutföllunum 2:1 á annars vegar vareniclin (1 mg tvisvar á sólarhring) og hins vegar lyfleysu í 12 vikur með 12 vikna eftirfylgnitímabili án lyfja.

Algengustu aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu vareniclin voru ógleði (23,8% borið saman við 14,0% hjá hópnum sem fékk lyfleysu), höfuðverkur (10,7% borið saman við 18,6% hjá hópnum sem fékk lyfleysu) og uppköst (10,7% borið saman við 9,3% hjá hópnum sem fékk lyfleysu). Meðal taugageðrænna aukaverkana (neuropsychiatric adverse events) sem tilkynnt var um var svefnleysi eina aukaverkunin sem tilkynnt var um með tíðni  $\geq 5\%$  í báðum meðferðarhópum og var tíðnin hærri hjá hópnum sem fékk vareniclin en hjá hópnum sem fékk lyfleysu (9,5% borið saman við 4,7%).

Í heild versnaði geðklofi í hvorugum meðferðarhópnum, samkvæmt sálfræðilegum mælikvörðum, og engar breytingar urðu á utanstrýtueinkennum (extra-pyramidal signs). Hærra hlutfall sjúklinga í hópnum sem fékk vareniclin en í hópnum sem fékk lyfleysu tilkynnti um sjálfsvígshugmyndir eða sjálfsvígshæðun fyrir upphaf þátttöku sinnar í rannsókninni (sjúkrasaga (lifetime history)) og eftir að virkri meðferð lauk (daga 33 til 85 eftir síðasta meðferðarskammt). Tíðni sjálfsvígstengdra atvika meðan á virkri meðferð stóð var svipuð í hópnum sem fékk vareniclin og hópnum sem fékk lyfleysu (11 borið saman við 9,3 %). Í hópnum sem fékk vareniclin var hlutfall sjúklinga með sjálfsvígstengd atvik óbreytt milli tímabilsins meðan á virkri meðferð stóð og tímabilsins eftir að meðferð lauk, en í hópnum sem fékk lyfleysu var þetta hlutfall lægra á tímabilinu eftir að meðferð lauk. Þó engin sjálfsvíg væru fullframin reyndi einn sjúklingur sem fékk vareniclin sjálfsvíg, en hann hafði sögu um nokkrar svipaðar tilraunir. Þau takmörkuðu gögn sem liggja fyrir úr þessari einu rannsókn á því að hætta að reykja eru ekki nægileg til að draga af þeim endanlegar ályktanir um öryggi vareniclin hjá sjúklingum með geðklofa eða geðhvarfaklofa.

*Rannsókn á taugageðrænu öryggi hjá þátttakendum með og án sögu um geðraskanir*  
Vareniclin var metið í slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með virkum samanburði og lyfleysu þar sem þátttakendur höfðu annars vegar sögu um geðraskanir (hópur með sögu um geðraskanir, N=4074) og hins vegar ekki sögu um geðraskanir (hópur án sögu um geðraskanir, N=3984). Þátttakendum á aldrinum 18-75 ára, sem reyktu 10 eða fleiri sigarettur á dag, var slembiraðað 1:1:1:1 til að fá vareniclin 1 mg tvisvar á dag, búprópíón SR 150 mg tvisvar á dag, uppbótarmeðferð með nikótínplástri (NRT) 21 mg/dag í lækkandi skömmtum eða lyfleysu á 12 vikna meðferðartímabili; síðan var þeim fylgt eftir í 12 vikur í viðbót eftir að meðferð lauk.

Aðalöryggisendapunktur var samsettur úr eftirtöldum taugageðrænum (neuropsychiatric, NPS) aukaverkunum: Alvarleg tilfelli kvíða, þunglyndis, óeðlilegrar líðanar eða fjandsamlegrar hegðunar, og/eða meðalalvarleg eða alvarleg tilfelli æsings, árásgirni, ranghugmynda, ofskynjana, manndrápshugsana, oflætis, ofsahræðslu, vænisykis, geðrofs, sjálfsvígshugsana, sjálfsvígshæðunar eða sjálfsvígs.

Eftirfarandi tafla sýnir hlutfall samsetta aðalendapunktsins NPS aukaverkanir flokkað eftir meðferðarhópum og áhættumun (95% öryggisbil) í samanburði við lyfleysu hjá **hópnum án sögu um geðraskanir**.

Einnig sýnir taflan hlutmengi aukaverkana sem teljast alvarlegar í samsetta aðalendapunktinum NPS aukaverkanir:

	<b>Hópur án sögu um geðraskanir</b> <b>N=3984</b>			
	<b>Vareniclin</b>	<b>Búprópíón</b>	<b>NRT</b>	<b>Lyfleysa</b>
<b>Fjöldi meðhöndlaðra sjúklinga</b>	990	989	1006	999
<b>Samsettur aðalendapunktur NPS aukaverkana, n (%)</b>	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
<b>Áhættumunur (95% öryggisbil) samanborið við lyfleysu</b>	-1,28 (-2,40; -0,15)	-0,08 (-1,37; 1,21)	-0,21 (-1,54; 1,12)	
<b>Samsettur aðalendapunktur alvarlegra NPS aukaverkana, n(%)</b>	1 (0,1)	4 (0,4)	3 (0,3)	5 (0,5)

NPS= taugageðrænna (neuropsychiatric); NRT=uppbótarmeðferð með nikótínplástri

Tíðni aukaverkana í samsetta endapunktinum var lág í öllum meðferðarhópnum og svipuð eða lægri hjá þeim sem fengu einhverja af virku meðferðunum en hjá þeim sem fengu lyfleysu. Notkun vareniclin, búprópíóns og NRT hjá hópnum án sögu um geðraskanir hafði ekki í för með sér marktækt aukna tíðni NPS aukaverkana í samsetta aðalendapunktinum, í samanburði við lyfleysu (95% öryggisbil var núll eða lægra).

Hlutfall þátttakenda í vareniclin- og lyfleysuhópnum með sjálfsvígshugsanir og/eða -hegðun samkvæmt C-SSRS (Columbia-Suicide Severity Rating Scale) var svipað meðan á meðferð stóð, og við eftirfylgni þar sem engin meðferð var notuð, eins og sést í eftirfarandi töflu:

	<b>Hópur án sögu um geðraskanir</b> <b>N=3984</b>			
	<b>Vareniclin</b> <b>N=990</b> <b>n (%)</b>	<b>Búprópíón</b> <b>N=989</b> <b>n (%)</b>	<b>NRT</b> <b>N=1006</b> <b>n (%)</b>	<b>Lyfleysa</b> <b>N=999</b> <b>n (%)</b>
<b>Á meðferðartíma</b>				
Metinn fjöldi	988	983	996	995
Sjálfsvígshegðun og/eða -hugsanir	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Sjálfsvígshegðun	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Sjálfsvígshugsanir	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
<b>Við eftirfylgni</b>				
Metinn fjöldi	807	816	800	805
Sjálfsvígshegðun og/eða -hugsanir	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Sjálfsvígshegðun	0	1 (0,1)	0	0
Sjálfsvígshugsanir	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

NRT=uppbótarmeðferð með nikótínplástri

Eitt sjálfsvíg átti sér stað í meðferðinni hjá þátttakanda í hópnum án sögu um geðraskanir sem hafði fengið lyfleysu.

Eftirfarandi tafla sýnir hlutfall samsetta aðalendapunktsins NPS aukaverkanir flokkað eftir meðferðarhópnum og áhættumun (95% öryggisbil) í samanburði við lyfleysu hjá **hópnum með sögu um geðraskanir**. Einstakir þættir aðalendapunktsins eru einnig sýndir.

Einnig sýnir taflan hlutmengi aukaverkana sem teljast alvarlegar í samsetta aðalendapunktinum NPS aukaverkanir:

	Hópur með sögu um geðraskanir N=4074			
	Vareniclin	Búprópíón	NRT	Lyfleysa
<b>Fjöldi meðhöndlaðra sjúklinga</b>	1026	1017	1016	1015
<b>Samsettur aðalendapunktur NPS aukaverkana, n (%)</b>	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
<b>Áhættumunur (95% öryggisbil) samanborið við lyfleysu</b>	1,59 (-0,42; 3,59)	1,78 (-0,24; 3,81)	0,37 (-1,53; 2,26)	
<b>Þættir samsetts NPS aukaverkana aðalendapunkts, n (%):</b>				
Kvíði <sup>a</sup>	5 (0,5)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Þunglyndi <sup>a</sup>	6 (0,6)	4 (0,4)	7 (0,7)	6 (0,6)
Óeðlileg líðan <sup>a</sup>	0	1 (0,1)	0	0
Fjandsamleg hegðun <sup>a</sup>	0	0	0	0
Æsingur <sup>b</sup>	25 (2,4)	29 (2,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
Árásargirni <sup>b</sup>	14 (1,4)	9 (0,9)	7 (0,7)	8 (0,8)
Ranghugmyndir <sup>b</sup>	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Ofskynjanir <sup>b</sup>	5 (0,5)	4 (0,4)	2 (0,2)	2 (0,2)
Manndrápshugsanir <sup>b</sup>	0	0	0	0
Oflæti <sup>b</sup>	7 (0,7)	9 (0,9)	3 (0,3)	6 (0,6)
Ofsahræðsla <sup>b</sup>	7 (0,7)	16 (1,6)	13 (1,3)	7 (0,7)
Vænisýki <sup>b</sup>	1 (0,1)	0	0	2 (0,2)
Geðrof <sup>b</sup>	4 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,3)	1 (0,1)
Sjálfsvígshegðun <sup>b</sup>	1 (0,1)	1 (0,1)	0	1 (0,1)
Sjálfsvígshugsanir <sup>b</sup>	5 (0,5)	2 (0,2)	3 (0,3)	2 (0,2)
Sjálfsvíg <sup>b</sup>	0	0	0	0
<b>Samsettur aðalendapunktur alvarlegra NPS aukaverkana, n (%)</b>	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

NPS= taugageðrænna (neuropsychiatric); <sup>a</sup>stig = mjög alvarlegar aukaverkanir; <sup>b</sup>stig = meðalalvarlegar og alvarlegar aukaverkanir; NRT= uppbótarmeðferð með nikótínplástri

Í hverjum meðferðarhópi voru fleiri aukaverkanir tilkynntar hjá þeim sjúklingum sem voru í hópi með sögu um geðraskanir samanborið við hópinn án sögu um geðraskanir og var tíðni aukaverkana í samsettum endapunkti hærrí hjá þeim sem fengu einhverja virka meðferð samanborið við lyfleysu. Notkun vareniclins, búprópíóns og NRT hjá hópnum með sögu um geðraskanir tengdist samt ekki marktækt aukinni hættu á NPS aukaverkunum í samsettum aðalendapunkti samanborið við lyfleysu (95% öryggisbil innihélt núll).

Í hópnum með sögu um geðraskanir var svipað hlutfall þátttakenda í vareniclin- og lyfleysuhópnum með sjálfsvígshugsanir og/eða -hegðun samkvæmt C-SSRS (Columbia-Suicide Severity Rating Scale) meðan á meðferð stóð, og við eftirfylgni þar sem engin meðferð var notuð, eins og sést í eftirfarandi töflu:



	<b>Hópur með sögu um geðraskanir</b> N=4074			
	<b>Vareniclin</b>  N=1026 n (%)	<b>Búprópíón</b>  N=1017 n (%)	<b>NRT</b>  N=1016 n (%)	<b>Lyfleysa</b>  N=1015 n (%)
<b>Á meðferðartíma</b>				
Metinn fjöldi	1017	1012	1006	1006
Sjálfsvígshegðun og/eða -hugsanir	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Sjálfsvígshegðun	0	1 (0,1)	0	2 (0,2)
Sjálfsvígshegðunir	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
<b>Við eftirfylgni</b>				
Metinn fjöldi	833	836	824	791
Sjálfsvígshegðun og/eða -hugsanir	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)
Sjálfsvígshegðun	1 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Sjálfsvígshegðunir	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)

NRT=uppbótarmeðferð með nikótínplástri

Ekki var tilkynnt um sjálfsvíg hjá hópunum með sögu um geðraskanir.

Algengustu aukaverkanir sem greint var frá hjá þátttakendum sem fengu vareniclin í þessari rannsókn voru svipaðar og þær sem sáust í rannsóknum fyrir markaðssetningu lyfsins.

Í báðum hópunum var marktækt meira reykleysi hjá þátttakendum sem fengu vareniclin (staðfest með CO) í vikum 9 til 12 og í vikum 9 til 24 í samanburði við þátttakendur sem fengu búprópíón, nikótínplástur og lyfleysu (sjá töflu að neðan).

Helstu niðurstöður um verkun eru teknar saman í eftirfarandi töflu:

	<b>Hópur án sögu um geðraskanir</b>	<b>Hópur með sögu um geðraskanir</b>
<b>Samfellt reykleysi (Continuous abstinence, CA) 9-12 n/N (%)</b>		
Vareniclin	382/1005 (38,0%)	301/1032 (29,2%)
Búprópíón	261/1001 (26,1%)	199/1033 (19,3%)
NRT	267/1013 (26,4%)	209/1025 (20,4%)
Lyfleysa	138/1009 (13,7%)	117/1026 (11,4%)
<b>Samanburður meðferða: Líkindahlutfall (95% öryggisbil), p-gildi</b>		
Vareniclin samanborið við lyfleysu	4,00 (3,20; 5,00), P<0,0001	3,24 (2,56; 4,11), P<0,0001
Búprópíón samanborið við lyfleysu	2,26 (1,80; 2,85), P<0,0001	1,87 (1,46; 2,39), P<0,0001
NRT samanborið við lyfleysu	2,30 (1,83; 2,90), P<0,0001	2,00 (1,56; 2,55), P<0,0001
Vareniclin samanborið við búprópíón	1,77 (1,46; 2,14), P<0,0001	1,74 (1,41; 2,14), P<0,0001
Vareniclin samanborið við NRT	1,74 (1,43; 2,10), P<0,0001	1,62 (1,32; 1,99), P<0,0001

	Hópur án sögu um geðraskanir	Hópur með sögu um geðraskanir
<b>Samfellt reykleysi (Continuous abstinence, CA)</b>		
<b>9-24 n/N (%)</b>		
Vareniclin	256/1005 (25,5%)	189/1032 (18,3%)
Búprópíón	188/1001 (18,8%)	142/1033 (13,7%)
NRT	187/1013 (18,5%)	133/1025 (13,0%)
Lyfleysa	106/1009 (10,5%)	85/1026 (8,3%)
<b>Samanburður meðferða: Líkindahlutfall (95% öryggisbil), p-gildi</b>		
Vareniclin samanborið við lyfleysu	2,99 (2,33; 3,83), P<0,0001	2,50 (1,90; 3,29), P<0,0001
Búprópíón samanborið við lyfleysu	2,00 (1,54; 2,59), P<0,0001	1,77 (1,33; 2,36), P<0,0001
NRT samanborið við lyfleysu	1,96 (1,51; 2,54), P<0,0001	1,65 (1,24; 2,20), P=0,0007
Vareniclin samanborið við búprópíón	1,49 (1,20; 1,85), P=0,0003	1,41 (1,11; 1,79), P=0,0047
Vareniclin samanborið við NRT	1,52 (1,23; 1,89), P=0,0001	1,51 (1,19; 1,93), P=0,0008

NRT = uppbótarmeðferð með nikótínplástri

#### *Taugageðrænt öryggi: Safngreining og áhorfsrannsóknir*

Greiningar á gögnum úr klínískum rannsóknum gáfu engar vísbendingar um aukna hættu á alvarlegum taugageðrænum aukaverkunum við notkun vareniclin samanborið við lyfleysu. Sjálfstæðar áhorfsrannsóknir hafa heldur ekki sýnt fram á aukna hættu á alvarlegum taugageðrænum aukaverkunum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með vareniclini samanborið við sjúklinga sem fengu uppbótarmeðferð með nikótíni (NRT) eða búprópíóni.

#### *Meðferðarrof*

Hlutfall meðferðarrofs vegna aukaverkana var 11,4% fyrir vareniclin samanborið við 9,7% fyrir lyfleysu. Í þessum hópi var meðferðarrofshlutfallið fyrir algengustu aukaverkanirnar hjá sjúklingum sem fengu vareniclin meðferð eftirfarandi: ógleði (2,7% á móti 0,6% hjá lyfleysuhóp), höfuðverkur (0,6% á móti 1,0% hjá lyfleysuhóp), svefnleysi (1,3% á móti 1,2% hjá lyfleysuhóp) og óeðlilegir draumar (0,2% á móti 0,2% hjá lyfleysuhóp).

Greiningar á klínískum rannsóknum:

Safngreining á niðurstöðum 5 slembiraðaðra, tvíblindra, samanburðarrannsókna með lyfleysu var gerð til að meta sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígshögðun samkvæmt Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) hjá 1.907 sjúklingum (1.130 fengu vareniclin, 777 fengu lyfleysu). Safngreiningin fól í sér eina rannsókn (N=127) á sjúklingum með sögu um geðklofa eða geðhvarfaklofa og aðra rannsókn (N=525) hjá sjúklingum með sögu um þunglyndi. Niðurstöðurnar sýndu ekki fram á neina aukningu á tíðni sjálfsvígshugsana og/eða sjálfsvígshögðunar hjá sjúklingum sem fengu vareniclin samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu, eins og sýnt er í töflunni hér fyrir neðan. Af þeim 55 sjúklingum sem greindu frá sjálfsvígshugsunum eða sjálfsvígshögðun komu 48 (24 sem fengu vareniclin, 24 sem fengu lyfleysu) úr rannsóknunum tveimur sem tóku til sjúklinga með sögu um geðklofa/geðhvarfaklofa eða þunglyndi. Fáir sjúklingar greindu frá slíkum aukaverkunum í hinum þremur rannsóknunum (4 sem fengu vareniclin, 3 sem fengu lyfleysu).

**Fjöldi sjúklinga og áhættuhlutfall sjálfsvígshugsana og/eða sjálfsvígshæðunar samkvæmt C-SSRS úr safngreiningu á niðurstöðum 5 klínískra samanburðarrannsókna með vareniclini samanborið við lyfleysu:**

	<b>Vareniclin</b> (N=1130)	<b>Lyfleysa</b> (N=777)
Sjúklingar með sjálfsvígshugsanir og/eða sjálfsvígshæðun* [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Sjúklingaár útsetningar	325	217
Áhættuhlutfall # (RR; 95% CI)	0,79 (0,46; 1,36)	

\* Af þessum sjúklingum greindi einn sjúklingur í hvorum meðferðararmi frá sjálfsvígshæðun

\*\* Sjúklingar með aukaverkun allt að 30 dögum eftir meðferð; % eru ekki vegin eftir rannsókn

# RR nýgengishlutfalla á hver 100 sjúklingaár

Safngreining á niðurstöðum 18 tvíblindra, slembaðra, klínískra samanburðarrannsókna með lyfleysu var gerð til að meta taugasálfræðilegt öryggi vareniclins. Rannsóknirnar tóku til þeirra 5 rannsókna sem lýst er hér fyrir ofan þar sem C-SSRS var notað og tóku til samtals 8.521 sjúklings (5.072 fengu vareniclin, 3.449 fengu lyfleysu), þar sem sumir þeirra voru með geðraskanir. Niðurstöðurnar sýndu svipaða tíðni samanlagðra taugageðrænna aukaverkana, annarra en svefntruflana, hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með vareniclini samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu, með áhættuhlutfallið (RR) 1,01 (95% CI: 0,89 1,15). Samanlagðar niðurstöður úr þessum 18 rannsóknum sýndu fram á svipaða tíðni í einstökum flokkum geðrænna aukaverkana hjá sjúklingum sem fengu vareniclin samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu. Taflan hér að neðan lýsir algengustu ( $\geq 1\%$ ) flokkum aukaverkana sem greint var frá sem tengjast geðrænu öryggi, annarra en svefnraskana og -truflana.

**Geðrænar aukaverkanir sem komu fram hjá  $\geq 1\%$  sjúklinga í samanlögðum niðurstöðum úr 18 klínískum rannsóknum:**

	<b>Vareniclin</b> (N=5072)	<b>Lyfleysa</b> (N=3449)
Kviðaraskanir og -einkenni	253 (5,0)	206 (6,0)
Þunglyndisraskanir og -truflanir	179 (3,5)	108 (3,1)
Lyndisraskanir og -truflanir NEC*	116 (2,3)	53 (1,5)

\* NEC = Ekki flokkað annars staðar

Fjöldi (hlutfall) svarar til fjölda sjúklinga sem greindu frá aukaverkunum

**Áhorfsrannsóknir**

Í fjórum áhorfsrannsóknum, sem hver tók til 10.000 til 30.000 notenda vareniclins í leiðréttu greiningunum, var borin saman hættan á alvarlegum taugageðrænum aukaverkunum, þ.m.t. taugageðrænum sjúkrahúsinnlögnum og banvænum og ekki banvænum sjálfsskaða, hjá sjúklingum sem fengu vareniclin í samanburði við sjúklinga sem fengu uppbótarmeðferð með nikótíni (NRT) eða búprópíoni. Allar rannsóknir voru afturskyggjar ferilrannsóknir og voru gerðar hjá sjúklingum með og án sögu um geðræn vandamál. Í öllum rannsóknum voru notaðar tölfræðilegar aðferðir til að hafa stjórn á truflandi þáttum, þ.m.t. kjörávísun vareniclins til heilbrigðari sjúklinga, þótt hugsanlegt sé að eftirstöðvar truflandi þátta séu til staðar.

Tvær af rannsóknunum sýndu ekki fram á neinn mun á hættu á innlögnum á sjúkrahús vegna taugageðrænna vandamála milli notenda vareniclins og notenda nikótínplásturs (áhættuhlutfall [HR] 1,14; 95% öryggisbil [CI]: 0,56-2,34 í fyrri rannsókninni og 0,76; 95% CI: 0,40-1,46 í seinni rannsókninni). Hæfnin til að greina mismun í þessum tveimur rannsóknum var takmörkuð. Þriðja rannsóknin sýndi ekki fram á neinn mun á hættu á geðrænum aukaverkunum sem greindust við heimsókn á neyðarmóttöku eða við innlögn á legudeild milli notenda vareniclins og notenda búprópíóns (HR 0,85; 95% CI: 0,55-1,30). Samkvæmt upplýsingum eftir markaðssetningu lyfsins getur búprópíón tengst taugageðrænum aukaverkunum.

Fjórða rannsóknin sýndi ekki fram á neinar vísbendingar um banvænan og ekki banvænan sjálfsskaða (áhættuhlutfall 0,88, 95% CI: 0,52-1,49) hjá sjúklingum sem fengu vareniclin samanborið við sjúklinga sem fengu uppbótarmeðferð með nikótíni. Tilvik greindra sjálfsvíga voru sjaldgæf á fyrstu

þremur mánuðunum eftir að sjúklingar hófu lyfjameðferð (tvö tilvik af 31.260 notendum varenicilins og sex tilvik af 81.545 notendum uppbótarmeðferðar með nikótíni).

## Ferilrannsókn á meðgöngu

Þýðis ferilrannsókn bar saman ungbörn sem voru útsett fyrir CHAMPIX *in utero* (N=335) við ungbörn mæðra sem reyktu á meðgöngu (N=78.412) og ungbörn mæðra sem reyktu ekki (N=806.438). Í þessari rannsókn voru ungbörn sem voru útsett fyrir CHAMPIX *in utero* samanborið við ungbörn mæðra sem reyktu á meðgöngu með lægri tíðni meðfæddra vanskapana (3,6% á móti 4,3%), andvana fæðinga (0,3% á móti 0,5%), fyrirburðarfæðinga (7,5% á móti 7,9%), ekki eins smá miðað við meðgöngualdur (12,5% á móti 17,1%) og fyrir málsbelgjarifnunar (3,6% á móti 5,4%).

## 5.2 Lyfjahvörf

### Frásog

Hámarks plasmabéttni varenicilins næst yfirleitt innan 3-4 klukkustunda eftir inntöku. Stöðug þéttni fékkst innan 4 daga eftir endurtekna skammta hjá heilbrigðum einstaklingum. Frásog er nánast algjört eftir inntöku og almennt aðgengi er hátt. Aðgengi við inntöku varenicilins er óháð máltíðum eða hvenær dags lyfið er tekið.

### Dreifing

Vareniclin dreifist um vefi, þar með talið til heilans. Sýnilegt dreifirúmmál var að meðaltali 415 lítrar (%CV=50) við jafnvægi (steady-state). Próteinbinding varenicilins í plasma er lág ( $\leq 20\%$ ) og óháð bæði aldri og nýrnastarfsemi. Í nagdýrum kemst vareniclin yfir fylgju og skilst út í brjóstamjólki.

### Umbrot

Vareniclin er lítið umbrotið og um 92% skilst út óbreytt með þvagi og minna en 10% er skilið út sem umbrotsefni. Á meðal umbrotsefna í þvagi eru vareniclin N-carbamoylglucuronid og hydroxyvareniclin. Vareniclin er 91% af lyfjatengdum efnum í blóðrás. Á meðal umbrotsefna sem finnast í litlu magni í blóðrás eru vareniclin N-carbamoylglucuronid og N-glucosylvareniclin.

*In vitro* rannsóknir sýna að vareniclin hindrar ekki cýtókróm P450 ensímin ( $IC_{50} > 6.400$  ng/ml). P450 ensímkerfin sem prófuð voru fyrir hindrun voru: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4/5. Vareniclin hvatti ekki virkni cýtókróms P450 ensímanna 1A2 og 3A4 þegar það var prófað á lifrarfrumum úr mönnum *in vitro*. Því er vareniclin ólíklegt til að hafa áhrif á lyfjahvörf efna sem eru aðallega umbrotin fyrir tilstilli cýtókróm P450 ensímkerfa.

### Brotthvarf

Helmingunartími brotthvarfs varenicilins er u.þ.b. 24 klukkustundir. Brotthvarf varenicilins um nýru er aðallega með gauklasíun auk virkrar pípluseytingar gegnum lífrænar katjón ferjur (organic cationic transporter (OCT2)). (Sjá kafla 4.5).

### Línulegt/ólínulegt samband

Vareniclin sýnir línuleg lyfjahvörf eftir stakan (0,1 til 3 mg) skammt og endurtekna (1 til 3 mg/sólarhring) skammta.

### Lyfjahvörf í sérstökum sjúklingahópum

Sýnt hefur verið fram á í sérstökum lyfjavarfarannsóknnum og í lyfjavarfagreiningum á þýði að aldur, kynþáttur, kyn, reykingarástand eða notkun annarra lyfja samhliða hafa engin klínísk áhrif á lyfjahvörf varenicilins.

### *Skert lifrastarfsemi*

Þar sem vareniclin er ekki umbrotið í lifur, ættu lyfjahlvörf sjúklinga með skerta lifrastarfsemi að vera óbreytt (sjá kafla 4.2).

### *Skert nýrnastarfsemi*

Lyfjahlvörf vareniclins voru óbreytt hjá sjúklingum með væga nýrnabilun (áætluð kreatínín úthreinsun > 50 ml/mín. og ≤ 80 ml/mín.). Hjá sjúklingum með meðalsvæna nýrnabilun (áætluð kreatínín úthreinsun ≥ 30 ml/mín. og ≤ 50 ml/mín.) var útsetning vareniclins 1,5 sinnum meiri samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi (áætluð kreatínín úthreinsun > 80 ml/mín.). Hjá sjúklingum með alvarlega nýrnabilun (áætluð kreatínín úthreinsun < 30 ml/mín.), var útsetning vareniclins 2,1 sinnum meiri. Hjá sjúklingum með nýrnabilun á lokastigi var vareniclin fjarlæggt á virkan hátt með blóðskilun (sjá kafla 4.2).

### *Aldraðir*

Lyfjahlvörf vareniclins hjá öldruðum einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (á aldrinum 65-75 ára) er svipuð og hjá ungum einstaklingum (sjá kafla 4.2). Aldraðir einstaklingar með skerta nýrnastarfsemi, vinsamlega sjá kafla 4.2.

### *Börn*

Lyfjahlvörf vareniclins eftir staka og endurtekna skammta hafa verið rannsökuð hjá börnum og unglingum á aldrinum frá og með 12 ára og til og með 17 ára og voru þau u.þ.b. í hlutfalli við skammtastærð á því skammtabili sem rannsakað var, 0,5 mg til 2 mg á sólarhring. Altæk útsetning við stöðugt ástand hjá unglingum sem vógu >55 kg, metin með AUC (0-24), var sambærileg við það sem sást við sömu skammta hjá fullorðnum. Við gjöf 0,5 mg tvisvar á sólarhring var dagleg útsetning vareniclins við stöðugt ástand að meðaltali hærri (sem nam u.þ.b. 40%) hjá unglingum sem vógu ≤55 kg en hjá fullorðnum. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun lyfsins hjá börnum undir 18 ára aldri og ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta (sjá kafla 4.2).

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Aðrar upplýsingar en klínískar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, byggt á hefðbundnum rannsóknum á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni, frjósemi og fósturvexti. Í tilraun þar sem karlkyns rottum var gefið vareniclin í 2 ár sást aukin skammtaháð tíðni brúnfituæxla (æxli í brúnni fitu). Hjá afkvæmum unगाfullra rotta, sem meðhöndlaðar voru með vareniclini, kom fram minnkuð frjósemi og aukning í viðbragðsheyrn (sjá kafla 4.6). Þessi áhrif komu einungis fram við útsetningu sem álitin er nægjanlega mikið umfram hámarks útsetningu hjá mönnum og hafa þar með lítið vægi við klíníska notkun. Aðrar upplýsingar en klínískar gefa til kynna að sjúklingar geta orðið háðir vareniclini en ekki jafn sterkt og nikótíni. Í klínískum rannsóknum á mönnum var lítil tilhneiging til að misnota vareniclin.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Töflukjarni

Sellulósi, örkristallaður  
Kalsíum vetnisfosfat vatnsfrítt  
Kroskarmellósa natríum  
Vatnsfrí kísilkvoða  
Magnesíumsterat

## Filmuhúð

Hýprómellósi  
Títantvíoxíð (E171)  
Makrógol 400  
Þríasetín

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

Glös: 2 ár.  
Þynnur: 3 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Þynnur: Geymið við lægri hita en 30°C.  
HDPE glas: Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

#### Pakkning fyrir viðhaldsmeðferð

PCTFE / PVC þynnur með álfilmu á bakhlið í pakkningu sem inniheldur 28 x 0,5 mg filmuhúðaðar töflur í tvöföldu hitainnsigliðu spjaldi.

PCTFE / PVC þynnur með álfilmu á bakhlið í pakkningu sem inniheldur 56 x 0,5 mg filmuhúðaðar töflur í tvöföldu hitainnsigliðu spjaldi.

PVC þynnur með álfilmu á bakhlið í pakkningu sem inniheldur 28 x 0,5 mg filmuhúðaðar töflur í tvöföldu hitainnsigliðu spjaldi.

PVC þynnur með álfilmu á bakhlið í pakkningu sem inniheldur 56 x 0,5 mg filmuhúðaðar töflur í tvöföldu hitainnsigliðu spjaldi.

Háþéttni-polýetýlen (HDPE) glas með polýprópýlen öryggisloki og ál filmu/polýetýlen innsigli sem inniheldur 56 x 0,5 mg filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Engin sérstök fyrirmæli.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Bretlandi

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 26. september 2006  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 29. júní 2016

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/> og á vef Lyfjastofnunar: <http://www.serlyfjaskra.is>

## 1. HEITI LYFS

CHAMPIX 1 mg filmuhúðaðar töflur.

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 1 mg vareniclin (sem tartrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla sem er 5 mm x 10 mm

Ljósbláar, hylkjalaga, tvíkúptar töflur merktar „Pfizer“ á annarri hliðinni og „CHX 1.0“ á hinni.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

CHAMPIX er notað hjá fullorðnum til að hætta reykingum.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

#### Skammtar

Ráðlagður skammtur er 1 mg vareniclin tvisvar á sólarhring eftir skammtaaðlögun í eina viku skv. eftirfarandi töflu:

Dagur 1-3:	0,5 mg einu sinni á sólarhring
Dagur 4-7:	0,5 mg tvisvar á sólarhring
Dagur 8- lok meðferðar:	1 mg tvisvar á sólarhring

Sjúklingur skal velja dag sem á að hætta að reykja. CHAMPIX meðferð skal venjulega hefjast 1-2 vikum fyrir þann dag (sjá kafla 5.1). Meðferð með CHAMPIX skal standa yfir í 12 vikur.

Fyrir þá sjúklinga sem eru algjörlega hættir að reykja eftir 12 vikna meðferð má hugleiða 12 vikna viðbótarmeðferð með 1 mg tvisvar á sólarhring til að auka líkur á áframhaldandi reykbindindi (sjá kafla 5.1).

Íhuga skal að leyfa sjúklingum sem ekki hafa getu eða vilja til að hætta snögglega að reykja að minnka reykingarnar smám saman með CHAMPIX. Sjúklingar ættu að draga úr reykingum á fyrstu 12 meðferðarvikunum og hætta þeim í lok þess tímabils. Sjúklingar skulu því næst halda áfram að taka CHAMPIX í aðrar 12 vikur, sem þýðir að meðferðin varir í alls 24 vikur (sjá kafla 5.1).

Sjúklingar, sem langar til að hætta að reykja en tókst ekki að hætta meðan á fyrri meðferð með CHAMPIX stóð, eða byrjuðu aftur eftir meðferðina, geta haft gagn af því að reyna aftur að hætta að reykja með CHAMPIX (sjá kafla 5.1).

Sjúklingar sem ekki þola aukaverkanir CHAMPIX geta fengið skammtinn minnkaðan niður í 0,5 mg tvisvar á dag, tímabundið eða allan tímann sem lyfjagjöf stendur yfir.



Hættan á að reykbindindi mistakist er mest fyrst eftir að meðferð er hætt. Hjá sjúklingum í mestri áhættu á að reykbindindið mistakist má hugleiða að minnka skammta smám saman í lok meðferðar (sjá kafla 4.4).

#### *Aldraðir*

Ekki þarf að breyta skömmtun hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.2). Þar sem aldraðir hafa oft skerta nýrnastarfsemi er ráðlagt að meta hana áður en meðferð hefst.

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki þarf að breyta skömmtum hjá sjúklingum með væga (áætluð kreatínín úthreinsun > 50 ml/mín. og ≤ 80 ml/mín) til meðal svæsna (áætluð kreatínín úthreinsun ≥ 30 ml/mín. og ≤ 50 ml/mín.) nýrnabilun.

Minnska má skammta í 1 mg einu sinni á sólarhring fyrir sjúklinga með meðal svæsna nýrnabilun finni þeir fyrir óþægilegum aukaverkunum.

Ráðlagður skammtur fyrir sjúklinga með alvarlega nýrnabilun (áætluð kreatínín úthreinsun < 30 ml/mín) er 1 mg CHAMPIX einu sinni á sólarhring. Í byrjun skal gefa 0,5 mg einu sinni á sólarhring fyrstu 3 dagana og auka síðan skammtinn í 1 mg einu sinni á sólarhring. Meðferð á sjúklingum með nýrnabilun á lokastigi er ekki ráðlögð þar sem klínísk reynsla af notkun CHAMPIX hjá þessum hóp er ekki nægjanleg (sjá kafla 5.2).

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Ekki þarf að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

#### *Börn*

Ekki hefur verið enn sýnt fram á öryggi og verkun CHAMPIX hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

#### Lyfjagjöf

CHAMPIX er til inntöku og töflunar á að gleypa heilar með vatni. CHAMPIX má taka með eða án matar.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Áhrif þess að hætta að reykja

Lífeðlisfræðilegar breytingar sem verða við það að hætta að reykja, með eða án CHAMPIX, geta haft áhrif á lyfhrif og lyfjahvörf sumra lyfja og gæti því þurft að breyta skömmtum (t.d. theophyllin, warfarin og insúlín). Plasmastyrkur CYP1A2 hvarfefna getur hækkað við það að hætta að reykja þar sem reykingar hvetja CYP1A2.

#### Einkenni af taugafræðilegum og geðrænum toga

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá breytingum á hegðun eða hugsun, kvíða, geðrofi, skapsveiflum, árásgirni, þunglyndi, sjálfsvígshugsunum, sjálfsvígshögðun og sjálfsvígstílaunum hjá sjúklingum sem reynt hafa að hætta reykingum með CHAMPIX.

Gerð var stór slembiröð, tvíblind samanburðarrannsókn með virkum samanburði og lyfleysu til að bera saman hættu á alvarlegum taugageðrænum aukaverkunum hjá sjúklingum með og án sögu um geðraskanir sem fengu meðferð til að hætta reykingum með vareniclini, búpróíóni,

uppbótarmeðferð með nikótínplástri (NRT) eða lyfleysu. Aðalöryggisendapunktur var samansafn taugageðrænna aukaverkana sem hafa verið tilkynntar eftir markaðssetningu lyfsins.

Notkun vareniclines hjá sjúklingum með eða án sögu um geðraskanir tengdist ekki aukinni hættu á alvarlegum taugageðrænum aukaverkunum í samsettum aðalendapunkti samanburði við lyfleysu (sjá kafla 5.1 **Lyfhrif - rannsókn á þátttakendum með og án sögu um geðraskanir**).

Geðdeyfð, sem í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur í för með sér sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígstilraunir, getur verið einkenni nikótínfráhvarfs.

Læknar eiga að vera meðvitaðir um hugsanlega hættu á alvarlegum taugageðrænum einkennum hjá sjúklingum sem eru að reyna að hætta að reykja með eða án lyfja. Ef alvarleg taugageðræn einkenni koma fram við meðferð með vareniclini eiga sjúklingar þegar í stað að hætta inntöku vareniclines og hafa samband við heilbrigðisstarfsmann til að endurmeta meðferðarmöguleikana.

### Saga um geðraskanir

Það að hætta að reykja, með eða án lyfjameðferðar, hefur verið tengt við versnun undirliggjandi geðrænna sjúkdóma (t.d. þunglyndis).

Til eru gögn úr CHAMPIX-rannsóknum á því að hætta að reykja um sjúklinga með sögu um geðraskanir (sjá kafla 5.1).

Í klínískri rannsókn á því að hætta að reykja var oftast tilkynnt um taugageðrænar aukaverkanir hjá sjúklingum með sögu um geðraskanir í samanburði við þá sem höfðu ekki sögu um geðraskanir, óháð meðferð (sjá kafla 5.1).

Gæta skal sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með sögu um geðræna sjúkdóma og ráðleggja skal sjúklingum með tilliti til þess.

### Krampar

Í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið tilkynnt um krampa hjá sjúklingum sem fengið hafa CHAMPIX, bæði sjúklingum sem hafa sögu um krampa og sjúklingum sem enga sögu hafa um krampa. Gæta á varúðar við notkun CHAMPIX hjá sjúklingum sem hafa sögu um krampa og aðra kvilla sem geta lækkað krampaþröskuld.

### Þegar meðferð er hætt

Við lok meðferðar gætti aukinnar skapstygðar, löngunar til að reykja, þunglyndis og/eða svefnleysis hjá allt að 3% sjúklinga þegar meðferð CHAMPIX var hætt. Sá sem ávísar lyfinu skal upplýsa sjúkling um þetta og ræða hugsanlega þörf á að minnka skammta smám saman í lok meðferðar.

### Hjarta- og æðakvillar

Beina skal þeim fyrirmælum til sjúklinga sem taka CHAMPIX að tilkynna sínum lækni ef þeir fá nýtilkomna hjarta-eða æðakvilla eða versnun á hjarta-og æðakvillum og leita sér tafarlaust læknishjálpar ef þeir fá einkenni hjartadreps og heilablóðfalls (sjá kafla 5.1).

### Ofnæmisviðbrögð

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá ofnæmisviðbrögðum þ.á m. ofsabjúg hjá sjúklingum sem fengið hafa meðferð með vareniclini. Meðal klínískra einkenna voru þroti í andliti, munnni (tungu, vörum og tannholdi), hálsi (koki og barkakýli) og á útlimum. Mjög sjaldan hefur verið greint frá lífshættulegum ofsabjúg sem þarfnaðist bráðrar lækni meðferðar vegna öndunarerfiðleika. Sjúklingar sem fá þessi einkenni skulu hætta meðferð með vareniclini og hafa samband við bráðamóttöku samstundis.

## Viðbrögð í húð

Eftir markaðssetningu hefur einnig verið greint frá mjög sjaldgæfum en alvarlegum húðviðbrögðum, þ.á m. Stevens-Johnson heilkenni og regnbogaroðasótt hjá sjúklingum sem hafa fengið vareniclin. Þar sem slík húðviðbrögð geta verið lífshættuleg skulu sjúklingar hætta meðferð um leið og fyrstu útbrot eða húðviðbrögð koma fram og hafa samband við bráðamóttöku samstundis.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Samkvæmt eiginleikum vareniclins og klínískri reynslu hefur CHAMPIX engar marktækar klínískar milliverkanir. Ekki er þörf á að breyta skömmtum CHAMPIX eða lyfja sem tekin eru samhliða og nefnd eru hér á eftir.

*In vitro* rannsóknir sýna að vareniclin er ólíklegt til að hafa áhrif á lyfjahlvörf efna sem hvarfast aðallega fyrir tilstuðlan cýtókróm P450 ensímanna.

Enn fremur eru virk efni sem hafa áhrif á cýtókróm P450 kerfið ólíkleg til að hafa áhrif á lyfjahlvörf vareniclins þar sem umbrot vareniclins er minna en 10% af úthreinsuninni (sjá kafla 5.2). Því er ekki nauðsynlegt að breyta CHAMPIX skömmtum.

*In vitro* rannsóknir sýna að vareniclin hindrar ekki nýrnaflutningsprótein í mönnum við ráðlagða skammta. Því er ólíklegt að virk efni sem skilin eru út með nýrnaseytingu (t.d. metformin-sjá fyrir neðan) verði fyrir áhrifum vareniclins.

#### Metformin

Vareniclin hafði ekki áhrif á lyfjahlvörf metformins. Metformin hafði engin áhrif á lyfjahlvörf vareniclins.

#### Cimetidine

Samtímis gjöf cimetidine með vareniclini jók almenna útsetningu vareniclins um 29% vegna skerðingar á útskilnaði vareniclins um nýru. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum fyrir sjúklinga miðað við rannsóknir á samtímis gjöf cimetidins hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi eða væga til meðalsvæsna nýrnabilun. Forðast skal samtímis gjöf cimetidins og vareniclins hjá sjúklingum með alvarlega nýrnabilun.

#### Digoxin

Vareniclin hafði ekki áhrif á lyfjahlvörf digoxins, við jafnvægi.

#### Warfarin

Vareniclin hafði ekki áhrif á lyfjahlvörf warfaríns. Vareniclin hafði ekki áhrif á próthrombintíma (INR). Lyfjahlvörf warfaríns geta breyst við það eitt að hætta að reykja (sjá kafla 4.4).

#### Alkóhól

Takmarkað magn klínískra upplýsinga liggur fyrir um hugsanlegar milliverkanir alkóhóls og vareniclins. Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá auknum vímuáhrifum af alkóhóli hjá sjúklingum sem fengið hafa meðferð með vareniclini. Orsakatengsl milli þessara atvika og notkun vareniclins hafa ekki verið staðfest.

## Notkun samhliða öðrum meðferðum við að hætta að reykja

### Búprópión

Vareniclin hafði ekki áhrif á lyfjahvörf búprópións, við jafnvægi.

### Uppbótarmeðferð með nikótíni (Nicotine replacement therapy (NRT))

Þegar vareniclin og uppbótarmeðferð með nikótíni um húð var beitt samtímis á reykingarmenn í 12 sólarhringa mældist, á lokadegi rannsóknarinnar, tölfræðilega marktæk lækkun í meðalslagbilsþrýstingi (meðaltal 2,6 mmHg). Í þessari rannsókn var ógleði, höfuðverkur, uppköst, svimi, meltingartruflanir og þreyta algengari við samtímis gjöf en þegar uppbótarmeðferð með nikótíni var beitt eingöngu.

Öryggi og árangur CHAMPIX samtímis öðrum reykingameðferðum hefur ekki verið rannsakað.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

### Meðganga

Allnokkrar upplýsingar liggja fyrir um notkun lyfsins á meðgöngu og þær benda til þess að vareniclin valdi hvorki vansköpun né eiturverkunum á fóstur/nýbura (sjá kafla 5.1).

Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Sem varúðarráðstöfun er æskilegt að forðast notkun vareniclin á meðgöngu (sjá kafla 5.1).

### Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort vareniclin skiljist út í brjóstamjólk. Dýrarannsóknir benda til þess að svo sé. Meta skal hvort vegi þyngra, ávinningurinn sem barnið hefur af brjóstgjöf eða ávinningur móðurinnar af CHAMPIX meðferð, áður en ákveðið er hvort halda skuli áfram brjóstgjöf eða hætta henni.

### Frjósemi

Engar klínískar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um áhrif vareniclin á frjósemi.

Forklínískar rannsóknir sýndu ekki fram á áhættu hjá mönnum, byggt á hefðbundnum rannsóknum á frjósemi karl- og kvenrottna (sjá kafla 5.3).

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

CHAMPIX hefur lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. CHAMPIX getur valdið svima og svefnhöfga og getur því haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sjúklingum er ráðlagt að aka ekki bíl, stjórna tækjum eða vinna áhættusama vinnu fyrr en þeir vita hvort lyfið hefur áhrif á getu þeirra til að framkvæma slíka hluti.

## **4.8 Aukaverkanir**

### Samantekt um öryggi

Ýmis einkenni geta komið fram þegar hætt er að reykja, með eða án meðferðar. Til dæmis hafa andleg vanlíðan og þunglyndi, svefnleysi, skapstygð, ergelsi eða reiði, kvíði, einbeitingarskortur, eirðarleysi, hægur hjartsláttur, aukin matarlyst eða þyngdaraukning komið fram hjá sjúklingum sem reyna að hætta að reykja. Ekki hefur verið reynt að hanna eða greina CHAMPIX rannsóknir þannig að hægt sé að aðgreina aukaverkanir tengdar rannsóknarlyfinu frá hugsanlegum fráhrarfseinkennum nikótíns. Aukaverkanir byggjast á mati á gögnum úr fasa 2-3 rannsóknum sem framkvæmdar voru fyrir markaðssetningu lyfsins og eru uppfærðar á grundvelli samanlagðra niðurstaðna úr 18 samanburðarrannsóknum með lyfleysu fyrir og eftir markaðssetningu. Í þeim fengu u.þ.b. 5.000 sjúklingar vareniclin meðferð.

Ógleði (28,6%) var algengasta aukaverkunin hjá sjúklingum sem fengu ráðlagðan skammt, 1 mg tvisvar á sólarhring í framhaldi af ráðlögðum aðlögunarskammti. Í flestum tilfellum kom ógleðin fram snemma á meðferðartímanum og var þá væg eða meðalsvæsin og olli því sjaldan að sjúklingar gæfust upp.

#### Listi yfir aukaverkanir í töflu

Í töflunni hér fyrir neðan eru allar aukaverkanir, sem komu fyrir oftast en hjá lyfleysuhópnum, flokkaðar eftir líffæraflokki og tíðni (mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ) og mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ )). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

<b>Flokkun eftir líffærum</b>	<b>Aukaverkanir</b>
<b>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</b>	
Mjög algengar	Nefkoksbólga
Algengar	Berkjubólga, skútabólga
Sjaldgæfar	Sveppasýking, veirusýking
<b>Blóð og eitlar</b>	
Mjög sjaldgæfar	Fækkun blóðflagna
<b>Efnaskipti og næring</b>	
Algengar	Þyngdaraukning, minnkuð matarlyst, aukin matarlyst
Sjaldgæfar	Blóðsykurshækkun
Mjög sjaldgæfar	Sykursýki, ofþorsti
<b>Geðræn vandamál</b>	
Mjög algengar	Óeðlilegir draumar, svefnleysi
Sjaldgæfar	Sjálfsvígshugsanir, árásgirni, hræðsluköst, óeðlilegar hugsanir, eirðarleysi, skapsveiflur, þunglyndi*, kvíði*, ofskynjanir*, aukin kynhvöt, minnkuð kynhvöt
Mjög sjaldgæfar	Geðrof, svefnganga, óeðlileg hegðun, vanlíðan, hæg hugsun (bradyphrenia)
<b>Taugakerfi</b>	
Mjög algengar	Höfuðverkur
Algengar	Svefnhöfgi, sundl, breyting á bragðskyni
Sjaldgæfar	Krampar, skjálfti, svefndrungi, minnkað snertiskyn
Mjög sjaldgæfar	Heilablóðfall (cerebrovascular accident), ofstæling, tormæli, óeðlileg samhæfing, dauft bragðskyn, breytingar á sólarhringssvefnmynstri
<b>Augu</b>	
Sjaldgæfar	Tárubólga, augnverkur
Mjög sjaldgæfar	Flyksur fyrir augum, mislit augnhvíta, ljósopsvíkkun, ljósfælni, nærsýni, aukin taramyndun
<b>Eyru og vöndarhús</b>	
Sjaldgæfar	Eyrnasuð
<b>Hjarta</b>	
Sjaldgæfar	Hjartadrep, hjartaöng, hraðtaktur, hjartsláttarónot, aukinn hjartsláttur
Mjög sjaldgæfar	Gáttatif, ST-lækkun á hjartalínuriti, minnkuð T-bylgja á hjartalínuriti
<b>Æðar</b>	
Sjaldgæfar	Hækkaður blóðþrýstingur, hitasteypa
<b>Öndundarfæri, brjósthol og miðmæti</b>	
Algengar	Mæði, hósti
Sjaldgæfar	Bólga í efri hluta öndunarvegjar, stífla í öndunarvegi, raddtruflun, ofnæmiskvef, erting í koki, stíflur í kinnholum, nefholsleki, nefrennsli
Mjög sjaldgæfar	Verkur í barkakýli, hrotur

<b>Flokkun eftir líffærum</b>	<b>Aukaverkanir</b>
<b>Meltingarfæri</b>	
Mjög algengar	Ógleði
Algengar	Maga- vélindis-bakflæðissjúkdómur, uppköst, hægðatregða, niðurgangur, þaninn kviður, kviðverkur, tannþína, meltingartruflanir, vindgangur, munnþurrkur
Sjaldgæfar	Blóðhægðir, magabólga, breyting í þörmum, ropi, munnangur, verkur í tannholdi
Mjög sjaldgæfar	Blóðuppköst, óeðlilegar hægðir, skán á tungu
<b>Húð og undirhúð</b>	
Algengar	Húðútbrot, kláði
Sjaldgæfar	Hörundsroði, gelgjuþrymlar, aukin svitamyndun, nætursviti
Mjög sjaldgæfar	Alvarleg húðviðbrögð, þ. á m. Stevens Johnson heilkenni og regnbogaróðasótt, ofsabjúgur
<b>Stoðkerfi og stoðvefur</b>	
Algengar	Liðverkir, vöðvaverkir, bakverkir
Sjaldgæfar	Vöðvakrampar, verkur í brjóstakassa
Mjög sjaldgæfar	Stífleiki í liðum, geislungabólga
<b>Nýru og þvagfæri</b>	
Sjaldgæfar	Óeðlilega tíð þvaglát, næturmiga
Mjög sjaldgæfar	Sykur í þvagi, ofsamiga
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>	
Sjaldgæfar	Asatíðir (menorrhagia)
Mjög sjaldgæfar	Útferð frá leggöngum, kynlífstruflun
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	
Algengar	Brjóstverkur, þreyta
Sjaldgæfar	Óþægindi fyrir brjósti, inflúensulík einkenni, sóthiti, þróttleysi, slen
Mjög sjaldgæfar	Kuldatilfinning, blöðrur
<b>Rannsóknarniðurstöður</b>	
Algengar	Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa
Mjög sjaldgæfar	Óeðlileg sæðisgreining, aukning C-hvarfgjarnra prótína, minnkað kalsíummagn í blóði
* Tíðni áætluð útfrá áhorfsrannsókn þar sem fylgst var með skilgreindum hópi einstaklinga eftir markaðssetningu	

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

#### **4.9 Ofskömmtun**

Engar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmtun.

Ef um er að ræða ofskömmtun skal veita stuðningsmeðferð eftir þörfum.

Sýnt hefur verið fram á að hægt er að fjarlægja vareniclin með blóðskilun hjá sjúklingum með nýrnabilun á lokastigi (sjá kafla 5.2), samt sem áður er engin reynsla af blóðskilun eftir ofskömmtun.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur lyf með verkun á taugakerfið; Lyf gegn fíkn; Lyf gegn nikótínfíkn, ATC flokkur: N07BA03

#### Verkunarmáti

Vareniclin binst af mikilli sækni og sértækt við  $\alpha 4\beta 2$  taugunga nikótín acetýlkólín viðtaka, þar sem það virkar sem hlutaörvi (partial agonist) - efni sem hefur bæði örvandi (agonist) virkni, með lægri eigin hámarksvirkni en nikótín, og hemilvirkni í návist nikótíns.

Raflífeðlisfræðilegar rannsóknir *in vitro* og taugaefnafræðilegar rannsóknir *in vivo* hafa sýnt að vareniclin binst  $\alpha 4\beta 2$  taugungs nikótín acetýlkólín viðtaka og örvar viðtakaháða virkni viðtakans en við marktækt minni styrk en nikótín. Nikótín keppir um sama  $\alpha 4\beta 2$  nAChR bindistað en vareniclin hefur meiri sækni. Þess vegna getur vareniclin hindrað getu nikótíns til að virkja að fullu  $\alpha 4\beta 2$  viðtakann og mesolimbic dópamín kerfið, en það er sú taugastarfsemi sem leiðir til reykingaþarfar og þeirrar jákvæðu upplifunar sem reykingar veita. Vareniclin er mjög sértækt og binst mun sterkar við undirflokkka  $\alpha 4\beta 2$  viðtakans ( $K_i=0,15$  nM) en aðra algenga nikótín viðtaka ( $\alpha 3\beta 4$   $K_i=84$  nM,  $\alpha 7$   $K_i=620$  nM,  $\alpha 1\beta\gamma\delta$   $K_i=3.400$  nM), eða við „non-nikótín“ viðtaka og ferjur ( $K_i > 1\mu\text{M}$ , nema við 5-HT3 viðtaka;  $K_i=350$  nM).

#### Lyfhrif

Verkun CHAMPIX við að hætta að reykja er afleiðing hlutaörvavirkni vareniclins á  $\alpha 4\beta 2$  nikótínviðtakann þar sem bindingin framkallar verkun sem er nægjanleg til að draga úr þörf og fráhrarfseinkennum (örvandi verkun) og minnkar sömuleiðis jákvæða upplifun og reykingaþörf með því að hindra bindingu nikótíns við  $\alpha 4\beta 2$  viðtakann (hemilvirkni).

#### Klínísk verkun og öryggi

Meðferðir til að hætta reykingum eru líklegri til að bera árangur hjá þeim sjúklingum sem vilja sjálfir hætta að reykja og fá til þess ráðgjöf og stuðning.

Sýnt var fram á áhrif CHAMPIX við að hætta að reykja í 3 klínískum rannsóknum með reykingamönnum sem höfðu reykt lengi ( $\geq 10$  sigarettur á sólarhring). Tvö þúsund sex hundruð og níttján (2619) sjúklingar fengu CHAMPIX 1 mg tvisvar á sólarhring (skammtar aðlagðir á fyrstu vikum), 669 sjúklingar fengu búprópíón 150 mg tvisvar á sólarhring (skammtar einnig aðlagðir) og 684 sjúklingar fengu lyfleysu.

#### *Klínískar samanburðarrannsóknir*

Í tveimur nákvæmlega eins tvíblindum klínískum rannsóknum voru borin saman áhrif CHAMPIX (1 mg tvisvar á sólarhring), búprópíón með forðaverkun (150 mg tvisvar á sólarhring) og lyfleysu við tilraun til að hætta að reykja. Á þessu 52 vikna tímabili rannsóknarinnar fengu sjúklingar meðferð í 12 vikur, og þar á eftir 40 vikur án meðferðar.

Fyrsti endapunktur rannsókna var 4ra-vikna samfelld reyklaust tímabil (4W-CQR) frá viku 9 til viku 12 staðfest með mælingu á kolmónoxíði (CO). Fyrsti endapunktur CHAMPIX sýndi tölfræðilega yfirburði samanborið við búprópíón og lyfleysu.

Eftir 40 vikna tímabil án meðferðar, var annar endapunktur rannsókna hlutfall samfellds reykleysis (continuous abstinence rate (CA)) á viku 52. CA var skilgreint sem hlutfall þeirra sem reyktu ekkert (ekki einu sinni píuðu sigarettu) frá viku 9 til viku 52 og mældust ekki með CO gildi  $> 10$  ppm. 4W-CQR (vika 9-12) og CA hlutfall (vika 9-52) úr rannsóknum 1 og 2 má sjá í eftirfarandi töflu:

	Rannsókn 1 (n=1022)		Rannsókn 2 (n=1023)	
	4W CQR	CA vika 9-52	4W CQR	CA vika 9-52
CHAMPIX	44,4%	22,1%	44,0%	23,0%
Búprópión	29,5%	16,4%	30,0%	15,0%
Lyfleysa	17,7%	8,4%	17,7%	10,3%
Líkindahlutfall CHAMPIX á móti lyfleysu	3,91 p<0,0001	3,13 p<0,0001	3,85 p<0,0001	2,66 p<0,0001
Líkindahlutfall CHAMPIX á móti búprópión	1,96 p<0,0001	1,45 p=0,0640	1,89 p<0,0001	1,72 p=0,0062

#### *Upplifun sjúklinga um sára þörf, fráhrarfseinkenni og reykingaþörf*

Á meðan meðferð stóð bæði í rannsókn 1 og 2 minnkaði þörfin og löngunin til að gefast upp verulega hjá sjúklingum sem fengu af handahófi CHAMPIX samanborið við lyfleysu. CHAMPIX minnkaði einnig marktækt reykingaþörf, sem getur viðhaldið reykingahegðun hjá sjúklingum sem reykja meðan á meðferð stendur samanborið við lyfleysu. Áhrif vareniclins á þörf, fráhrarfseinkenni og reykingaþörf voru ekki metin í langtíma eftirfylgni fasa, án meðferðar.

#### *Rannsókn á viðhaldi bindindis*

Í þriðju rannsókninni var metið hversu vel gekk að viðhalda bindindinu eftir 12 vikna viðbótarmeðferð með CHAMPIX. Sjúklingar í þessari opnu rannsókn (n=1.927) fengu CHAMPIX 1 mg tvisvar á sólarhring í 12 vikur. Sjúklingar sem voru hættir að reykja í viku 12 fengu handahófskennt ýmist CHAMPIX (1 mg tvisvar á sólarhring) eða lyfleysu í aðrar 12 vikur þar til heildartími rannsóknarinnar var samtals 52 vikur.

Fyrsti endapunktur rannsóknarinnar var CO-staðfesting á reykleysishlutfallinu frá viku 13 til viku 24 í tvíblindum meðferðarhluta. Annar lykilendapunktur var hlutfall samfellds reykleysis (CA) frá viku 13 til viku 52.

Þessi rannsókn sýndi ávinning af því að nota 12 vikna viðbótarmeðferð með CHAMPIX 1 mg tvisvar á sólarhring til að viðhalda reykingarbindindi í samanburði við lyfleysu; ávinningur umfram lyfleysu hélst út viku 52. Helstu niðurstöður er að finna í eftirfarandi töflu:

#### **Hlutfall samfellds reykleysis hjá sjúklingum sem fengu Champix, borið saman við lyfleysu**

	CHAMPIX n=602	Lyfleysa N=604	Mismunur (95% CI)	Líkindahlutfall (OR) (95% CI)
CA* vika 13-24	70,6%	49,8%	20,8% (15,4%; 26,2%)	2,47 (1,95; 3,15)
CA* vika 13-52	44,0%	37,1%	6,9% (1,4%; 12,5%)	1,35 (1,07; 1,70)

\*CA: Hlutfall samfellds reykleysis

Eins og er liggur fyrir takmörkuð klínísk reynsla af notkun CHAMPIX meðal fólks af afrískum uppruna til að hægt sé að ákvarða klíníska virkni.

#### *Breytilegt upphaf reykleysis á milli viku 1 og viku 5*

Lagt hefur verið mat á verkun og öryggi vareniclins hjá reykingamönnum sem höfðu sveigjanleika til að hætta reykingum á milli 1. viku og 5. viku meðferðar. Í þessari 24 vikna rannsókn fengu sjúklingar meðferð í 12 vikur og síðan var fylgst með sjúklingunum án meðferðar í 12 vikur. Hlutfall þeirra sem náðu 4ra-vikna samfelldu reyklusu tímabili (vika 9-12) í vareniclinhópnum var 53,9% og 19,4% í lyfleysuhópnum (mismunur=34,5%, 95% CI: 27,0% - 42,0%) og 35,2% þeirra sem voru í vareniclinhópnum náðu því að vera samfelld reyklausir frá viku 9-24 viku samanborið við 12,7% í lyfleysuhópnum (mismunur=22,5%, 95% CI: 15,8% - 29,1%). Þjóða má sjúklingum sem hafa ekki vilja eða getu til að hætta reykingum innan 1-2 vikna að hefja meðferð og velja síðan hvaða dag, innan 5 vikna, þeir vilja hætta reykingum.



### Rannsókn á einstaklingum sem fengu aftur meðferð með CHAMPIX

CHAMPIX var metið í tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 494 sjúklingum sem höfðu áður reynt að hætta að reykja með CHAMPIX og hafði annaðhvort ekki tekist að hætta eða fallið á reykbindindi eftir meðferðina. Einstaklingar sem fengu aukaverkun sem skipti máli meðan á fyrri meðferð stóð voru útilokaðir frá rannsókninni. Þátttakendum var slembiraðað 1:1 í meðferð með CHAMPIX 1 mg tvisvar á dag (N=249) eða með lyfleysu (N=245) í 12 vikur og fylgst var með þeim í allt að 40 vikur eftir meðferð. Sjúklingarnir sem voru teknir með í þessa rannsókn höfðu áður tekið CHAMPIX til að reyna að hætta að reykja (með að lágmarki tveggja vikna heildarmeðferðartíma) að minnsta kosti þremur mánuðum fyrir inngöngu í rannsóknina og höfðu reykt í að minnsta kosti fjórar vikur.

Sjúklingarnir sem fengu CHAMPIX voru með herra hlutfall CO-staðfestingar á reykleysi frá viku 9 til og með viku 12 og frá viku 9 til og með viku 52 samanborið við lyfleysu. Helstu niðurstöður eru teknar saman í eftirfarandi töflu:

#### Hlutfall samfellds reykleysis hjá sjúklingum sem fengu Champix, borið saman við lyfleysu

	CHAMPIX n=249	Lyfleysa n=245	Líkindahlutfall (95% CI), p-gildi
CA* vika 9-12	45,0%	11,8%	7,08 (4,34; 11,55), p<0,0001
CA* vika 9-52	20,1%	3,3%	9,00 (3,97; 20,41), p<0,0001

\*CA: Hlutfall samfellds reykleysis

#### Hætt að reykja með því að draga smám saman úr reykingum

CHAMPIX var metið í 52 vikna tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu með 1.510 einstaklingum sem ekki höfðu getu eða vilja til að hætta að reykja innan fjögurra vikna en sem voru reiðubúnir til að draga smám saman úr reykingum á 12 vikna tímabili áður en þeir hættu. Þátttakendum var slembiraðað til að fá annaðhvort CHAMPIX 1 mg tvisvar á dag (n=760) eða lyfleysu (n=750) í 24 vikur og var síðan fylgt eftir fram í 52. viku eftir að meðferð hófst. Þátttakendum voru gefin fyrirmæli um að fækka reykjum sígarettum um að minnsta kosti helming fyrir lok fjórðu viku meðferðarinnar og síðan aftur um helming fyrir lok áttundu viku meðferðar, með það markmið að ná fullkomnu reykleysi eftir 12 vikur. Í kjölfar fyrstu 12 viknanna, þar sem dregið var úr reykingum, var meðferð haldið áfram í aðrar 12 vikur. Hlutfall samfellds reykleysis (Continuous Abstinence Rate (CAR)) var marktækt herra hjá einstaklingum sem fengu CHAMPIX en þeim sem fengu lyfleysu; helstu niðurstöður er að finna í eftirfarandi töflu:

#### Hlutfall samfellds reykleysis hjá einstaklingum sem fengu Champix, borið saman við lyfleysu

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

\*CA: Hlutfall samfellds reykleysis

Öryggisnið CHAMPIX í þessari rannsókn var í samræmi við það sem sást í rannsóknum fyrir markaðssetningu lyfsins.

#### Einstaklingar með hjarta- og æðasjúkdóma

CHAMPIX var rannsakað í slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn með samanburði við lyfleysu hjá sjúklingum með stöðugan hjarta- eða æðasjúkdóm (annan en háþrýsting, eða auk háþrýstings) sem hafði verið greindur meira en 2 mánuðum áður. Þátttakendum var slembiraðað til að fá CHAMPIX 1 mg tvisvar á dag (n=353) eða lyfleysu (n=350) í 12 vikur og var síðan fylgt eftir í 40 vikur eftir að meðferð lauk. Hlutfall þeirra sem náðu 4-vikna samfelldu reyklausu tímabili í vareniclinhópnum var 47,3% og 14,3% í lyfleysuhópnum og 19,8% þeirra sem voru í vareniclinhópnum náðu því að vera samfelld reyklausir frá 9.-52. viku samanborið við 7,4% í lyfleysuhópnum.

Dauðsföll og alvarleg tilvik hjarta- og æðakvilla voru metin af blindaðri matsnefnd. Eftirtaldir kvillar komu fyrir með tíðni  $\geq 1\%$  í öðrum hvorum meðferðarhópnum meðan á meðferð stóð (eða á næstu 30 dögum eftir að henni lauk): hjartadrep sem ekki leiddi til dauða (1,1% hjá hópnum sem fékk CHAMPIX, borið saman við 0,3% hjá hópnum sem fékk lyfleysu) og sjúkrahúsinnlögn vegna hjartverks (angina pectoris) (0,6% borið saman við 1,1%). Meðan á eftirfylgni í 52 vikur eftir meðferð stóð voru eftirtaldir kvillar meðal þeirra atburða sem voru metnir; þörf fyrir kransæðaaðgerð (coronary revascularisation) (2,0% borið saman við 0,6%), sjúkrahúsinnlögn vegna hjartverks (1,7% borið saman við 1,1%) og nýgreining útlægs æðakvilla (peripheral vascular disease, PVD) eða innlögn vegna aðgerðar við útlægum æðakvilla (1,4% borið saman við 0,6%). Sumir þeirra sjúklinga sem þurftu á kransæðaaðgerð að halda gengust undir hana sem þátt í meðhöndlun hjartadreps sem ekki leiddi til dauða og sjúkrahúsinnlagnar vegna hjartverks. 0,3% sjúklinga í hópnum sem fékk CHAMPIX og 0,6% sjúklinga í hópnum sem fékk lyfleysu létust úr hjarta- eða æðakvillum á þeim 52 vikum sem rannsóknin stóð.

Til að meta öryggi CHAMPIX varðandi hjarta- og æðakvilla á kerfisbundinn hátt var gerð safngreining á niðurstöðum 15 klínískra rannsókna þar sem meðferð stóð í  $\geq 12$  vikur, en í þeim tóku þátt 7002 sjúklingar (4190 fengu CHAMPIX, 2812 fengu lyfleysu). Rannsóknin hjá sjúklingum með stöðugan hjarta- eða æðakvilla, sem lýst er hér að ofan, var tekin með í safngreiningunni.

Lykilgreining á öryggi varðandi hjarta- og æðakvilla tók til tilvika og tímasetningar samsetts lokaviðmiðs alvarlegra meintilvika á hjarta- og æðakerfi (Major Adverse Cardiovascular Events (MACE)), sem skilgreind voru sem dauðsfall af völdum hjarta- eða æðakvilla, hjartaáfall sem ekki leiddi til dauða og heilablóðfall sem ekki leiddi til dauða. Þau tilvik sem féllu undir skilgreiningu á lokaviðmiði voru metin á blindaðan hátt af óháðri matsnefnd. Alls komu fá tilvik MACE fyrir á meðan á meðferð stóð í þeim rannsóknum sem teknar voru með í safngreiningunni (CHAMPIX 7 [0,17%]; lyfleysa 2 [0,07%]). Að auki komu fá tilvik MACE fyrir í allt að 30 daga eftir að meðferð lauk (CHAMPIX 13 [0,31%]; lyfleysa 6 [0,21%]).

Safngreiningin sýndi að hjá sjúklingum sem fengu CHAMPIX var áhættuhlutfall fyrir MACE 2,83 (95% öryggismörk voru frá 0,76 til 10,55,  $p=0,12$ ) hjá sjúklingum á meðan á meðferð stóð og 1,95 (95% öryggismörk voru frá 0,79 til 4,82,  $p=0,15$ ) hjá sjúklingum í allt að 30 daga eftir að meðferð lauk. Þetta jafngildir áætlaðri fjölgun um 6,5 MACE-tilvik sem nemur 1.000 sjúklingaárum hjá sjúklingum á meðferð og 6,3 MACE-tilvik sem nemur 1.000 sjúklingaárum hjá sjúklingum sem hafa lokið meðferð. Áhættuhlutfallið fyrir MACE var hærra hjá sjúklingum með áhættuþætti tengda hjarta- og æðakerfi ásamt reykingum samanborið við sjúklinga sem voru ekki með áhættuþætti tengda hjarta- og æðakerfi aðra en reykingar. Í safngreiningunni var tíðni dauðsfalla af öllum orsökum (CHAMPIX 6 [0,14%]; lyfleysa 7 [0,25%]) sambærileg við tíðni dauðsfalla af völdum hjarta- eða æðakvilla (CHAMPIX 2 [0,05%]; placebo 2 [0,07%]) í hópnum sem fengu CHAMPIX borið saman við hópinn sem fékk lyfleysu.

#### *Matsrannsókn á öryggi varðandi hjarta- og æðakerfi hjá einstaklingum með og án sögu um geðraskanir*

Öryggi CHAMPIX varðandi hjarta- og æðakerfi var metið í rannsókn hjá einstaklingum með og án sögu um geðraskanir (yfirrannsókn; sjá kafla 5.1 – *Taugageðrænt öryggi*) og framhaldsrannsókn án meðferðar, matsrannsókn á öryggi varðandi hjarta- og æðakerfi, þar sem 4.595 tóku þátt af þeim 6.293 einstaklingum sem höfðu lokið yfirrannsókninni ( $N=8.058$ ) og þeim var fylgt eftir til viku 52. Af öllum einstaklingum sem fengu meðferð í yfirrannsókninni, voru 1.749 (21,7%) með meðalhættu á hjarta- og æðakvillum og 644 (8,0%) voru með mikla hættu á hjarta- og æðakvillum, eins og hún er skilgreind samkvæmt Framingham kvarðanum.

Aðalendapunkturinn var tími fram að alvarlegum meintilvikum í hjarta- og æðakerfi (major adverse cardiovascular events, MACE), sem skilgreind voru sem dauðsfall af völdum hjarta- eða æðakvilla, hjartaáfall sem leiddi ekki til dauða og heilaslag sem leiddi ekki til dauða meðan á meðferðinni stóð. Dauðsföll og hjarta- og æðakvillar voru metin á blindaðan hátt af óháðri matsnefnd.

Eftirfarandi tafla sýnir tíðni MACE og áhættuhlutföll samanborið við lyfleysu fyrir alla meðferðarhópana meðan á meðferð stóð og uppsafnaðar upplýsingar fyrir meðferð plús 30 daga og til rannsóknarloka.

	<b>CHAMPIX N=2016</b>	<b>Búprópión N=2006</b>	<b>NRT N=2022</b>	<b>Lyfleysa N=2014</b>
<b>Á meðferðartíma</b>				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
Áhættuhlutfall (95% CI) á móti lyfleysu	0,29 (0,05; 1,68)	0,50 (0,10; 2,50)	0,29 (0,05; 1,70)	
<b>Á meðferðartíma plús 30 dagar</b>				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
Áhættuhlutfall (95% CI) á móti lyfleysu	0,29 (0,05; 1,70)	0,51 (0,10; 2,51)	0,50 (0,10; 2,48)	
<b>Til rannsóknarloka</b>				
MACE, n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
Áhættuhlutfall (95% CI) á móti lyfleysu	0,39 (0,12; 1,27)	1,09 (0,42; 2,83)	0,75 (0,26; 2,13)	

Notkun CHAMPIX, búprópións og uppbótarmeðferðar með nikótíni (NRT) tengdist ekki aukinni hættu á meintilvikum á hjarta- og æðakerfi hjá reykingamönnum sem fengu meðferð í allt að 12 vikur og eftirfylgni í allt að eitt ár samanborið við lyfleysu, þótt ekki sé hægt að útiloka tengsl með öllu vegna tiltölulega lítils fjölda tilvika í heild.

#### *Einstaklingar með væga eða miðlungsmikla langvinna lungnateppu (COPD)*

Í slembiraðaðri, tvíblindri, klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu var sýnt fram á verkun og öryggi CHAMPIX (1 mg tvisvar sinnum á sólarhring) hjá einstaklingum með væga eða miðlungsmikla langvinna lungnateppu sem voru að hætta að reykja. Í þessari rannsókn, sem stóð yfir í 52 vikur fengu sjúklingar meðferð í 12 vikur og eftirfylgni stóð yfir í 40 vikur án meðferðar. Fyrsti endapunktur rannsóknarinnar var 4ra-vikna samfelld reyklaust tímabil (4W-CQR) frá viku 9 til viku 12 staðfest með mælingu á kolmónoxíði (CO), annar lykilendapunktur var hlutfall samfellds reykleysis (continuous abstinence (CA)) frá viku 9 til viku 52. Öryggi vareniclins var sambærilegt við það sem fram hefur komið í öðrum rannsóknum sem gerðar hafa verið hjá almenningi, þar með talið öryggi með tilliti til lungnastarfsemi. Niðurstöðurnar fyrir 4W-CQR (vika 9-12) og CA hlutfall (vika 9-52) má sjá í eftirfarandi töflu:

	<b>4W CQR</b>	<b>CA vika 9-52</b>
CHAMPIX, (n = 248)	42.3%	18.5%
Lyfleysa, (n = 251)	8.8%	5.6%
Líkindahlutfall (CHAMPIX á móti lyfleysu)	8.40 p < 0.0001	4.04 p < 0.0001

#### *Rannsókn á einstaklingum með sögu um alvarlegt þunglyndi*

Virgni vareniclins var staðfest í slembiraðaðri rannsókn með samanburði við lyfleysu sem gerð var á 525 einstaklingum sem voru með sögu um alvarlegt þunglyndi á síðastliðnum tveimur árum eða voru í stöðugri meðferð. Tíðni þess að hætta að reykja (cessation rate) var svipuð hjá þessu þýði og almennt í samfélaginu. Samfelld reykleysistíðni á vikum 9-12 var 35,9% hjá hópnum sem fékk vareniclin en 15,6% hjá hópnum sem fékk lyfleysu (líkindahlutfall 3,35 (95% CI 2,16-5,21)) og á vikum 9-52 var tíðnin 20,3% hjá hópnum sem fékk vareniclin en 10,4% hjá hópnum sem fékk lyfleysu (líkindahlutfall 2,36 (95% CI 1,40-3,98)). Algengustu aukaverkanir ( $\geq 10\%$ ) hjá einstaklingum sem fengu vareniclin

voru ógleði (27,0% á móti 10,4% hjá lyfleysuhópi), höfuðverkur (16,8% á móti 11,2%), óeðlilegir draumar (11,3% á móti 8,2%), svefnleysi (10,9% á móti 4,8%) og skapstyggð (10,9% á móti 8,2%). Sálfræðilegir mælikvarðar sýndu engan mun á milli hópanna sem fengu vareniclin og lyfleysu og enga almenna versnun þunglyndis eða önnur geðræn einkenni meðan á meðferðinni stóð í hvorum meðferðarhópnum.

*Rannsókn á sjúklingum með stöðugan geðklofa eða geðhvarfaklofa (schizoaffective disorder)*  
Öryggi og þolun vareniclins var metið í tvíblindri rannsókn á 128 reykingamönnum með stöðugan geðklofa eða geðhvarfaklofa sem tóku geðrofslyf og var þeim slembiraðað í hlutföllunum 2:1 á annars vegar vareniclin (1 mg tvisvar á sólarhring) og hins vegar lyfleysu í 12 vikur með 12 vikna eftirfylgnitímabili án lyfja.

Algengustu aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu vareniclin voru ógleði (23,8% borið saman við 14,0% hjá hópnum sem fékk lyfleysu), höfuðverkur (10,7% borið saman við 18,6% hjá hópnum sem fékk lyfleysu) og uppköst (10,7% borið saman við 9,3% hjá hópnum sem fékk lyfleysu). Meðal taugageðrænna aukaverkana (neuropsychiatric adverse events) sem tilkynnt var um var svefnleysi eina aukaverkunin sem tilkynnt var um með tíðni  $\geq 5\%$  í báðum meðferðarhópum og var tíðnin hærrí hjá hópnum sem fékk vareniclin en hjá hópnum sem fékk lyfleysu (9,5% borið saman við 4,7%).

Í heild versnaði geðklofi í hvorugum meðferðarhópnum, samkvæmt sálfræðilegum mælikvörðum, og engar breytingar urðu á utanstrýtueinkennum (extra-pyramidal signs).

Hærra hlutfall sjúklinga í hópnum sem fékk vareniclin en í hópnum sem fékk lyfleysu tilkynnti um sjálfsvígshugmyndir eða sjálfsvígshögðun fyrir upphaf þátttöku sinnar í rannsókninni (sjúkrasaga (lifetime history)) og eftir að virkri meðferð lauk (daga 33 til 85 eftir síðasta meðferðarskammt). Tíðni sjálfsvígstengdra atvika meðan á virkri meðferð stóð var svipuð í hópnum sem fékk vareniclin og hópnum sem fékk lyfleysu (11 borið saman við 9,3 %). Í hópnum sem fékk vareniclin var hlutfall sjúklinga með sjálfsvígstengd atvik óbreytt milli tímabilsins meðan á virkri meðferð stóð og tímabilsins eftir að meðferð lauk, en í hópnum sem fékk lyfleysu var þetta hlutfall lægra á tímabilinu eftir að meðferð lauk. Þó engin sjálfsvíg væru fullframin reyndi einn sjúklingur sem fékk vareniclin sjálfsvíg, en hann hafði sögu um nokkrar svipaðar tilraunir. Þau takmörkuðu gögn sem liggja fyrir úr þessari einu rannsókn á því að hætta að reykja eru ekki nægileg til að draga af þeim endanlegar ályktanir um öryggi vareniclins hjá sjúklingum með geðklofa eða geðhvarfaklofa.

*Rannsókn á taugageðrænu öryggi hjá þátttakendum með og án sögu um geðraskanir*  
Vareniclin var metið í slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með virkum samanburði og lyfleysu þar sem þátttakendur höfðu annars vegar sögu um geðraskanir (hópur með sögu um geðraskanir, N=4074) og hins vegar ekki sögu um geðraskanir (hópur án sögu um geðraskanir, N=3984). Þátttakendum á aldrinum 18-75 ára sem reyktu 10 eða fleiri sigarettur á dag var slembiraðað 1:1:1:1 til að fá vareniclin 1 mg tvisvar á dag, búprópíón SR 150 mg tvisvar á dag, uppbótarmeðferð með nikótínplástri (NRT) 21 mg/dag í lækkandi skömmtum, eða lyfleysu á 12 vikna meðferðartímabili; síðan var þeim fylgt eftir í 12 vikur í viðbót eftir að meðferð lauk.

Aðalöryggisendapunktur var samsettur úr eftirtöldum taugageðrænum (neuropsychiatric, NPS) aukaverkunum: Alvarleg tilfelli kvíða, þunglyndis, óeðlilegrar líðanar eða fjandsamlegrar hegðunar, og/eða meðalalvarleg eða alvarleg tilfelli æsings, árásgirni, ranghugmynda, ofskynjana, manndrápshugsana, oflætis, ofsahræðslu, vænisykis, geðrofs, sjálfsvígshugsana, sjálfsvígshögðunar eða sjálfsvígs.

Eftirfarandi tafla sýnir hlutfall samsetta aðalendapunktsins NPS aukaverkanir flokkað eftir meðferðarhópum og áhættumun (95% öryggisbil) í samanburði við lyfleysu hjá **hópnum án sögu um geðraskanir**.

Einnig sýnir taflan hlutmengi aukaverkana sem teljast alvarlegar í samsetta aðalendapunktinum NPS aukaverkanir:

	<b>Hópur án sögu um geðraskanir</b> <b>N=3984</b>			
	<b>Vareniclin</b>	<b>Búprópíón</b>	<b>NRT</b>	<b>Lyfleysa</b>
<b>Fjöldi meðhöndlaðra sjúklinga</b>	990	989	1006	999
<b>Samsettur aðalendapunktur NPS aukaverkana, n (%)</b>	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
<b>Áhættumunur (95% öryggisbil) samanborið við lyfleysu</b>	-1,28 (-2,40; -0,15)	-0,08 (-1,37; 1,21)	-0,21 (-1,54; 1,12)	
<b>Samsettur aðalendapunktur alvarlegra NPS aukaverkana, n (%)</b>	1 (0,1)	4 (0,4)	3 (0,3)	5 (0,5)

NPS= taugageðrænna (neuropsychiatric), NRT=uppbótarmeðferð með nikótínplástri

Tíðni aukaverkana í samsetta endapunktinum var lág í öllum meðferðarhópnum og svipuð eða lægri hjá þeim sem fengu einhverja af virku meðferðunum en hjá þeim sem fengu lyfleysu. Notkun vareniclin, búprópíóns og NRT hjá hópnum án sögu um geðraskanir hafði ekki í för með sér marktækt aukna tíðni NPS aukaverkana í samsetta aðalendapunktinum, í samanburði við lyfleysu (95% öryggismörk voru núll eða lægri).

Hlutfall þátttakenda í vareniclin- og lyfleysuhópnum með sjálfsvígshugsanir og/eða -hegðun samkvæmt C-SSRS (Columbia-Suicide Severity Rating Scale) var svipað meðan á meðferð stóð, og við eftirfylgni þar sem engin meðferð var notuð, eins og sést í eftirfarandi töflu:

	<b>Hópur án sögu um geðraskanir</b> <b>N=3984</b>			
	<b>Vareniclin</b> <b>N=990</b> <b>n (%)</b>	<b>Búprópíón</b> <b>N=989</b> <b>n (%)</b>	<b>NRT</b> <b>N=1006</b> <b>n (%)</b>	<b>Lyfleysa</b> <b>N=999</b> <b>n (%)</b>
<b>Á meðferðartíma</b>				
Metinn fjöldi	988	983	996	995
Sjálfsvígshegðun og/eða -hugsanir	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Sjálfsvígshegðun	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Sjálfsvígshugsanir	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
<b>Við eftirfylgni</b>				
Metinn fjöldi	807	816	800	805
Sjálfsvígshegðun og/eða -hugsanir	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Sjálfsvígshegðun	0	1 (0,1)	0	0
Sjálfsvígshugsanir	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

NRT=uppbótarmeðferð með nikótínplástri

Eitt sjálfsvíg átti sér stað í meðferðinni hjá þátttakanda í hópnum án sögu um geðraskanir sem hafði fengið lyfleysu.

Eftirfarandi tafla sýnir hlutfall samsetta aðalendapunktsins NPS aukaverkanir flokkað eftir meðferðarhópnum og áhættumun (95% öryggisbil) í samanburði við lyfleysu hjá **hópnum með sögu um geðraskanir**. Einstakir þættir aðalendapunktsins eru einnig sýndir.

Einnig sýnir taflan hlutmengi aukaverkana sem teljast alvarlegar í samsetta aðalendapunktinum NPS aukaverkanir:

	Hópur með sögu um geðraskanir N=4074			
	Vareniclin	Búprópíón	NRT	Lyfleysa
<b>Fjöldi meðhöndlaðra sjúklinga</b>	1026	1017	1016	1015
<b>Samsettur aðalendapunktur NPS aukaverkana, n (%)</b>	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
<b>Áhættumunur (95% öryggisbil) samanborið við lyfleysu</b>	1,59 (-0,42; 3,59)	1,78 (-0,24; 3,81)	0,37 (-1,53; 2,26)	
<b>Þættir samsetts NPS aukaverkana aðalendapunkts, n (%):</b>				
Kvíði <sup>a</sup>	5 (0,5)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Þunglyndi <sup>a</sup>	6 (0,6)	4 (0,4)	7 (0,7)	6 (0,6)
Óeðlileg líðan <sup>a</sup>	0	1 (0,1)	0	0
Fjandsamleg hegðun <sup>a</sup>	0	0	0	0
Æsingur <sup>b</sup>	25 (2,4)	29 (2,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
Árásargirni <sup>b</sup>	14 (1,4)	9 (0,9)	7 (0,7)	8 (0,8)
Ranghugmyndir <sup>b</sup>	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Ofskynjanir <sup>b</sup>	5 (0,5)	4 (0,4)	2 (0,2)	2 (0,2)
Manndrápshugsanir <sup>b</sup>	0	0	0	0
Oflæti <sup>b</sup>	7 (0,7)	9 (0,9)	3 (0,3)	6 (0,6)
Ofsahræðsla <sup>b</sup>	7 (0,7)	16 (1,6)	13 (1,3)	7 (0,7)
Vænisýki <sup>b</sup>	1 (0,1)	0	0	2 (0,2)
Geðrof <sup>b</sup>	4 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,3)	1 (0,1)
Sjálfsvígshögðun <sup>b</sup>	1 (0,1)	1 (0,1)	0	1 (0,1)
Sjálfsvígshugsanir <sup>b</sup>	5 (0,5)	2 (0,2)	3 (0,3)	2 (0,2)
Sjálfsvíg <sup>b</sup>	0	0	0	0
<b>Samsettur aðalendapunktur alvarlegra NPS aukaverkana, n (%)</b>	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

NPS= taugageðrænna (neuropsychiatric); <sup>a</sup>stig = mjög alvarlegar aukaverkanir; <sup>b</sup>stig = meðalalvarlegar og alvarlegar aukaverkanir; NRT= uppþótarmeðferð með nikótínplástri

Í hverjum meðferðarhópi voru fleiri aukaverkanir tilkynntar hjá þeim sjúklingum sem voru í hópi með sögu um geðraskanir samanborið við hópinn án sögu um geðraskanir og var tíðni aukaverkana í samsettum endapunkti hærrí hjá þeim sem fengu einhverja virka meðferð samanborið við lyfleysu. Notkun vareniclins, búprópíóns og NRT hjá hópnum með sögu um geðraskanir tengdist samt ekki marktækt aukinni hættu á NPS aukaverkunum í samsettum aðalendapunkti samanborið við lyfleysu (95% öryggisbil innihélt núll).

Í hópnum með sögu um geðraskanir var svipað hlutfall þátttakenda í vareniclin- og lyfleysuhópnum með sjálfsvígshugsanir og/eða -hegðun samkvæmt C-SSRS (Columbia-Suicide Severity Rating Scale) meðan á meðferð stóð, og við eftirfylgni þar sem engin meðferð var notuð, eins og sést í eftirfarandi töflu:

	<b>Hópur með sögu um geðraskanir</b> N=4074			
	<b>Vareniclin</b> N=1026 n (%)	<b>Búprópión</b> N=1017 n (%)	<b>NRT</b> N=1016 n (%)	<b>Lyfleysa</b> N=1015 n (%)
<b>Á meðferðartíma</b>				
Metinn fjöldi	1017	1012	1006	1006
Sjálfsvígshægðun og/eða -hugsanir	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Sjálfsvígshægðun	0	1 (0,1)	0	2 (0,2)
Sjálfsvígshugsanir	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
<b>Við eftirfylgni</b>				
Metinn fjöldi	833	836	824	791
Sjálfsvígshægðun og/eða -hugsanir	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)
Sjálfsvígshægðun	1 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Sjálfsvígshugsanir	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)

NRT=uppbótarmeðferð með nikótínplástri

Ekki var tilkynnt um sjálfsvíg hjá hópunum með sögu um geðraskanir.

Algengustu aukaverkanir sem greint var frá hjá þátttakendum sem fengu vareniclin í þessari rannsókn voru svipaðar og þær sem sáust í rannsóknum fyrir markaðssetningu lyfsins.

Í báðum hópunum var marktækt meira reykleysi hjá þátttakendum sem fengu vareniclin (staðfest með CO) í vikum 9 til 12 og í vikum 9 til 24 í samanburði við þátttakendur sem fengu búprópión, nikótínplástur og lyfleysu (sjá töflu að neðan).

Helstu niðurstöður um verkun eru teknar saman í eftirfarandi töflu:

	<b>Hópur án sögu um geðraskanir</b>	<b>Hópur með sögu um geðraskanir</b>
<b>Samfeltt reykleysi (Continuous abstinence, CA) 9-12 n/N (%)</b>		
Vareniclin	382/1005 (38,0%)	301/1032 (29,2%)
Búprópión	261/1001 (26,1%)	199/1033 (19,3%)
NRT	267/1013 (26,4%)	209/1025 (20,4%)
Lyfleysa	138/1009 (13,7%)	117/1026 (11,4%)
<b>Samanburður meðferða: Líkindahlutfall (95% öryggisbil), p-gildi</b>		
Vareniclin samanborið við lyfleysu	4,00 (3,20; 5,00), P<0,0001	3,24 (2,56; 4,11), P<0,0001
Búprópión samanborið við lyfleysu	2,26 (1,80; 2,85), P<0,0001	1,87 (1,46; 2,39), P<0,0001
NRT samanborið við lyfleysu	2,30 (1,83; 2,90), P<0,0001	2,00 (1,56; 2,55), P<0,0001
Vareniclin samanborið við búprópión	1,77 (1,46; 2,14), P<0,0001	1,74 (1,41; 2,14), P<0,0001
Vareniclin samanborið við NRT	1,74 (1,43; 2,10), P<0,0001	1,62 (1,32; 1,99), P<0,0001

	Hópur án sögu um geðraskanir	Hópur með sögu um geðraskanir
<b>Samfellt reykleysi (Continuous abstinence, CA)</b>		
<b>9-24 n/N (%)</b>		
Vareniclin	256/1005 (25,5%)	189/1032 (18,3%)
Búprópíón	188/1001 (18,8%)	142/1033 (13,7%)
NRT	187/1013 (18,5%)	133/1025 (13,0%)
Lyfleysa	106/1009 (10,5%)	85/1026 (8,3%)
<b>Samanburður meðferða: Líkindahlutfall (95% öryggisbil), p-gildi</b>		
Vareniclin samanborið við lyfleysu	2,99 (2,33; 3,83), P<0,0001	2,50 (1,90; 3,29), P<0,0001
Búprópíón samanborið við lyfleysu	2,00 (1,54; 2,59), P<0,0001	1,77 (1,33; 2,36), P<0,0001
NRT samanborið við lyfleysu	1,96 (1,51; 2,54), P<0,0001	1,65 (1,24; 2,20), P=0,0007
Vareniclin samanborið við búprópíón	1,49 (1,20; 1,85), P=0,0003	1,41 (1,11; 1,79), P=0,0047
Vareniclin samanborið við NRT	1,52 (1,23; 1,89), P=0,0001	1,51 (1,19; 1,93), P=0,0008

NRT = uppbótarmeðferð með nikótínplástri

#### Taugageðrænt öryggi: Safngreining og áhorfsrannsóknir

Greiningar á gögnum úr klínískum rannsóknum gáfu engar vísbendingar um aukna hættu á alvarlegum taugageðrænum aukaverkunum við notkun vareniclin samanborið við lyfleysu. Sjálfstæðar áhorfsrannsóknir hafa heldur ekki sýnt fram á aukna hættu á alvarlegum taugageðrænum aukaverkunum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með vareniclini samanborið við sjúklinga sem fengu uppbótarmeðferð með nikótíni (NRT) eða búprópíóni.

#### Meðferðarrof

Hlutfall meðferðarrofs vegna aukaverkana var 11,4% fyrir vareniclin samanborið við 9,7% fyrir lyfleysu. Í þessum hópi var meðferðarrofs hlutfallið fyrir algengustu aukaverkanirnar hjá sjúklingum sem fengu vareniclin meðferð eftirfarandi: ógleði (2,7% á móti 0,6% hjá lyfleysuhóp), höfuðverkur (0,6% á móti 1,0% hjá lyfleysuhóp), svefnleysi (1,3% á móti 1,2% hjá lyfleysuhóp) og óeðlilegir draumar (0,2% á móti 0,2% hjá lyfleysuhóp).

Greiningar á klínískum rannsóknum:

Safngreining á niðurstöðum 5 slembiraðaðra, tvíblindra, samanburðarrannsókna með lyfleysu var gerð til að meta sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígshögðun samkvæmt Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) hjá 1.907 sjúklingum (1.130 fengu vareniclin, 777 fengu lyfleysu). Safngreiningin fól í sér eina rannsókn (N=127) á sjúklingum með sögu um geðklofa eða geðhvarfaklofa og aðra rannsókn (N=525) hjá sjúklingum með sögu um þunglyndi. Niðurstöðurnar sýndu ekki fram á neina aukningu á tíðni sjálfsvígshugsana og/eða sjálfsvígshögðunar hjá sjúklingum sem fengu vareniclin samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu, eins og sýnt er í töflunni hér fyrir neðan. Af þeim 55 sjúklingum sem greindu frá sjálfsvígshugsunum eða sjálfsvígshögðun komu 48 (24 sem fengu vareniclin, 24 sem fengu lyfleysu) úr rannsóknunum tveimur sem tóku til sjúklinga með sögu um geðklofa/geðhvarfaklofa eða þunglyndi. Fáir sjúklingar greindu frá slíkum aukaverkunum í hinum þremur rannsóknunum (4 sem fengu vareniclin, 3 sem fengu lyfleysu).



**Fjöldi sjúklinga og áhættuhlutfall sjálfsvígshugsana og/eða sjálfsvígshæðunar samkvæmt C-SSRS úr safngreiningu á niðurstöðum 5 klínískra samanburðarrannsókna með vareniclini samanborið við lyfleysu:**

	<b>Vareniclin</b> (N=1130)	<b>Lyfleysa</b> (N=777)
Sjúklingar með sjálfsvígshugsanir og/eða sjálfsvígshæðun* [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Sjúklingaár útsetningar	325	217
Áhættuhlutfall # (RR; 95% CI)	0,79 (0,46; 1,36)	

\* Af þessum sjúklingum greindi einn sjúklingur í hvorum meðferðararmi frá sjálfsvígshæðun

\*\* Sjúklingar með aukaverkun allt að 30 dögum eftir meðferð; % eru ekki vegin eftir rannsókn

# RR nýgengishlutfalla á hver 100 sjúklingaár

Safngreining á niðurstöðum 18 tvíblindra, slembaðra, klínískra samanburðarrannsókna með lyfleysu var gerð til að meta taugasálfræðilegt öryggi vareniclins. Rannsóknirnar tóku til þeirra 5 rannsókna sem lýst er hér fyrir ofan þar sem C-SSRS var notað og tóku til samtals 8.521 sjúklings (5.072 fengu vareniclin, 3.449 fengu lyfleysu), þar sem sumir þeirra voru með geðraskanir. Niðurstöðurnar sýndu svipaða tíðni samanlagðra taugageðrænna aukaverkana, annarra en svefntruflana, hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með vareniclini samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu, með áhættuhlutfallið (RR) 1,01 (95% CI: 0,89 1,15). Samanlagðar niðurstöður úr þessum 18 rannsóknum sýndu fram á svipaða tíðni í einstökum flokkum geðrænna aukaverkana hjá sjúklingum sem fengu vareniclin samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu. Taflan hér að neðan lýsir algengustu ( $\geq 1\%$ ) flokkum aukaverkana sem greint var frá sem tengjast geðrænu öryggi, annarra en svefnraskanana og -truflana.

**Geðrænar aukaverkanir sem komu fram hjá  $\geq 1\%$  sjúklinga í samanlögðum niðurstöðum úr 18 klínískum rannsóknum:**

	<b>Vareniclin</b> (N=5072)	<b>Lyfleysa</b> (N=3449)
Kviðaraskanir og -einkenni	253 (5,0)	206 (6,0)
Þunglyndisraskanir og -truflanir	179 (3,5)	108 (3,1)
Lyndisraskanir og -truflanir NEC*	116 (2,3)	53 (1,5)

\* NEC = Ekki flokkað annars staðar

Fjöldi (hlutfall) svarar til fjölda sjúklinga sem greindu frá aukaverkunum

**Áhorfsrannsóknir**

Í fjórum áhorfsrannsóknum, sem hver tók til 10.000 til 30.000 notenda vareniclins í leiðréttu greiningunum, var borin saman hættan á alvarlegum taugageðrænum aukaverkunum, þ.m.t. taugageðrænum sjúkrahúsinnlögnum og banvænum og ekki banvænum sjálfsskaða, hjá sjúklingum sem fengu vareniclin í samanburði við sjúklinga sem fengu uppbótarmeðferð með nikótíni (NRT) eða búprópíoni. Allar rannsóknir voru afturskyggjar ferilrannsóknir og voru gerðar hjá sjúklingum með og án sögu um geðræn vandamál. Í öllum rannsóknum voru notaðar tölfræðilegar aðferðir til að hafa stjórn á truflandi þáttum, þ.m.t. kjörávísun vareniclins til heilbrigðari sjúklinga, þótt hugsanlegt sé að eftirstöðvar truflandi þátta séu til staðar.

Tvær af rannsóknunum sýndu ekki fram á neinn mun á hættu á innlögnum á sjúkrahús vegna taugageðrænna vandamála milli notenda vareniclins og notenda nikótínplásturs (áhættuhlutfall [HR] 1,14; 95% öryggisbil [CI]: 0,56-2,34 í fyrri rannsókninni og 0,76; 95% CI: 0,40-1,46 í seinni rannsókninni). Hæfnin til að greina mismun í þessum tveimur rannsóknum var takmörkuð. Þriðja rannsóknin sýndi ekki fram á neinn mun á hættu á geðrænum aukaverkunum sem greindust við heimsókn á neyðarmóttöku eða við innlögn á legudeild milli notenda vareniclins og notenda búprópíóns (HR 0,85; 95% CI: 0,55-1,30). Samkvæmt upplýsingum eftir markaðssetningu lyfsins getur búprópíón tengst taugageðrænum aukaverkunum.

Fjórdða rannsóknin sýndi ekki fram á neinar vísbendingar um banvænan og ekki banvænan sjálfsskaða (áhættuhlutfall 0,88, 95% CI: 0,52-1,49) hjá sjúklingum sem fengu vareniclin samanborið við sjúklinga sem fengu uppbótarmeðferð með nikótíni. Tilvik greindra sjálfsvíga voru sjaldgæf á fyrstu

þremur mánuðunum eftir að sjúklingar hófu lyfjameðferð (tvö tilvik af 31.260 notendum varenicilins og sex tilvik af 81.545 notendum uppbótarmeðferðar með nikótíni).

## Ferilrannsókn á meðgöngu

Þýðis ferilrannsókn bar saman ungbörn sem voru útsett fyrir CHAMPIX *in utero* (N=335) við ungbörn mæðra sem reyktu á meðgöngu (N=78.412) og ungbörn mæðra sem reyktu ekki (N=806.438). Í þessari rannsókn voru ungbörn sem voru útsett fyrir CHAMPIX *in utero* samanborið við ungbörn mæðra sem reyktu á meðgöngu með lægri tíðni meðfæddra vanskapana (3,6% á móti 4,3%), andvana fæðinga (0,3% á móti 0,5%), fyrirburðarfæðinga (7,5% á móti 7,9%), ekki eins smá miðað við meðgöngualdur (12,5% á móti 17,1%) og fyrirmálsbelgjarifnunar (3,6% á móti 5,4%).

## 5.2 Lyfjahvörf

### Frásog

Hámarks plasmabéttni varenicilins næst yfirleitt innan 3-4 klukkustunda eftir inntöku. Stöðug þéttni fékkst innan 4 daga eftir endurtekna skammta hjá heilbrigðum einstaklingum. Frásog er nánast algjört eftir inntöku og almennt aðgengi er hátt. Aðgengi við inntöku varenicilins er óháð máltíðum eða hvenær dags lyfið er tekið.

### Dreifing

Vareniclin dreifist um vefi, þar með talið til heilans. Sýnilegt dreifirúmmál var að meðaltali 415 lítrar (%CV=50) við jafnvægi (steady-state). Próteinbinding varenicilins í plasma er lág ( $\leq 20\%$ ) og óháð bæði aldri og nýrnastarfsemi. Í nagdýrum kemst vareniclin yfir fylgju og skilst út í brjóstamjólki.

### Umbrot

Vareniclin er lítið umbrotið og um 92% skilst út óbreytt með þvagi og minna en 10% er skilið út sem umbrotsefni. Á meðal umbrotsefna í þvagi eru vareniclin N-carbamoylglucuronid og hydroxyvareniclin. Vareniclin er 91% af lyfjatengdum efnum í blóðrás. Á meðal umbrotsefna sem finnast í litlu magni í blóðrás eru vareniclin N-carbamoylglucuronid og N-glucosylvareniclin.

*In vitro* rannsóknir sýna að vareniclin hindrar ekki cýtókróm P450 ensímin ( $IC_{50} > 6.400$  ng/ml). P450 ensímkerfin sem prófuð voru fyrir hindrun voru: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4/5. Vareniclin hvatti ekki virkni cýtókróms P450 ensímanna 1A2 og 3A4 þegar það var prófað á lifrarfrumum úr mönnum *in vitro*. Því er vareniclin ólíklegt til að hafa áhrif á lyfjahvörf efna sem eru aðallega umbrotin fyrir tilstilli cýtókróm P450 ensímkerfa.

### Brotthvarf

Helmingunartími brotthvarfs varenicilins er u.þ.b. 24 klukkustundir. Brotthvarf varenicilins um nýru er aðallega með gauklasíun auk virkrar pípluseytingar gegnum lífrænar katjón ferjur (organic cationic transporter (OCT2)). (Sjá kafla 4.5).

### Línulegt/ólínulegt samband

Vareniclin sýnir línuleg lyfjahvörf eftir stakan (0,1 til 3 mg) skammt og endurtekna (1 til 3 mg/sólarhring) skammta.

### Lyfjahvörf í sérstökum sjúklingahópum

Sýnt hefur verið fram á í sérstökum lyfjavarfarannsóknnum og í lyfjavarfagreiningum á þýði að aldur, kynþáttur, kyn, reykingarástand eða notkun annarra lyfja samhliða hafa engin klínísk áhrif á lyfjahvörf varenicilins.

### *Skert lifrarstarfsemi*

Þar sem vareniclin er ekki umbrotið í lifur, ættu lyfjahlvörf sjúklinga með skerta lifrarstarfsemi að vera óbreytt (sjá kafla 4.2).

### *Skert nýrnastarfsemi*

Lyfjahlvörf vareniclins voru óbreytt hjá sjúklingum með væga nýrnabilun (áætluð kreatínín úthreinsun > 50 ml/mín. og ≤ 80 ml/mín.). Hjá sjúklingum með meðalsvæna nýrnabilun (áætluð kreatínín úthreinsun ≥ 30 ml/mín. og ≤ 50 ml/mín.) var útsetning vareniclins 1,5 sinnum meiri samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi (áætluð kreatínín úthreinsun > 80 ml/mín.). Hjá sjúklingum með alvarlega nýrnabilun (áætluð kreatínín úthreinsun < 30 ml/mín.), var útsetning vareniclins 2,1 sinnum meiri. Hjá sjúklingum með nýrnabilun á lokastigi (ESRD) var vareniclin fjarlægð á virkan hátt með blóðskilun (sjá kafla 4.2).

### *Aldraðir*

Lyfjahlvörf vareniclins hjá öldruðum einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (á aldrinum 65-75 ára) er svipuð og hjá ungum einstaklingum (sjá kafla 4.2). Aldraðir einstaklingar með skerta nýrnastarfsemi, vinsamlega sjá kafla 4.2.

### *Börn*

Lyfjahlvörf vareniclins eftir staka og endurtekna skammta hafa verið rannsökuð hjá börnum og unglingum á aldrinum frá og með 12 ára og til og með 17 ára og voru þau u.þ.b. í hlutfalli við skammtastærð á því skammtabili sem rannsakað var, 0,5 mg til 2 mg á sólarhring. Altæk útsetning við stöðugt ástand hjá unglingum sem vógu > 55 kg, metin með AUC (0-24), var sambærileg við það sem sást við sömu skammta hjá fullorðnum. Við gjöf 0,5 mg tvisvar á sólarhring var dagleg útsetning vareniclins við stöðugt ástand að meðaltali hærri (sem nam u.þ.b. 40%) hjá unglingum sem vógu ≤ 55 kg en hjá fullorðnum. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun lyfsins hjá börnum undir 18 ára aldri og ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta (sjá kafla 4.2).

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Aðrar upplýsingar en klínískar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, byggt á hefðbundnum rannsóknum á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni, frjósemi og fóstursvexti. Í tilraun þar sem karlkyns rottum var gefið vareniclin í 2 ár sást aukin skammtaháð tíðni brúnfituæxla (æxli í brúnni fitu). Hjá afkvæmum unगाfullra rotta, sem meðhöndlaðar voru með vareniclini, kom fram minnkuð frjósemi og aukning í viðbragðsheyrn (sjá kafla 4.6). Þessi áhrif komu einungis fram við útsetningu sem álitin er nægjanlega mikið umfram hámarks útsetningu hjá mönnum og hafa þar með lítið vægi við klíníska notkun. Aðrar upplýsingar en klínískar gefa til kynna að sjúklingar geta orðið háðir vareniclini en ekki jafn sterkt og nikótíni. Í klínískum rannsóknum á mönnum var lítil tilhneiging til að misnota vareniclin.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Töflukjarni

Sellulósi, örkristallaður  
Kalsíum vetnisfosfat vatnsfrítt  
Kroskarmellósa natríum  
Vatnsfrí kísilkvoða  
Magnesíumsterat

#### Filmuhúð

Hýprómellósi  
Titantvíoxíð (E171)

Makrógol 400  
Indígókarmin Aluminium Lake E132  
Þríasetín

## 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

## 6.3 Geymsluþol

Glös: 2 ár.  
Þynnur: 3 ár.

## 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Þynnur: Geymið við lægri hita en 30°C.  
HDPE glas: Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

## 6.5 Gerð fláts og innihald

### Pakking fyrir viðhaldsmeðferð

PCTFE / PVC þynnur með álfilmu á bakhlið í pakkingu sem inniheldur 28 x 1 mg filmuhúðaðar töflur í tvöföldu hitainnsigliðu spjaldi.

PCTFE / PVC þynnur með álfilmu á bakhlið í pakkingu sem inniheldur 56 x 1 mg filmuhúðaðar töflur í tvöföldu hitainnsigliðu spjaldi.

PCTFE / PVC / þynnur með álfilmu á bakhlið í öskju sem inniheldur 28 x 1 mg filmuhúðaðar töflur.

PCTFE / PVC / þynnur með álfilmu á bakhlið í öskju sem inniheldur 56 x 1 mg filmuhúðaðar töflur.

PCTFE / PVC / þynnur með álfilmu á bakhlið í öskju sem inniheldur 112 x 1 mg filmuhúðaðar töflur.

PCTFE / PVC / þynnur með álfilmu á bakhlið í öskju sem inniheldur 140 x 1 mg filmuhúðaðar töflur.

PVC þynnur með álfilmu á bakhlið í pakkingu sem inniheldur 28 x 1 mg filmuhúðaðar töflur í tvöföldu hitainnsigliðu spjaldi.

PVC þynnur með álfilmu á bakhlið í pakkingu sem inniheldur 56 x 1 mg filmuhúðaðar töflur í tvöföldu hitainnsigliðu spjaldi.

PVC þynnur með álfilmu á bakhlið í öskju sem inniheldur 28 x 1 mg filmuhúðaðar töflur.

PVC þynnur með álfilmu á bakhlið í öskju sem inniheldur 56 x 1 mg filmuhúðaðar töflur.

PVC þynnur með álfilmu á bakhlið í öskju sem inniheldur 112 x 1 mg filmuhúðaðar töflur.

PVC þynnur með álfilmu á bakhlið í öskju sem inniheldur 140 x 1 mg filmuhúðaðar töflur.

Háþéttni-polýetýlen (HDPE) glas með polýprópýlen öryggisloki og ál filmu/polýetýlen innsigli sem inniheldur 56 x 1 mg filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Bretlandi

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 26. september 2009  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 29. júní 2016

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>

## 1. HEITI LYFS

CHAMPIX 0,5 mg filmuhúðaðar töflur.

CHAMPIX 1 mg filmuhúðaðar töflur.

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 0,5 mg vareniclin (sem tartrat).

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 1 mg vareniclin (sem tartrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðaðar töflur

0,5 mg filmuhúðaðar töflur sem eru 4 mm x 8 mm: Hvítar, hylkjalaga, tvíkúptar töflur merktar „Pfizer“ á annarri hliðinni og „CHX 0.5“ á hinni.

1 mg filmuhúðaðar töflur sem eru 5 mm x 10 mm: Ljósbláar, hylkjalaga, tvíkúptar töflur merktar „Pfizer“ á annarri hliðinni og „CHX 1.0“ á hinni.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

CHAMPIX er notað hjá fullorðnum til að hætta reykingum.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

#### Skammtar

Ráðlagður skammtur er 1 mg vareniclin tvisvar á sólarhring eftir skammtaaðlögun í eina viku skv. eftirfarandi töflu:

Dagur 1-3:	0,5 mg einu sinni á sólarhring
Dagur 4-7:	0,5 mg tvisvar á sólarhring
Dagur 8- lok meðferðar:	1 mg tvisvar á sólarhring

Sjúklingur skal velja dag sem á að hætta að reykja. CHAMPIX meðferð skal venjulega hefjast 1-2 vikum fyrir þann dag (sjá kafla 5.1). Meðferð með CHAMPIX skal standa yfir í 12 vikur.

Fyrir þá sjúklinga sem eru algjörlega hættir að reykja eftir 12 vikna meðferð má hugleiða 12 vikna viðbótarmeðferð með 1 mg tvisvar á sólarhring til að auka líkur á áframhaldandi reykbindindi (sjá kafla 5.1).

Íhuga skal að leyfa sjúklingum sem ekki hafa getu eða vilja til að hætta snögglega að reykja að minnka reykingarnar smám saman með CHAMPIX. Sjúklingar ættu að draga úr reykingum á fyrstu 12 meðferðarvikunum og hætta þeim í lok þess tímabils. Sjúklingar skulu því næst halda áfram að taka CHAMPIX í aðrar 12 vikur, sem þýðir að meðferðin varir í alls 24 vikur (sjá kafla 5.1).

Sjúklingar, sem langar til að hætta að reykja en tókst ekki að hætta meðan á fyrri meðferð með CHAMPIX stóð, eða byrjuðu aftur eftir meðferðina, geta haft gagn af því að reyna aftur að hætta að reykja með CHAMPIX (sjá kafla 5.1).

Sjúklingar sem ekki þola aukaverkanir CHAMPIX geta fengið skammtinn minnkaðan niður í 0,5 mg tvisvar á dag, tímabundið eða allan tímann sem lyfjagjöf stendur yfir.

Hættan á að reykbindindi mistakist er mest fyrst eftir að meðferð er hætt. Hjá sjúklingum í mestri áhættu á að reykbindindið mistakist má hugleiða að minnka skammta smám saman í lok meðferðar (sjá kafla 4.4).

#### *Aldraðir*

Ekki þarf að breyta skömmtun hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.2). Þar sem aldraðir hafa oft skerta nýrnastarfsemi er ráðlagt að meta hana áður en meðferð hefst.

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki þarf að breyta skömmtum hjá sjúklingum með væga (áætluð kreatínín úthreinsun > 50 ml/mín. og ≤ 80 ml/mín.) til meðal svæsna (áætluð kreatínín úthreinsun ≥ 30 ml/mín. og ≤ 50 ml/mín.) nýrnabilun.

Minnska má skammta í 1 mg einu sinni á sólarhring fyrir sjúklinga með meðal svæsna nýrnabilun finni þeir fyrir óþægilegum aukaverkunum.

Ráðlagður skammtur fyrir sjúklinga með alvarlega nýrnabilun (áætluð kreatínín úthreinsun < 30 ml/mín.) er 1 mg CHAMPIX einu sinni á sólarhring. Í byrjun skal gefa 0,5 mg einu sinni á sólarhring fyrstu 3 dagana og auka síðan skammtinn í 1 mg einu sinni á sólarhring. Meðferð á sjúklingum með nýrnabilun á lokastigi er ekki ráðlögð þar sem klínísk reynsla af notkun CHAMPIX hjá þessum hóp er ekki nægjanleg (sjá kafla 5.2).

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Ekki þarf að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

#### *Börn*

Ekki hefur verið enn sýnt fram á öryggi og verkun CHAMPIX hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

#### Lyfjagjöf

CHAMPIX er til inntöku og töflurnar á að gleypa heilar með vatni. CHAMPIX má taka með eða án matar.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Áhrif þess að hætta að reykja

Lífeðlisfræðilegar breytingar sem verða við það að hætta að reykja, með eða án CHAMPIX, geta haft áhrif á lyfhrif og lyfjahvörf sumra lyfja og gæti því þurft að breyta skömmtum (t.d. theophyllín, warfarín og insúlín). Plasmastyrkur CYP1A2 hvarfefna getur hækkað við það að hætta að reykja þar sem reykingar hvetja CYP1A2.

#### Einkenni af taugafræðilegum og geðrænum toga

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá breytingum á hegðun eða hugsun, kvíða, geðrofi, skapsveiflum, árásgirni, þunglyndi, sjálfsvígshugsunum, sjálfsvígshögðun og sjálfsvígstílaunum hjá sjúklingum sem reynt hafa að hætta reykingum með CHAMPIX.

Gerð var stór slembiröðuð, tvíblind samanburðarrannsókn með virkum samanburði og lyfleysu til að bera saman hættu á alvarlegum taugageðrænum aukaverkunum hjá sjúklingum með og án sögu um geðraskanir sem fengu meðferð til að hætta reykingum með vareniclini, búprópióni, uppþótarmeðferð með nikótínplástri (NRT) eða lyfleysu. Aðalöryggisendapunktur var samansafn taugageðrænna aukaverkana sem hafa verið tilkynntar eftir markaðssetningu lyfsins.

Notkun vareniclins hjá sjúklingum með eða án sögu um geðraskanir tengdist ekki aukinni hættu á alvarlegum taugageðrænum aukaverkunum í samsettum aðalendapunkti í samanburði við lyfleysu (sjá kafla 5.1 **Lyfhrif - rannsókn á þátttakendum með og án sögu um geðraskanir**).

Geðdeyfð, sem í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur í för með sér sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígstilraunir, getur verið einkenni nikótínfráhvarfs.

Læknar eiga að vera meðvitaðir um hugsanlega hættu á alvarlegum taugageðrænum einkennum hjá sjúklingum sem eru að reyna að hætta að reykja með eða án lyfja. Ef alvarleg taugageðræn einkenni koma fram við meðferð með vareniclini eiga sjúklingar þegar í stað að hætta inntöku vareniclins og hafa samband við heilbrigðisstarfsmann til að endurmeta meðferðarmöguleikana.

### Saga um geðraskanir

Það að hætta að reykja, með eða án lyfjameðferðar, hefur verið tengt við versnun undirliggjandi geðrænna sjúkdóma (t.d. þunglyndis).

Til eru gögn úr CHAMPIX-rannsóknnum á því að hætta að reykja um sjúklinga með sögu um geðraskanir (sjá kafla 5.1).

Í klínískri rannsókn á því að hætta að reykja var oftast tilkynnt um taugageðrænar aukaverkanir hjá sjúklingum með sögu um geðraskanir í samanburði við þá sem höfðu ekki sögu um geðraskanir, óháð meðferð (sjá kafla 5.1).

Gæta skal sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með sögu um geðræna sjúkdóma og ráðleggja skal sjúklingum með tilliti til þess.

### Krampar

Í klínískum rannsóknnum og eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið tilkynnt um krampa hjá sjúklingum sem fengið hafa CHAMPIX, bæði sjúklingum sem hafa sögu um krampa og sjúklingum sem enga sögu hafa um krampa. Gæta á varúðar við notkun CHAMPIX hjá sjúklingum sem hafa sögu um krampa og aðra kvilla sem geta lækkað krampaþröskuld.

### Þegar meðferð er hætt

Við lok meðferðar gætti aukinnar skapstygðar, löngunar til að reykja, þunglyndis og/eða svefnleysis hjá allt að 3% sjúklinga þegar meðferð CHAMPIX var hætt. Sá sem ávísar lyfinu skal upplýsa sjúkling um þetta og ræða hugsanlega þörf á að minnka skammta smám saman í lok meðferðar.

### Hjarta- og æðakvillar

Beina skal þeim fyrirmælum til sjúklinga sem taka CHAMPIX að tilkynna sínum lækni ef þeir fá nýtilkomna hjarta-eða æðakvilla eða versnun á hjarta-og æðakvillum og leita sér tafarlaust læknishjálpar ef þeir fá einkenni hjartadreps og heilablóðfalls (sjá kafla 5.1).

### Ofnæmisviðbrögð

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá ofnæmisviðbrögðum þ.á m. ofsabjúg hjá sjúklingum sem fengið hafa meðferð með vareniclini. Meðal klínískra einkenna voru þroti í andliti, munni (tungu, vörum og tannholdi), hálsi (koki og barkakýli) og á útlimum. Mjög sjaldan hefur verið greint frá



lífshættulegum ofsabjúg sem þarfnaðist bráðrar lækni meðferðar vegna öndunarferðleika. Sjúklingar sem fá þessi einkenni skulu hætta meðferð með vareniclini og hafa samband við bráðamóttöku samstundis.

#### Viðbrögð í húð

Eftir markaðssetningu hefur einnig verið greint frá mjög sjaldgæfum en alvarlegum húðviðbrögðum, þ.á m. Stevens-Johnson heilkenni og regnbogaróðasótt hjá sjúklingum sem hafa fengið vareniclin. Þar sem slík húðviðbrögð geta verið lífshættuleg skulu sjúklingar hætta meðferð um leið og fyrstu útbrot eða húðviðbrögð koma fram og hafa samband við bráðamóttöku samstundis.

#### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Samkvæmt eiginleikum vareniclins og klínískri reynslu hefur CHAMPIX engar marktækar klínískar milliverkanir. Ekki er þörf á að breyta skömmtum CHAMPIX eða lyfja sem tekin eru samhliða og nefnd eru hér á eftir.

*In vitro* rannsóknir sýna að vareniclin er ólíklegt til að hafa áhrif á lyfjahvörf efna sem hvarfast aðallega fyrir tilstuðlan cýtókróm P450 ensímanna.

Enn fremur eru virk efni sem hafa áhrif á cýtókróm P450 kerfið ólíklegt til að hafa áhrif á lyfjahvörf vareniclins þar sem umbrot vareniclins er minna en 10% af úthreinsuninni (sjá kafla 5.2). Því er ekki nauðsynlegt að breyta CHAMPIX skömmtum.

*In vitro* rannsóknir sýna að vareniclin hindrar ekki nýrnaflutningsprótein í mönnum við ráðlagða skammta. Því er ólíklegt að virk efni sem skilin eru út með nýrnaseytingu (t.d. metformin-sjá fyrir neðan) verði fyrir áhrifum vareniclin.

#### Metformin

Vareniclin hafði ekki áhrif á lyfjahvörf metformins. Metformin hafði engin áhrif á lyfjahvörf vareniclins.

#### Cimetidine

Samtímis gjöf cimetidine með vareniclini jók almenna útsetningu vareniclins um 29% vegna skerðingar á útskilnaði vareniclins um nýru. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum fyrir sjúklinga miðað við rannsóknir á samtímis gjöf cimetidins hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi eða væga til meðalsvæsna nýrnabilun. Forðast skal samtímis gjöf cimetidins og vareniclins hjá sjúklingum með alvarlega nýrnabilun.

#### Digoxin

Vareniclin hafði ekki áhrif á lyfjahvörf digoxins, við jafnvægi.

Warfarin: Vareniclin hafði ekki áhrif á lyfjahvörf warfaríns. Vareniclin hafði ekki áhrif á próthrombintíma (INR). Lyfjahvörf warfaríns geta breyst við það eitt að hætta að reykja (sjá kafla 4.4).

#### Alkóhól

Takmarkað magn klínískra upplýsinga liggur fyrir um hugsanlegar milliverkanir alkóhóls og vareniclins. Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá auknum vímuáhrifum af alkóhóli hjá sjúklingum sem fengið hafa meðferð með vareniclini. Orsakatengsl milli þessara atvika og notkun vareniclins hafa ekki verið staðfest.

Notkun samhliða öðrum meðferðum við að hætta að reykja:

## Búprópión

Vareniclin hafði ekki áhrif á lyfjahvörf búprópións, við jafnvægi.

### Uppbótarmeðferð með nikótíni (Nicotine replacement therapy (NRT))

Þegar vareniclin og uppbótarmeðferð með nikótíni um húð var beitt samtímis á reykingamenn í 12 sólarhringa mældist, á lokadegi rannsóknarinnar, tölfræðilega marktæk lækkun í meðalslagbilsþrýstingi (meðaltal 2,6 mmHg). Í þessari rannsókn var ógleði, höfuðverkur, uppköst, svimi, meltingartruflanir og þreyta algengari við samtímis gjöf en þegar uppbótarmeðferð með nikótíni var beitt eingöngu.

Öryggi og árangur CHAMPIX samtímis öðrum reykingameðferðum hefur ekki verið rannsakað.

## 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

### Meðganga

Allnokkrar upplýsingar liggja fyrir um notkun lyfsins á meðgöngu og þær benda til þess að vareniclin valdi hvorki vansköpun né eiturveknum á fóstur/nýbura (sjá kafla 5.1).

Dýrarrannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Sem varúðarráðstöfun er æskilegt að forðast notkun vareniclin á meðgöngu (sjá kafla 5.1).

### Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort vareniclin skiljist út í brjóstamjól. Dýrarrannsóknir benda til þess að svo sé. Meta skal hvort vegi þyngra, ávinningurinn sem barnið hefur af brjóstgjöf eða ávinningur móðurinnar af CHAMPIX meðferð, áður en ákveðið er hvort halda skuli áfram brjóstgjöf eða hætta henni.

### Frjósemi

Engar klínískar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um áhrif vareniclin á frjósemi.

Forklínískar rannsóknir sýndu ekki fram á áhættu hjá mönnum, byggt á hefðbundnum rannsóknum á frjósemi karl- og kvenrottna (sjá kafla 5.3).

## 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

CHAMPIX hefur lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. CHAMPIX getur valdið svima og svefnhöfga og getur því haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sjúklingum er ráðlagt að aka ekki bíl, stjórna tækjum eða vinna áhættusama vinnu fyrr en þeir vita hvort lyfið hefur áhrif á getu þeirra til að framkvæma slíka hluti.

## 4.8 Aukaverkanir

### Samantekt um öryggi

Ýmis einkenni geta komið fram þegar hætt er að reykja, með eða án meðferðar. Til dæmis hafa andleg vanlíðan og þunglyndi, svefnleysi, skapstygð, ergelsi eða reiði, kvíði, einbeitingarskortur, eirðarleysi, hægur hjartsláttur, aukin matarlyst eða þyngdaráukning komið fram hjá sjúklingum sem reyna að hætta að reykja. Ekki hefur verið reynt að hanna eða greina CHAMPIX rannsóknir þannig að hægt sé að aðgreina aukaverkanir tengdar rannsóknarlyfinu frá hugsanlegum fráhrarfseinkennum nikótíns. Aukaverkanir byggjast á mati á gögnum úr fasa 2-3 rannsóknum sem framkvæmdar voru fyrir markaðssetningu lyfsins og eru uppfærðar á grundvelli samanlagðra niðurstaðna úr 18 samanburðarrannsóknum með lyfleysu fyrir og eftir markaðssetningu. Í þeim fengu u.þ.b. 5.000 sjúklingar vareniclin meðferð.

Ógleði (28,6%) var algengasta aukaverkunin hjá sjúklingum sem fengu ráðlagðan skammt, 1 mg tvisvar á sólarhring í framhaldi af ráðlögðum aðlögunarskammti. Í flestum tilfellum kom ógleðin fram snemma á meðferðartímanum og var þá væg eða meðalsvæsin og olli því sjaldan að sjúklingar gæfust upp.

#### Listi yfir aukaverkanir í töflu

Í töflunni hér fyrir neðan eru allar aukaverkanir, sem komu fyrir oftast en hjá lyfleysuhópnum, flokkaðar eftir líffæraflokki og tíðni (mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ) og mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ )).

Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir
<b>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</b>	
Mjög algengar	Nefkoksbólga
Algengar	Berkjubólga, skútabólga
Sjaldgæfar	Sveppasýking, veirusýking
<b>Blóð og eitlar</b>	
Mjög sjaldgæfar	Fækkun blóðflagna
<b>Efnaskipti og næring</b>	
Algengar	Þyngdaraukning, minnkuð matarlyst, aukin matarlyst
Sjaldgæfar	Blóðsykurshækkun
Mjög sjaldgæfar	Sykursýki, ofþorsti
<b>Geðræn vandamál</b>	
Mjög algengar	Óeðlilegir draumar, svefnleysi
Sjaldgæfar	Sjálfsvígshugsanir, árásargirni, hræðsluköst, óeðlilegar hugsanir, eirðarleysi, skapsveiflur, þunglyndi*, kvíði*, ofskynjanir*, aukin kynhvöt, minnkuð kynhvöt
Mjög sjaldgæfar	Geðrof, svefnganga, óeðlileg hegðun, vanlíðan, hæg hugsun (bradyphrenia)
<b>Taugakerfi</b>	
Mjög algengar	Höfuðverkur
Algengar	Svefnhöfði, sundl, breyting á bragðskyni
Sjaldgæfar	Krampar, skjálfti, svefndrungi, minnkað snertiskyn
Mjög sjaldgæfar	Heilablóðfall (cerebrovascular accident), ofstæling, tormæli, óeðlileg samhæfing, dauft bragðskyn, breytingar á sólarhringssvefnmynstri
<b>Augu</b>	
Sjaldgæfar	Tárubólga, augnverkur
Mjög sjaldgæfar	Flyksur fyrir augum, mislit augnhvíta, ljósopsvíkkun, ljósfælni, nærsýni, aukin taramyndun
<b>Eyru og vöfundarhús</b>	
Sjaldgæfar	Eyrnasuð
<b>Hjarta</b>	
Sjaldgæfar	Hjartadrep, hjartaöng, hraðtaktur, hjartsláttarónot, aukinn hjartsláttur
Mjög sjaldgæfar	Gáttatif, ST-lækkun á hjartalínuriti, minnkuð T-bylgja á hjartalínuriti
<b>Æðar</b>	
Sjaldgæfar	Hækkaður blóðþrýstingur, hitasteypa
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>	
Algengar	Mæði, hósti
Sjaldgæfar	Bólga í efri hluta öndunarveggar, stífla í öndunarvegi, raddtruflun, ofnæmiskvef, erting í koki, stíflur í kinnholum, nefholsleki, nefrennsli
Mjög sjaldgæfar	Verkur í barkakýli, hrotur

<b>Flokkun eftir líffærum</b>	<b>Aukaverkanir</b>
<b>Meltingarfæri</b>	
Mjög algengar	Ógleði
Algengar	Maga- vélindis-bakflæðissjúkdómur, uppköst, hægðatregða, niðurgangur, þaninn kviður, kviðverkur, tannþína, meltingartruflanir, vindgangur, munnþurrkur
Sjaldgæfar	Blóðhægðir, magabólga, breyting í þörmum, ropi, munnangur, verkur í tannholdi
Mjög sjaldgæfar	Blóðuppköst, óeðlilegar hægðir, skán á tungu
<b>Húð og undirhúð</b>	
Algengar	Húðútbrot, kláði
Sjaldgæfar	Hörundsroði, gelgjuþrymlar, aukin svitamyndun, nætursviti
Mjög sjaldgæfar	Alvarleg húðviðbrögð, þ. á m. Stevens Johnson heilkenni og regnbogaróðasótt, ofsabjúgur
<b>Stoðkerfi og stoðvefur</b>	
Algengar	Liðverkir, vöðvaverkir, bakverkir
Sjaldgæfar	Vöðvakrampar, verkur í brjóstakassa
Mjög sjaldgæfar	Stífleiki í liðum, geislungabólga
<b>Nýru og þvagfæri</b>	
Sjaldgæfar	Óeðlilega tíð þvaglát, næturmiga
Mjög sjaldgæfar	Sykur í þvagi, ofsamiga
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>	
Sjaldgæfar	Asatíðir (menorrhagia)
Mjög sjaldgæfar	Útferð frá leggöngum, kynlífstruflun
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	
Algengar	Brjóstverkur, þreyta
Sjaldgæfar	Óþægindi fyrir brjósti, inflúensulík einkenni, sóthiti, þróttleysi, slen
Mjög sjaldgæfar	Kuldatilfinning, blöðrur
<b>Rannsóknarniðurstöður</b>	
Algengar	Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa
Mjög sjaldgæfar	Óeðlileg sæðisgreining, aukning C-hvarfgjarnra prótína, minnkað kalsíummagn í blóði
* Tíðni áætluð útfrá áhorfsrannsókn þar sem fylgst var með skilgreindum hópi einstaklinga eftir markaðssetningu	

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

#### **4.9 Ofskömmtun**

Engar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmtun.

Ef um er að ræða ofskömmtun skal veita stuðningsmeðferð eftir þörfum.

Sýnt hefur verið fram á að hægt er að fjarlægja vareniclin með blóðskilun hjá sjúklingum með nýrnabilun á lokastigi (sjá kafla 5.2), samt sem áður er engin reynsla af blóðskilun eftir ofskömmtun.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur lyf með verkun á taugakerfið; Lyf gegn fíkn; Lyf gegn nikótínfíkn, ATC flokkur: N07BA03

#### Verkunarmáti

Vareniclin binst af mikilli sækni og sértækt við  $\alpha 4\beta 2$  taugunga nikótín acetýlkólín viðtaka, þar sem það virkar sem hlutaörvi (partial agonist) - efni sem hefur bæði örvandi (agonist) virkni, með lægri eigin hámarksvirkni en nikótín, og hemilvirkni í návist nikótíns.

Raflífeðlisfræðilegar rannsóknir *in vitro* og taugaefnafræðilegar rannsóknir *in vivo* hafa sýnt að vareniclin binst  $\alpha 4\beta 2$  taugungs nikótín acetýlkólín viðtaka og örvar viðtakaháða virkni viðtakans en við marktækt minni styrk en nikótín. Nikótín keppir um sama  $\alpha 4\beta 2$  nAChR bindistað en vareniclin hefur meiri sækni. Þess vegna getur vareniclin hindrað getu nikótíns til að virkja að fullu  $\alpha 4\beta 2$  viðtakann og mesolimbic dópamín kerfið, en það er sú taugastarfsemi sem leiðir til reykingaþarfar og þeirrar jákvæðu upplifunar sem reykingar veita. Vareniclin er mjög sértækt og binst mun sterkar við undirflokk  $\alpha 4\beta 2$  viðtakans ( $K_i=0,15$  nM) en aðra algenga nikótín viðtaka ( $\alpha 3\beta 4$   $K_i=84$  nM,  $\alpha 7$   $K_i=620$  nM,  $\alpha 1\beta\gamma\delta$   $K_i=3.400$  nM), eða við „non-nikótín“ viðtaka og ferjur ( $K_i > 1\mu\text{M}$ , nema við 5-HT3 viðtaka;  $K_i=350$  nM).

#### Lyfhrif

Verkun CHAMPIX við að hætta að reykja er afleiðing hlutaörvavirkni vareniclins á  $\alpha 4\beta 2$  nikótínviðtakann þar sem bindingin framkallar verkun sem er nægjanleg til að draga úr þörf og fráhrarfseinkennum (örvandi verkun) og minnkar sömuleiðis jákvæða upplifun og reykingaþörf með því að hindra bindingu nikótíns við  $\alpha 4\beta 2$  viðtakann (hemilvirkni).

#### Klínísk verkun og öryggi

Meðferðir til að hætta reykingum eru líklegri til að bera árangur hjá þeim sjúklingum sem vilja sjálfir hætta að reykja og fá til þess ráðgjöf og stuðning.

Sýnt var fram á áhrif CHAMPIX við að hætta að reykja í 3 klínískum rannsóknum með reykingamönnum sem höfðu reykt lengi ( $\geq 10$  sigarettur á sólarhring). Tvö þúsund sex hundruð og níttján (2619) sjúklingar fengu CHAMPIX 1 mg tvisvar á sólarhring (skammtar aðlagaðir á fyrstu vikum), 669 sjúklingar fengu búprópíón 150 mg tvisvar á sólarhring (skammtar einnig aðlagaðir) og 684 sjúklingar fengu lyfleysu.

#### *Klínískar samanburðarrannsóknir*

Í tveimur nákvæmlega eins tvíblindum klínískum rannsóknum voru borin saman áhrif CHAMPIX (1 mg tvisvar á sólarhring), búprópíón með forðaverkun (150 mg tvisvar á sólarhring) og lyfleysu við tilraun til að hætta að reykja. Á þessu 52 vikna tímabili rannsóknarinnar fengu sjúklingar meðferð í 12 vikur, og þar á eftir 40 vikur án meðferðar.

Fyrsti endapunktur rannsókna var 4ra-vikna samfelld reyklaust tímabil (4W-CQR) frá viku 9 til viku 12 staðfest með mælingu á kolmónoxíði (CO). Fyrsti endapunktur CHAMPIX sýndi tölfræðilega yfirburði samanborið við búprópíón og lyfleysu.

Eftir 40 vikna tímabil án meðferðar, var annar endapunktur rannsókna hlutfall samfellds reykleysis (continuous abstinence rate (CA)) á viku 52. CA var skilgreint sem hlutfall þeirra sem reyktu ekkert (ekki einu sinni píuðu sigarettu) frá viku 9 til viku 52 og mældust ekki með CO gildi  $> 10$  ppm. 4W-CQR (vika 9-12) og CA hlutfall (vika 9-52) úr rannsóknum 1 og 2 má sjá í eftirfarandi töflu:

	Rannsókn 1 (n=1022)		Rannsókn 2 (n=1023)	
	4W CQR	CA vika 9-52	4W CQR	CA vika 9-52
CHAMPIX	44,4%	22,1%	44,0%	23,0%
Búprópíón	29,5%	16,4%	30,0%	15,0%
Lyfleysa	17,7%	8,4%	17,7%	10,3%
Líkindahlutfall CHAMPIX á móti lyfleysu	3,91 p<0,0001	3,13 p<0,0001	3,85 p<0,0001	2,66 p<0,0001
Líkindahlutfall CHAMPIX á móti búprópíón	1,96 p<0,0001	1,45 p=0,0640	1,89 p<0,0001	1,72 p=0,0062

### Upplifun sjúklinga um sára þörf, fráhrarfseinkenni og reykingaþörf

Á meðan meðferð stóð bæði í rannsókn 1 og 2 minnkaði þörfin og löngunin til að gefast upp verulega hjá sjúklingum sem fengu af handahófi CHAMPIX samanborið við lyfleysu. CHAMPIX minnkaði einnig marktækt reykingaþörf, sem getur viðhaldið reykingahegðun hjá sjúklingum sem reykja meðan á meðferð stendur samanborið við lyfleysu. Áhrif vareniclíns á þörf, fráhrarfseinkenni og reykingaþörf voru ekki metin í langtíma eftirfylgni fasa, án meðferðar.

### Rannsókn á viðhaldi bindindis

Í þriðju rannsókninni var metið hversu vel gekk að viðhalda bindindinu eftir 12 vikna viðbótarmeðferð með CHAMPIX. Sjúklingar í þessari opnu rannsókn (n=1.927) fengu CHAMPIX 1 mg tvisvar á sólarhring í 12 vikur. Sjúklingar sem voru hættir að reykja í viku 12 fengu handahófskennt ýmist CHAMPIX (1 mg tvisvar á sólarhring) eða lyfleysu í aðrar 12 vikur þar til heildartími rannsóknarinnar var samtals 52 vikur.

Fyrsti endapunktur rannsóknarinnar var CO-staðfesting á reykleysishlutfallinu frá viku 13 til viku 24 í tvíblindum meðferðarhluta. Annar lykilendapunktur var hlutfall samfellds reykleysis (CA) frá viku 13 til viku 52.

Þessi rannsókn sýndi ávinning af því að nota 12 vikna viðbótarmeðferð með CHAMPIX 1 mg tvisvar á sólarhring til að viðhalda reykingarbindindi í samburði við lyfleysu; ávinningur umfram lyfleysu hélst út viku 52. Helstu niðurstöður er að finna í eftirfarandi töflu:

### Hlutfall samfellds reykleysis hjá sjúklingum sem fengu Champix, borið saman við lyfleysu

	CHAMPIX n=602	Lyfleysa N=604	Mismunur (95% CI)	Líkindahlutfall (OR) (95% CI)
CA* vika 13-24	70,6%	49,8%	20,8% (15,4%; 26,2%)	2,47 (1,95; 3,15)
CA* vika 13-52	44,0%	37,1%	6,9% (1,4%; 12,5%)	1,35 (1,07; 1,70)

\*CA: Hlutfall samfellds reykleysis

Eins og er liggur fyrir takmörkuð klínísk reynsla af notkun CHAMPIX meðal fólks af afrískum uppruna til að hægt sé að ákvarða klíníska virkni.

### Breytilegt upphaf reykleysis á milli viku 1 og viku 5

Lagt hefur verið mat á verkun og öryggi vareniclíns hjá reykingamönnum sem höfðu sveigjanleika til að hætta reykingum á milli 1. viku og 5. viku meðferðar. Í þessari 24 vikna rannsókn fengu sjúklingar meðferð í 12 vikur og síðan var fylgst með sjúklingunum án meðferðar í 12 vikur. Hlutfall þeirra sem náðu 4ra-vikna samfelldu reyklusu tímabili (vika 9-12) í vareniclinhópnum var 53,9% og 19,4% í lyfleysuhópnum (mismunur=34,5%, 95% CI: 27,0%-42,0%) og 35,2% þeirra sem voru í vareniclinhópnum náðu því að vera samfelld reyklausir frá viku 9-24 viku samanborið við 12,7% í lyfleysuhópnum (mismunur=22,5%, 95% CI: 15,8% - 29,1%). Þjóða má sjúklingum sem hafa ekki vilja eða getu til að hætta reykingum innan 1-2 vikna að hefja meðferð og velja síðan hvaða dag, innan 5 vikna, þeir vilja hætta reykingum.

### Rannsókn á einstaklingum sem fengu aftur meðferð með CHAMPIX

CHAMPIX var metið í tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 494 sjúklingum sem höfðu áður reynt að hætta að reykja með CHAMPIX og hafði annaðhvort ekki tekist að hætta eða fallið á reykbindindi eftir meðferðina. Einstaklingar sem fengu aukaverkun sem skipti máli meðan á fyrri meðferð stóð voru útilokaðir frá rannsókninni. Þátttakendum var slembiraðað 1:1 í meðferð með CHAMPIX 1 mg tvisvar á dag (N=249) eða með lyfleysu (N=245) í 12 vikur og fylgst var með þeim í allt að 40 vikur eftir meðferð. Sjúklingarnir sem voru teknir með í þessa rannsókn höfðu áður tekið CHAMPIX til að reyna að hætta að reykja (með að lágmarki tveggja vikna heildarmeðferðartíma) að minnsta kosti þremur mánuðum fyrir inngöngu í rannsóknina og höfðu reykt í að minnsta kosti fjórar vikur.

Sjúklingarnir sem fengu CHAMPIX voru með herra hlutfall CO-staðfestingar á reykleysi frá viku 9 til og með viku 12 og frá viku 9 til og með viku 52 samanborið við lyfleysu. Helstu niðurstöður eru teknar saman í eftirfarandi töflu:

#### Hlutfall samfellds reykleysis hjá sjúklingum sem fengu Champix, borið saman við lyfleysu

	CHAMPIX n=249	Lyfleysa n=245	Líkindahlutfall (95% CI), p-gildi
CA* vika 9-12	45,0%	11,8%	7,08 (4,34; 11,55), p<0,0001
CA* vika 9-52	20,1%	3,3%	9,00 (3,97; 20,41), p<0,0001

\*CA: Hlutfall samfellds reykleysis

#### Hætt að reykja með því að draga smám saman úr reykingum

CHAMPIX var metið í 52 vikna tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu með 1.510 einstaklingum sem ekki höfðu getu eða vilja til að hætta að reykja innan fjögurra vikna en sem voru reiðubúnir til að draga smám saman úr reykingum á 12 vikna tímabili áður en þeir hættu. Þátttakendum var slembiraðað til að fá annaðhvort CHAMPIX 1 mg tvisvar á dag (n=760) eða lyfleysu (n=750) í 24 vikur og var síðan fylgt eftir fram í 52. viku eftir að meðferð hófst. Þátttakendum voru gefin fyrirmæli um að fækka reykjum sigarettum um að minnsta kosti helming fyrir lok fjórðu viku meðferðarinnar og síðan aftur um helming fyrir lok áttundu viku meðferðar, með það markmið að ná fullkomnu reykleysi eftir 12 vikur. Í kjölfar fyrstu 12 viknanna, þar sem dregið var úr reykingum, var meðferð haldið áfram í aðrar 12 vikur. Hlutfall samfellds reykleysis (Continuous Abstinence Rate (CAR)) var marktækt herra hjá einstaklingum sem fengu CHAMPIX en þeim sem fengu lyfleysu; helstu niðurstöður er að finna í eftirfarandi töflu:

#### Hlutfall samfellds reykleysis hjá einstaklingum sem fengu Champix, borið saman við lyfleysu

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

\*CA: Hlutfall samfellds reykleysis

Öryggisnið CHAMPIX í þessari rannsókn var í samræmi við það sem sást í rannsóknum fyrir markaðssetningu lyfsins.

#### Einstaklingar með hjarta- og æðasjúkdóma

CHAMPIX var rannsakað í slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn með samanburði við lyfleysu hjá sjúklingum með stöðugan hjarta- eða æðasjúkdóm (annan en háþrýsting, eða auk háþrýstings) sem hafði verið greindur meira en 2 mánuðum áður. Þátttakendum var slembiraðað til að fá CHAMPIX 1 mg tvisvar á dag (n=353) eða lyfleysu (n=350) í 12 vikur og var síðan fylgt eftir í 40 vikur eftir að meðferð lauk. Hlutfall þeirra sem náðu 4-vikna samfelldu reyklausu tímabili í vareniclinhópnum var

47,3% og 14,3% í lyfleysuhópnum og 19,8% þeirra sem voru í vareniclinhópnum náðu því að vera samfellt reyklausir frá 9.-52. viku samanborið við 7,4% í lyfleysuhópnum.

Dauðsföll og alvarleg tilvik hjarta- og æðakvilla voru metin af blindaðri matsnefnd. Eftirtaldir kvillar komu fyrir með tíðni  $\geq 1\%$  í öðrum hvorum meðferðarhópnum meðan á meðferð stóð (eða á næstu 30 dögum eftir að henni lauk): hjartadrep sem ekki leiddi til dauða (1,1% hjá hópnum sem fékk CHAMPIX, borið saman við 0,3% hjá hópnum sem fékk lyfleysu) og sjúkrahúsinnlögn vegna hjartverks (angina pectoris) (0,6% borið saman við 1,1%). Meðan á eftirfylgni í 52 vikur eftir meðferð stóð voru eftirtaldir kvillar meðal þeirra atburða sem voru metnir; þörf fyrir kransæðaaðgerð (coronary revascularisation) (2,0% borið saman við 0,6%), sjúkrahúsinnlögn vegna hjartverks (1,7% borið saman við 1,1%) og nýgreining útlægs æðakvilla (peripheral vascular disease, PVD) eða innlögn vegna aðgerðar við útlægum æðakvilla (1,4% borið saman við 0,6%). Sumir þeirra sjúklinga sem þurftu á kransæðaaðgerð að halda gengust undir hana sem þátt í meðhöndlun hjartadreps sem ekki leiddi til dauða og sjúkrahúsinnlagnar vegna hjartverks. 0,3% sjúklinga í hópnum sem fékk CHAMPIX og 0,6% sjúklinga í hópnum sem fékk lyfleysu létust úr hjarta- eða æðakvillum á þeim 52 vikum sem rannsóknin stóð.

Til að meta öryggi CHAMPIX varðandi hjarta- og æðakvilla á kerfisbundinn hátt var gerð safngreining á niðurstöðum 15 klínískra rannsókna þar sem meðferð stóð í  $\geq 12$  vikur, en í þeim tóku þátt 7002 sjúklingar (4190 fengu CHAMPIX, 2812 fengu lyfleysu). Rannsóknin hjá sjúklingum með stöðugan hjarta- eða æðakvilla, sem lýst er hér að ofan, var tekin með í safngreiningunni.

Lykilgreining á öryggi varðandi hjarta- og æðakvilla tók til tilvika og tímasetningar samsetts lokaviðmiðs alvarlegra meintilvika á hjarta- og æðakerfi (Major Adverse Cardiovascular Events (MACE)), sem skilgreind voru sem dauðsfall af völdum hjarta- eða æðakvilla, hjartaáfall sem ekki leiddi til dauða og heilablóðfall sem ekki leiddi til dauða. Þau tilvik sem féllu undir skilgreiningu á lokaviðmiði voru metin á blindaðan hátt af óháðri matsnefnd. Alls komu fá tilvik MACE fyrir á meðan á meðferð stóð í þeim rannsóknum sem teknar voru með í safngreiningunni (CHAMPIX 7 [0,17%]; lyfleysa 2 [0,07%]). Að auki komu fá tilvik MACE fyrir í allt að 30 daga eftir að meðferð lauk (CHAMPIX 13 [0,31%]; lyfleysa 6 [0,21%]).

Safngreiningin sýndi að hjá sjúklingum sem fengu CHAMPIX var áhættuhlutfall fyrir MACE 2,83 (95% öryggismörk voru frá 0,76 til 10,55,  $p=0,12$ ) hjá sjúklingum á meðan á meðferð stóð og 1,95 (95% öryggismörk voru frá 0,79 til 4,82,  $p=0,15$ ) hjá sjúklingum í allt að 30 daga eftir að meðferð lauk. Þetta jafngildir átlaðri fjölgun um 6,5 MACE-tilvik sem nemur 1.000 sjúklingaárum hjá sjúklingum á meðferð og 6,3 MACE-tilvik sem nemur 1.000 sjúklingaárum hjá sjúklingum sem hafa lokið meðferð. Áhættuhlutfallið fyrir MACE var hærra hjá sjúklingum með áhættuþætti tengda hjarta- og æðakerfi ásamt reykingum samanborið við sjúklinga sem voru ekki með áhættuþætti tengda hjarta- og æðakerfi aðra en reykingar. Í safngreiningunni var tíðni dauðsfalla af öllum orsökum (CHAMPIX 6 [0,14%]; lyfleysa 7 [0,25%]) sambærileg við tíðni dauðsfalla af völdum hjarta- eða æðakvilla (CHAMPIX 2 [0,05%]; placebo 2 [0,07%]) í hópnum sem fengu CHAMPIX borið saman við hópinn sem fékk lyfleysu.

#### *Matsrannsókn á öryggi varðandi hjarta- og æðakerfi hjá einstaklingum með og án sögu um geðraskanir*

Öryggi CHAMPIX varðandi hjarta- og æðakerfi var metið í rannsókn hjá einstaklingum með og án sögu um geðraskanir (yfirrannsókn; sjá kafla 5.1 – *Taugageðrænt öryggi*) og framhaldsrannsókn án meðferðar, matsrannsókn á öryggi varðandi hjarta- og æðakerfi, þar sem 4.595 tóku þátt af þeim 6.293 einstaklingum sem höfðu lokið yfirrannsókninni ( $N=8.058$ ) og þeim var fylgt eftir til viku 52. Af öllum einstaklingum sem fengu meðferð í yfirrannsókninni, voru 1.749 (21,7%) með meðalhættu á hjarta- og æðakvillum og 644 (8,0%) voru með mikla hættu á hjarta- og æðakvillum, eins og hún er skilgreind samkvæmt Framingham kvarðanum.

Aðalendapunkturinn var tími fram að alvarlegum meintilvikum í hjarta- og æðakerfi (major adverse cardiovascular events, MACE), sem skilgreind voru sem dauðsfall af völdum hjarta- eða æðakvilla, hjartaáfall sem leiddi ekki til dauða og heilaslagnar sem leiddi ekki til dauða meðan á meðferðinni stóð. Dauðsföll og hjarta- og æðakvillar voru metin á blindaðan hátt af óháðri matsnefnd.



Eftirfarandi tafla sýnir tíðni MACE og áhættuhlutföll samanborið við lyfleysu fyrir alla meðferðarhópana meðan á meðferð stóð og uppsafnaðar upplýsingar fyrir meðferð plús 30 daga og til rannsóknarloka.

	<b>CHAMPIX N=2016</b>	<b>Búprópión N=2006</b>	<b>NRT N=2022</b>	<b>Lyfleysa N=2014</b>
<b>Á meðferðartíma</b>				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
Áhættuhlutfall (95% CI) á móti lyfleysu	0,29 (0,05; 1,68)	0,50 (0,10; 2,50)	0,29 (0,05; 1,70)	
<b>Á meðferðartíma plús 30 dagar</b>				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
Áhættuhlutfall (95% CI) á móti lyfleysu	0,29 (0,05; 1,70)	0,51 (0,10; 2,51)	0,50 (0,10; 2,48)	
<b>Til rannsóknarloka</b>				
MACE, n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
Áhættuhlutfall (95% CI) á móti lyfleysu	0,39 (0,12; 1,27)	1,09 (0,42; 2,83)	0,75 (0,26; 2,13)	

Notkun CHAMPIX, búprópións og uppbótarmeðferðar með nikótíni (NRT) tengdist ekki aukinni hættu á meintilvikum á hjarta- og æðakerfi hjá reykingamönnum sem fengu meðferð í allt að 12 vikur og eftirfylgni í allt að eitt ár samanborið við lyfleysu, þótt ekki sé hægt að útiloka tengsl með öllu vegna tiltölulega lítills fjölda tilvika í heild.

#### *Einstaklingar með væga eða miðlungsmikla langvinna lungnateppu (COPD)*

Í slembiraðaðri, tvíblindri, klíniskri samanburðarrannsókn með lyfleysu var sýnt fram á verkun og öryggi CHAMPIX (1 mg tvisvar sinnum á sólarhring) hjá einstaklingum með væga eða miðlungsmikla langvinna lungnateppu sem voru að hætta að reykja. Í þessari rannsókn, sem stóð yfir í 52 vikur, fengu sjúklingar meðferð í 12 vikur og eftirfylgni stóð yfir í 40 vikur án meðferðar. Fyrsti endapunktur rannsóknarinnar var 4ra-vikna samfelld reyklaust tímabil (4W-CQR) frá viku 9 til viku 12 staðfest með mælingu á kolmónoxíði (CO), annar lykilendapunktur var hlutfall samfellds reykleysis (continuous abstinence (CA)) frá viku 9 til viku 52. Öryggi vareniclins var sambærilegt við það sem fram hefur komið í öðrum rannsóknum sem gerðar hafa verið hjá almenningi, þar með talið öryggi með tilliti til lungnastarfsemi. Niðurstöðurnar fyrir 4W-CQR (vika 9-12) og CA hlutfall (vika 9-52) má sjá í eftirfarandi töflu:

	<b>4W CQR</b>	<b>CA vika 9-52</b>
CHAMPIX, (n = 248)	42.3%	18.5%
Lyfleysa, (n = 251)	8.8%	5.6%
Líkindahlutfall (CHAMPIX á móti lyfleysu)	8.40 p<0.0001	4.04 p<0.0001

#### *Rannsókn á einstaklingum með sögu um alvarlegt þunglyndi*

Virgni vareniclins var staðfest í slembiraðaðri rannsókn með samanburði við lyfleysu sem gerð var á 525 einstaklingum sem voru með sögu um alvarlegt þunglyndi á síðastliðnum tveimur árum eða voru í stöðugri meðferð. Tíðni þess að hætta að reykja (cessation rate) var svipuð hjá þessu þýði og almennt í samfélaginu. Samfelld reykleysistíðni á vikum 9-12 var 35,9% hjá hópnum sem fékk vareniclin en 15,6% hjá hópnum sem fékk lyfleysu (líkindahlutfall 3,35 (95% CI 2,16-5,21)) og á vikum 9-52 var tíðnin 20,3% hjá hópnum sem fékk vareniclin en 10,4% hjá hópnum sem fékk lyfleysu (líkindahlutfall

2,36 (95% CI 1,40-3,98)). Algengustu aukaverkanir ( $\geq 10\%$ ) hjá einstaklingum sem fengu vareniclin voru ógleði (27,0% á móti 10,4% hjá lyfleysuhópi), höfuðverkur (16,8% á móti 11,2%), óeðlilegir draumar (11,3% á móti 8,2%), svefnleysi (10,9% á móti 4,8%) og skapstyggð (10,9% á móti 8,2%). Sálfræðilegir mælikvarðar sýndu engan mun á milli hópanna sem fengu vareniclin og lyfleysu og enga almenna versnun þunglyndis eða önnur geðræn einkenni meðan á meðferðinni stóð í hvorum meðferðarhópnum.

*Rannsókn á sjúklingum með stöðugan geðklofa eða geðhvarfaklofa (schizoaffective disorder)*  
Öryggi og þolun vareniclins var metið í tvíblindri rannsókn á 128 reykingamönnum með stöðugan geðklofa eða geðhvarfaklofa sem tóku geðrofslyf og var þeim slembiraðað í hlutföllunum 2:1 á annars vegar vareniclin (1 mg tvisvar á sólarhring) og hins vegar lyfleysu í 12 vikur með 12 vikna eftirfylgnitímabili án lyfja.

Algengustu aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu vareniclin voru ógleði (23,8% borið saman við 14,0% hjá hópnum sem fékk lyfleysu), höfuðverkur (10,7% borið saman við 18,6% hjá hópnum sem fékk lyfleysu) og uppköst (10,7% borið saman við 9,3% hjá hópnum sem fékk lyfleysu). Meðal taugageðrænna aukaverkana (neuropsychiatric adverse events) sem tilkynnt var um var svefnleysi eina aukaverkunin sem tilkynnt var um með tíðni  $\geq 5\%$  í báðum meðferðarhópum og var tíðnin hærri hjá hópnum sem fékk vareniclin en hjá hópnum sem fékk lyfleysu (9,5% borið saman við 4,7%).

Í heild versnaði geðklofi í hvorugum meðferðarhópnum, samkvæmt sálfræðilegum mælikvörðum, og engar breytingar urðu á utanstrýtueinkennum (extra-pyramidal signs).

Hærra hlutfall sjúklinga í hópnum sem fékk vareniclin en í hópnum sem fékk lyfleysu tilkynnti um sjálfsvígshugmyndir eða sjálfsvígshegðun fyrir upphaf þátttöku sinnar í rannsókninni (sjúkrasaga (lifetime history)) og eftir að virkri meðferð lauk (daga 33 til 85 eftir síðasta meðferðarskammt). Tíðni sjálfsvígstengdra atvika meðan á virkri meðferð stóð var svipuð í hópnum sem fékk vareniclin og hópnum sem fékk lyfleysu (11 borið saman við 9,3 %). Í hópnum sem fékk vareniclin var hlutfall sjúklinga með sjálfsvígstengd atvik óbreytt milli tímabilsins meðan á virkri meðferð stóð og tímabilsins eftir að meðferð lauk, en í hópnum sem fékk lyfleysu var þetta hlutfall lægra á tímabilinu eftir að meðferð lauk. Þó engin sjálfsvíg væru fullframin reyndi einn sjúklingur sem fékk vareniclin sjálfsvíg, en hann hafði sögu um nokkrar svipaðar tilraunir. Þau takmörkuðu gögn sem liggja fyrir úr þessari einu rannsókn á því að hætta að reykja eru ekki nægileg til að draga af þeim endanlegar ályktanir um öryggi vareniclins hjá sjúklingum með geðklofa eða geðhvarfaklofa.

*Rannsókn á taugageðrænu öryggi hjá þátttakendum með og án sögu um geðraskanir:*

Vareniclin var metið í slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með virkum samanburði og lyfleysu þar sem þátttakendur höfðu annars vegar sögu um geðraskanir (hópur með sögu um geðraskanir, N=4074) og hins vegar ekki sögu um geðraskanir (hópur án sögu um geðraskanir, N=3984). Þátttakendum á aldrinum 18-75 ára sem reyktu 10 eða fleiri sigarettur á dag var slembiraðað 1:1:1:1 til að fá vareniclin 1 mg tvisvar á dag, búprópíón SR 150 mg tvisvar á dag, uppbótarmeðferð með nikótínplástri (NRT) 21 mg/dag í lækkandi skömmtum, eða lyfleysu á 12 vikna meðferðartímabili; síðan var þeim fylgt eftir í 12 vikur í viðbót eftir að meðferð lauk.

Aðalöryggisendapunktur var samsettur úr eftirtöldum taugageðrænum (neuropsychiatric, NPS) aukaverkunum: Alvarleg tilfelli kvíða, þunglyndis, óeðlilegrar líðanar eða fjandsamlegrar hegðunar, og/eða meðalalvarleg eða alvarleg tilfelli æsings, árásgirni, ranghugmynda, ofskynjana, manndrápshugsana, oflætis, ofsahræðslu, vænisykis, geðrofs, sjálfsvígshugsana, sjálfsvígshögðunar eða sjálfsvígs.

Eftirfarandi tafla sýnir hlutfall samsetta aðalendapunktsins NPS aukaverkanir flokkað eftir meðferðarhópum og áhættumun (RD) (95% öryggisbil) í samanburði við lyfleysu hjá **hópnum án sögu um geðraskanir**.

Einnig sýnir taflan hlutmengi aukaverkana sem teljast alvarlegar í samsetta aðalendapunktinum NPS aukaverkanir:

	<b>Hópur án sögu um geðraskanir</b> N=3984			
	<b>Vareniclin</b>	<b>Búprópíón</b>	<b>NRT</b>	<b>Lyfleysa</b>
<b>Fjöldi meðhöndlaðra sjúklinga</b>	990	989	1006	999
<b>Samsettur aðalendapunktur NPS aukaverkana, n (%)</b>	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
<b>Áhættumunur (95% öryggisbil) samanborið við lyfleysu</b>	-1,28 (-2,40; -0,15)	-0,08 (-1,37; 1,21)	-0,21 (-1,54; 1,12)	
<b>Samsettur aðalendapunktur alvarlegra NPS aukaverkana, n (%)</b>	1 (0,1)	4 (0,4)	3 (0,3)	5 (0,5)

NPS= taugageðrænna (neuropsychiatric) NRT=uppbótarmeðferð með nikótínplástri

Tíðni aukaverkana í samsetta endapunktinum var lág í öllum meðferðarhópnum og svipuð eða lægri hjá þeim sem fengu einhverja af virku meðferðunum en hjá þeim sem fengu lyfleysu. Notkun vareniclin, búprópíóns og NRT hjá hópnum án sögu um geðraskanir hafði ekki í för með sér marktækt aukna tíðni NPS aukaverkana í samsetta aðalendapunktinum, í samanburði við lyfleysu (95% öryggisbil var núll eða lægra).

Hlutfall þátttakenda í vareniclin- og lyfleysuhópnum með sjálfsvígshugsanir og/eða -hegðun samkvæmt C-SSRS (Columbia-Suicide Severity Rating Scale) var svipað meðan á meðferð stóð, og við eftirfylgni þar sem engin meðferð var notuð, eins og sést í eftirfarandi töflu:

	<b>Hópur án sögu um geðraskanir</b> N=3984			
	<b>Vareniclin</b> <b>N=990</b> <b>n (%)</b>	<b>Búprópíón</b> <b>N=989</b> <b>n (%)</b>	<b>NRT</b> <b>N=1006</b> <b>n (%)</b>	<b>Lyfleysa</b> <b>N=999</b> <b>n (%)</b>
<b>Á meðferðartíma</b>				
Metinn fjöldi	988	983	996	995
Sjálfsvígshegðun og/eða -hugsanir	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Sjálfsvígshegðun	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Sjálfsvígshugsanir	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
<b>Við eftirfylgni</b>				
Metinn fjöldi	807	816	800	805
Sjálfsvígshegðun og/eða -hugsanir	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Sjálfsvígshegðun	0	1 (0,1)	0	0
Sjálfsvígshugsanir	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

NRT=uppbótarmeðferð með nikótínplástri

Eitt sjálfsvíg átti sér stað í meðferðinni hjá þátttakanda í hópnum án sögu um geðraskanir sem hafði fengið lyfleysu.

Eftirfarandi tafla sýnir hlutfall samsetta aðalendapunktsins NPS aukaverkanir flokkað eftir meðferðarhópnum og áhættumun (95% öryggisbil) í samanburði við lyfleysu hjá **hópnum með sögu um geðraskanir**. Einstakir þættir aðalendapunktsins eru einnig sýndir.

Einnig sýnir taflan hlutmengi aukaverkana sem teljast alvarlegar í samsetta aðalendapunktinum NPS aukaverkanir:

	<b>Hópur með sögu um geðraskanir</b>			
	<b>N=4074</b>			
	<b>Vareniclin</b>	<b>Búprópíón</b>	<b>NRT</b>	<b>Lyfleysa</b>
<b>Fjöldi meðhöndlaðra sjúklinga</b>	1026	1017	1016	1015
<b>Samsettur aðalendapunktur NPS aukaverkana, n (%)</b>	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
<b>Áhættumunur (95% öryggisbil) samanborið við lyfleysu</b>	1,59 (-0,42; 3,59)	1,78 (-0,24; 3,81)	0,37 (-1,53; 2,26)	
<b>Þættir samsetts NPS aukaverkana aðalendapunkts, n (%):</b>				
Kvíði <sup>a</sup>	5 (0,5)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Þunglyndi <sup>a</sup>	6 (0,6)	4 (0,4)	7 (0,7)	6 (0,6)
Óeðlileg líðan <sup>a</sup>	0	1 (0,1)	0	0
Fjandsamleg hegðun <sup>a</sup>	0	0	0	0
Æsingur <sup>b</sup>	25 (2,4)	29 (2,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
Árásargirni <sup>b</sup>	14 (1,4)	9 (0,9)	7 (0,7)	8 (0,8)
Ranghugmyndir <sup>b</sup>	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Ofskynjanir <sup>b</sup>	5 (0,5)	4 (0,4)	2 (0,2)	2 (0,2)
Manndrápshugsanir <sup>b</sup>	0	0	0	0
Oflæti <sup>b</sup>	7 (0,7)	9 (0,9)	3 (0,3)	6 (0,6)
Ofsahræðsla <sup>b</sup>	7 (0,7)	16 (1,6)	13 (1,3)	7 (0,7)
Vænisyki <sup>b</sup>	1 (0,1)	0	0	2 (0,2)
Geðrof <sup>b</sup>	4 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,3)	1 (0,1)
Sjálfsvígshögðun <sup>b</sup>	1 (0,1)	1 (0,1)	0	1 (0,1)
Sjálfsvígshugsanir <sup>b</sup>	5 (0,5)	2 (0,2)	3 (0,3)	2 (0,2)
Sjálfsvíg <sup>b</sup>	0	0	0	0
<b>Samsettur aðalendapunktur alvarlegra NPS aukaverkana, n (%)</b>	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

NPS= taugageðrænna (neuropsychiatric) ; <sup>a</sup>stig = mjög alvarlegar aukaverkanir; <sup>b</sup>stig = meðalalvarlegar og alvarlegar aukaverkanir; NRT= uppbótarmeðferð með nikótínplástri

Í hverjum meðferðarhópi voru fleiri aukaverkanir tilkynntar hjá þeim sjúklingum sem voru í hópi með sögu um geðraskanir samanborið við hópinn án sögu um geðraskanir og var tíðni aukaverkana í samsettum endapunkti hærrí hjá þeim sem fengu einhverja virka meðferð samanborið við lyfleysu. Notkun vareniclins, búprópíóns og NRT hjá hópnum með sögu um geðraskanir tengdist samt ekki marktækt aukinni hættu á NPS aukaverkunum í samsettum aðalendapunkti samanborið við lyfleysu (95% öryggisbil innihélt núll).

Í hópnum með sögu um geðraskanir var svipað hlutfall þátttakenda í vareniclin- og lyfleysuhópnum með sjálfsvígshugsanir og/eða -hegðun samkvæmt C-SSRS (Columbia-Suicide Severity Rating Scale) meðan á meðferð stóð, og við eftirfylgni þar sem engin meðferð var notuð, eins og sést í eftirfarandi töflu:

	<b>Hópur með sögu um geðraskanir</b> <b>N=4074</b>			
	<b>Vareniclin</b> <b>N=1026</b> <b>n (%)</b>	<b>Búprópíón</b> <b>N=1017</b> <b>n (%)</b>	<b>Uppbótarmeðferð</b> <b>með</b> <b>nikótínplástri</b> <b>N=1016</b> <b>n (%)</b>	<b>Lyfleysa</b> <b>N=1015</b> <b>n (%)</b>
<b>Á meðferðartíma</b>				
Metinn fjöldi	1017	1012	1006	1006
Sjálfsvígshægðun og/eða -hugsanir	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Sjálfsvígshægðun	0	1 (0,1)	0	2 (0,2)
Sjálfsvígshugsanir	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
<b>Við eftirfylgni</b>				
Metinn fjöldi	833	836	824	791
Sjálfsvígshægðun og/eða -hugsanir	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)
Sjálfsvígshægðun	1 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Sjálfsvígshugsanir	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)

NRT=uppbótarmeðferð með nikótínplástri

Ekki var tilkynnt um sjálfsvíg hjá hópunum með sögu um geðraskanir.

Algengustu aukaverkanir sem greint var frá hjá þátttakendum sem fengu vareniclin í þessari rannsókn voru svipaðar og þær sem sáust í rannsóknum fyrir markaðssetningu lyfsins.

Í báðum hópunum var marktækt meira reykleysi hjá þátttakendum sem fengu vareniclin (staðfest með CO) í vikum 9 til 12 og í vikum 9 til 24 í samanburði við þátttakendur sem fengu búprópíón, nikótínplástur og lyfleysu (sjá töflu að neðan).

Helstu niðurstöður um verkun eru teknar saman í eftirfarandi töflu:

	<b>Hópur án sögu um geðraskanir</b>	<b>Hópur með sögu um geðraskanir</b>
<b>Samfellt reykleysi (Continuous abstinence, CA) 9-12 n/N (%)</b>		
Vareniclin	382/1005 (38,0%)	301/1032 (29,2%)
Búprópíón	261/1001 (26,1%)	199/1033 (19,3%)
NRT	267/1013 (26,4%)	209/1025 (20,4%)
Lyfleysa	138/1009 (13,7%)	117/1026 (11,4%)
<b>Samanburður meðferða: Líkindahlutfall (95% öryggisbil), p-gildi</b>		
Vareniclin samanborið við lyfleysu	4,00 (3,20; 5,00), P<0,0001	3,24 (2,56; 4,11), P<0,0001
Búprópíón samanborið við lyfleysu	2,26 (1,80; 2,85), P<0,0001	1,87 (1,46; 2,39), P<0,0001
NRT samanborið við lyfleysu	2,30 (1,83; 2,90), P<0,0001	2,00 (1,56; 2,55), P<0,0001
Vareniclin samanborið við búprópíón	1,77 (1,46; 2,14), P<0,0001	1,74 (1,41; 2,14), P<0,0001
Vareniclin samanborið við NRT	1,74 (1,43; 2,10), P<0,0001	1,62 (1,32; 1,99), P<0,0001

	Hópur án sögu um geðraskanir	Hópur með sögu um geðraskanir
<b>Samfellt reykleysi (Continuous abstinence, CA)</b>		
<b>9-24 n/N (%)</b>		
Vareniclin	256/1005 (25,5%)	189/1032 (18,3%)
Búprópíón	188/1001 (18,8%)	142/1033 (13,7%)
NRT	187/1013 (18,5%)	133/1025 (13,0%)
Lyfleysa	106/1009 (10,5%)	85/1026 (8,3%)
<b>Samanburður meðferða: Líkindahlutfall (95% öryggisbil), p-gildi</b>		
Vareniclin samanborið við lyfleysu	2,99 (2,33; 3,83), P<0,0001	2,50 (1,90; 3,29), P<0,0001
Búprópíón samanborið við lyfleysu	2,00 (1,54; 2,59), P<0,0001	1,77 (1,33; 2,36), P<0,0001
NRT samanborið við lyfleysu	1,96 (1,51; 2,54), P<0,0001	1,65 (1,24; 2,20), P=0,0007
Vareniclin samanborið við búprópíón	1,49 (1,20; 1,85), P=0,0003	1,41 (1,11; 1,79), P=0,0047
Vareniclin samanborið við NRT	1,52 (1,23; 1,89), P=0,0001	1,51 (1,19; 1,93), P=0,0008

NRT = uppbótarmeðferð með nikótínplástri

#### Taugageðrænt öryggi: Safngreining og áhorfsrannsóknir

Greiningar á gögnum úr klínískum rannsóknum gáfu engar vísbendingar um aukna hættu á alvarlegum taugageðrænum aukaverkunum við notkun vareniclin samanborið við lyfleysu. Sjálfstæðar áhorfsrannsóknir hafa heldur ekki sýnt fram á aukna hættu á alvarlegum taugageðrænum aukaverkunum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með vareniclini samanborið við sjúklinga sem fengu uppbótarmeðferð með nikótíni (NRT) eða búprópíóni.

#### Meðferðarrof

Hlutfall meðferðarrofs vegna aukaverkana var 11,4% fyrir vareniclin samanborið við 9,7% fyrir lyfleysu. Í þessum hópi var meðferðarrofs hlutfallið fyrir algengustu aukaverkanirnar hjá sjúklingum sem fengu vareniclin meðferð eftirfarandi: ógleði (2,7% á móti 0,6% hjá lyfleysuhóp), höfuðverkur (0,6% á móti 1,0% hjá lyfleysuhóp), svefnleysi (1,3% á móti 1,2% hjá lyfleysuhóp) og óeðlilegir draumar (0,2% á móti 0,2% hjá lyfleysuhóp).

Greiningar á klínískum rannsóknum:

Safngreining á niðurstöðum 5 slembiraðaðra, tvíblindra, samanburðarrannsókna með lyfleysu var gerð til að meta sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígshögðun samkvæmt Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) hjá 1.907 sjúklingum (1.130 fengu vareniclin, 777 fengu lyfleysu). Safngreiningin fól í sér eina rannsókn (N=127) á sjúklingum með sögu um geðklofa eða geðhvarfaklofa og aðra rannsókn (N=525) hjá sjúklingum með sögu um þunglyndi. Niðurstöðurnar sýndu ekki fram á neina aukningu á tíðni sjálfsvígshugsana og/eða sjálfsvígshögðunar hjá sjúklingum sem fengu vareniclin samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu, eins og sýnt er í töflunni hér fyrir neðan. Af þeim 55 sjúklingum sem greindu frá sjálfsvígshugsunum eða sjálfsvígshögðun komu 48 (24 sem fengu vareniclin, 24 sem fengu lyfleysu) úr rannsóknunum tveimur sem tóku til sjúklinga með sögu um geðklofa/geðhvarfaklofa eða þunglyndi. Fáir sjúklingar greindu frá slíkum aukaverkunum í hinum þremur rannsóknunum (4 sem fengu vareniclin, 3 sem fengu lyfleysu).

**Fjöldi sjúklinga og áhættuhlutfall sjálfsvígshugsana og/eða sjálfsvígshæðunar samkvæmt C-SSRS úr safngreiningu á niðurstöðum 5 klínískra samanburðarrannsókna með vareniclini samanborið við lyfleysu:**

	<b>Vareniclin</b> (N=1130)	<b>Lyfleysa</b> (N=777)
Sjúklingar með sjálfsvígshugsanir og/eða sjálfsvígshæðun* [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Sjúklingaár útsetningar	325	217
Áhættuhlutfall # (RR; 95% CI)	0,79 (0,46; 1,36)	

\* Af þessum sjúklingum greindi einn sjúklingur í hvorum meðferðararmi frá sjálfsvígshæðun

\*\* Sjúklingar með aukaverkun allt að 30 dögum eftir meðferð; % eru ekki vegin eftir rannsókn

# RR nýgengishlutfalla á hver 100 sjúklingaár

Safngreining á niðurstöðum 18 tvíblindra, slembaðra, klínískra samanburðarrannsókna með lyfleysu var gerð til að meta taugasálfræðilegt öryggi vareniclins. Rannsóknirnar tóku til þeirra 5 rannsókna sem lýst er hér fyrir ofan þar sem C-SSRS var notað og tóku til samtals 8.521 sjúklings (5.072 fengu vareniclin, 3.449 fengu lyfleysu), þar sem sumir þeirra voru með geðraskanir. Niðurstöðurnar sýndu svipaða tíðni samanlagðra taugageðrænna aukaverkana, annarra en svefntruflana, hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með vareniclini samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu, með áhættuhlutfallið (RR) 1,01 (95% CI: 0,89 1,15). Samanlagðar niðurstöður úr þessum 18 rannsóknum sýndu fram á svipaða tíðni í einstökum flokkum geðrænna aukaverkana hjá sjúklingum sem fengu vareniclin samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu. Taflan hér að neðan lýsir algengustu ( $\geq 1\%$ ) flokkum aukaverkana sem greint var frá sem tengjast geðrænu öryggi, annarra en svefnraskanana og -truflana.

**Geðrænar aukaverkanir sem komu fram hjá  $\geq 1\%$  sjúklinga í samanlögðum niðurstöðum úr 18 klínískum rannsóknum:**

	<b>Vareniclin</b> (N=5072)	<b>Lyfleysa</b> (N=3449)
Kviðaraskanir og -einkenni	253 (5,0)	206 (6,0)
Þunglyndisraskanir og -truflanir	179 (3,5)	108 (3,1)
Lyndisraskanir og -truflanir NEC*	116 (2,3)	53 (1,5)

\* NEC = Ekki flokkað annars staðar

Fjöldi (hlutfall) svarar til fjölda sjúklinga sem greindu frá aukaverkunum

**Áhorfsrannsóknir**

Í fjórum áhorfsrannsóknum, sem hver tók til 10.000 til 30.000 notenda vareniclins í leiðréttu greiningunum, var borin saman hættan á alvarlegum taugageðrænum aukaverkunum, þ.m.t. taugageðrænum sjúkrahúsinnlögnum og banvænum og ekki banvænum sjálfsskaða, hjá sjúklingum sem fengu vareniclin í samanburði við sjúklinga sem fengu uppbótarmeðferð með nikótíni (NRT) eða búprópíoni. Allar rannsóknir voru afturskyggjar ferilrannsóknir og voru gerðar hjá sjúklingum með og án sögu um geðræn vandamál. Í öllum rannsóknum voru notaðar tölfræðilegar aðferðir til að hafa stjórn á truflandi þáttum, þ.m.t. kjörávísun vareniclins til heilbrigðari sjúklinga, þótt hugsanlegt sé að eftirstöðvar truflandi þátta séu til staðar.

Tvær af rannsóknunum sýndu ekki fram á neinn mun á hættu á innlögnum á sjúkrahús vegna taugageðrænna vandamála milli notenda vareniclins og notenda nikótínplásturs (áhættuhlutfall [HR] 1,14; 95% öryggisbil [CI]: 0,56-2,34 í fyrri rannsókninni og 0,76; 95% CI: 0,40-1,46 í seinni rannsókninni). Hæfnin til að greina mismun í þessum tveimur rannsóknum var takmörkuð. Þriðja rannsóknin sýndi ekki fram á neinn mun á hættu á geðrænum aukaverkunum sem greindust við heimsókn á neyðarmóttöku eða við innlögn á legudeild milli notenda vareniclins og notenda búprópíóns (HR 0,85; 95% CI: 0,55-1,30). Samkvæmt upplýsingum eftir markaðssetningu lyfsins getur búprópíón tengst taugageðrænum aukaverkunum.

Fjórdi rannsóknin sýndi ekki fram á neinar vísbendingar um banvænan og ekki banvænan sjálfsskaða (áhættuhlutfall 0,88, 95% CI: 0,52-1,49) hjá sjúklingum sem fengu vareniclin samanborið við sjúklinga sem fengu uppbótarmeðferð með nikótíni. Tilvik greindra sjálfsvíga voru sjaldgæf á fyrstu

þremur mánuðunum eftir að sjúklingar hófu lyfjameðferð (tvö tilvik af 31.260 notendum varenicilins og sex tilvik af 81.545 notendum uppbótarmeðferðar með nikótíni).

## Ferilrannsókn á meðgöngu

Þýðis ferilrannsókn bar saman ungbörn sem voru útsett fyrir CHAMPIX *in utero* (N=335) við ungbörn mæðra sem reyktu á meðgöngu (N=78.412) og ungbörn mæðra sem reyktu ekki (N=806.438). Í þessari rannsókn voru ungbörn sem voru útsett fyrir CHAMPIX *in utero* samanborið við ungbörn mæðra sem reyktu á meðgöngu með lægri tíðni meðfæddra vanskapana (3,6% á móti 4,3%), andvana fæðinga (0,3% á móti 0,5%), fyrirburðarfæðinga (7,5% á móti 7,9%), ekki eins smá miðað við meðgöngualdur (12,5% á móti 17,1%) og fyrirmálsbelgjarifnunar (3,6% á móti 5,4%).

## 5.2 Lyfjahvörf

### Frásog

Hámarks plasmabéttni varenicilins næst yfirleitt innan 3-4 klukkustunda eftir inntöku. Stöðug þéttni fékkst innan 4 daga eftir endurtekna skammta hjá heilbrigðum einstaklingum. Frásog er nánast algjört eftir inntöku og almennt aðgengi er hátt. Aðgengi við inntöku varenicilins er óháð máltíðum eða hvenær dags lyfið er tekið.

### Dreifing

Vareniclin dreifist um vefi, þar með talið til heilans. Sýnilegt dreifirúmmál var að meðaltali 415 lítrar (%CV=50) við jafnvægi (steady-state). Próteinbinding varenicilins í plasma er lág ( $\leq 20\%$ ) og óháð bæði aldri og nýrnastarfsemi. Í nagdýrum kemst vareniclin yfir fylgju og skilst út í brjóstamjólki.

### Umbrot

Vareniclin er lítið umbrotið og um 92% skilst út óbreytt með þvagi og minna en 10% er skilið út sem umbrotsefni. Á meðal umbrotsefna í þvagi eru vareniclin N-carbamoylglucuronid og hydroxyvareniclin. Vareniclin er 91% af lyfjatengdum efnum í blóðrás. Á meðal umbrotsefna sem finnast í litlu magni í blóðrás eru vareniclin N-carbamoylglucuronid og N-glucosylvareniclin.

*In vitro* rannsóknir sýna að vareniclin hindrar ekki cýtókróm P450 ensímin ( $IC_{50} > 6.400$  ng/ml). P450 ensímkerfin sem prófuð voru fyrir hindrun voru: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4/5. Vareniclin hvatti ekki virkni cýtókróms P450 ensímanna 1A2 og 3A4 þegar það var prófað á lifrarfrumum úr mönnum *in vitro*. Því er vareniclin ólíklegt til að hafa áhrif á lyfjahvörf efna sem eru aðallega umbrotin fyrir tilstilli cýtókróm P450 ensímkerfa.

### Brotthvarf

Helmingunartími brotthvarfs varenicilins er u.þ.b. 24 klukkustundir. Brotthvarf varenicilins um nýru er aðallega með gauklasíun auk virkrar pípluseytingar gegnum lífrænar katjón ferjur (organic cationic transporter (OCT2)). (Sjá kafla 4.5).

### Línulegt/ólínulegt samband

Vareniclin sýnir línuleg lyfjahvörf eftir stakan (0,1 til 3 mg) skammt og endurtekna (1 til 3 mg/sólarhring) skammta.

### Lyfjahvörf í sérstökum sjúklingahópum

Sýnt hefur verið fram á í sérstökum lyfjavarfarannsóknnum og í lyfjavarfagreiningum á þýði að aldur, kynþáttur, kyn, reykingarástand eða notkun annarra lyfja samhliða hafa engin klínísk áhrif á lyfjahvörf varenicilins.



### *Skert lifrarástafsemi*

Þar sem vareniclin er ekki umbrotið í lifur, ættu lyfjahlvörf sjúklinga með skerta lifrarástafsemi að vera óbreytt (sjá kafla 4.2).

### *Skert nýrnarástafsemi*

Lyfjahlvörf vareniclins voru óbreytt hjá sjúklingum með væga nýrnabilun (áætluð kreatínín úthreinsun > 50 ml/mín. og ≤ 80 ml/mín.). Hjá sjúklingum með meðalsvæsna nýrnabilun (áætluð kreatínín úthreinsun ≥ 30 ml/mín. og ≤ 50 ml/mín.) var útsetning vareniclins 1,5 sinnum meiri samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnarástafsemi (áætluð kreatínín úthreinsun > 80 ml/mín.). Hjá sjúklingum með alvarlega nýrnabilun (áætluð kreatínín úthreinsun < 30 ml/mín.), var útsetning vareniclins 2,1 sinnum meiri. Hjá sjúklingum með nýrnabilun á lokastigi var vareniclin fjarlæggt á virkan hátt með blóðskilun (sjá kafla 4.2).

### *Aldraðir*

Lyfjahlvörf vareniclins hjá öldruðum einstaklingum með eðlilega nýrnarástafsemi (á aldrinum 65-75 ára) er svipuð og hjá ungum einstaklingum (sjá kafla 4.2). Aldraðir einstaklingar með skerta nýrnarástafsemi, vinsamlega sjá kafla 4.2.

### *Börn*

Lyfjahlvörf vareniclins eftir staka og endurtekna skammta hafa verið rannsökuð hjá börnum og unglingum á aldrinum frá og með 12 ára og til og með 17 ára og voru þau u.þ.b. í hlutfalli við skammtastærð á því skammtabili sem rannsakað var, 0,5 mg til 2 mg á sólarhring. Altæk útsetning við stöðugt ástand hjá unglingum sem vógu > 55 kg, metin með AUC (0-24), var sambærileg við það sem sást við sömu skammta hjá fullorðnum. Við gjöf 0,5 mg tvisvar á sólarhring var dagleg útsetning vareniclins við stöðugt ástand að meðaltali hærri (sem nam u.þ.b. 40%) hjá unglingum sem vógu ≤ 55 kg en hjá fullorðnum. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun lyfsins hjá börnum undir 18 ára aldri og ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta (sjá kafla 4.2).

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Aðrar upplýsingar en klínískar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, byggt á hefðbundnum rannsóknum á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeefni, frjósemi og fósturvexti. Í tilraun þar sem karlkyns rottum var gefið vareniclin í 2 ár sást aukin skammtaháð tíðni brúnfituæxla (æxli í brúnni fitu). Hjá afkvæmum unगाfullra rotta, sem meðhöndlaðar voru með vareniclini, kom fram minnkuð frjósemi og aukning í viðbragðsheyrn (sjá kafla 4.6). Þessi áhrif komu einungis fram við útsetningu sem álitin er nægjanlega mikið umfram hámarks útsetningu hjá mönnum og hafa þar með lítið vægi við klíníska notkun. Aðrar upplýsingar en klínískar gefa til kynna að sjúklingar geta orðið háðir vareniclini en ekki jafn sterkt og nikótíni. Í klínískum rannsóknum á mönnum var lítil tilhneiging til að misnota vareniclin.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Töflukjarni

0,5 mg og 1 mg töflur  
Sellulósi, örkristallaður  
Kalsíum vetnisfosfat vatnsfrítt  
Kroskarmellósa natríum  
Vatnsfrí kísilkvoða  
Magnesíumsterat

#### Filmuhúð

0,5 mg tafla

Hýprómellósi  
Títantvíoxíð (E171)  
Makrógol 400  
Þríasetín

1 mg tafla  
Hýprómellósi  
Títantvíoxíð (E171)  
Indígókarmín Aluminium Lake E132  
Makrógol 400  
Þríasetín

## 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

## 6.3 Geymsluþol

Þynnur: 3 ár.

## 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.

## 6.5 Gerð íláts og innihald

### Pakkning fyrir upphafsmeðferð

PCTFE / PVC / þynnur með álfilmu á bakhlið í pakkningu sem inniheldur eina þynnu með 11 x 0,5 mg filmuhúðuðum töflum og aðra þynnu með 14 x 1 mg filmuhúðuðum töflum í tvöföldu hitainnsigliðu spjaldi.

PCTFE / PVC / þynnur með álfilmu á bakhlið í pakkningu sem inniheldur eina þynnu með 11 x 0,5 mg filmuhúðuðum töflum og aðra þynnu með 14 x 1 mg filmuhúðuðum töflum í öskju.

PCTFE / PVC / þynnur með álfilmu á bakhlið í pakkningu sem inniheldur eina gegnsæja þynnu með 11 x 0,5 mg og 14 x 1 mg filmuhúðuðum töflum og aðra gegnsæja þynnu með 28 x 1 mg filmuhúðuðum töflum í tvöföldu hitainnsigliðu spjaldi.

PVC þynnur með álfilmu á bakhlið í pakkningu sem inniheldur eina gegnsæja þynnu með 11 x 0,5 mg filmuhúðuðum töflum og aðra gegnsæja þynnu með 14 x 1 mg filmuhúðuðum töflum í tvöföldu hitainnsigliðu spjaldi.

PVC þynnur með álfilmu á bakhlið í pakkningu sem inniheldur eina gegnsæja þynnu með 11 x 0,5 mg filmuhúðuðum töflum og aðra gegnsæja þynnu með 14 x 1 mg filmuhúðuðum töflum í öskju.

PVC þynnur með álfilmu á bakhlið í pakkningu sem inniheldur eina gegnsæja þynnu með 11 x 0,5 mg og 14 x 1 mg filmuhúðuðum töflum og aðra gegnsæja þynnu með 28 x 1 mg filmuhúðuðum töflum í tvöföldu hitainnsigliðu spjaldi.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Bretlandi

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

Pakkningar fyrir upphafsmeðferð:

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

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 26. september 2006  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 29. júní 2016

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>

## VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Lyfið er lyfseðilsskylt.

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.
- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Á ekki við.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Pakkning fyrir viðhaldsmeðferð

Hitainnsiglað spjald sem inniheldur annaðhvort 2 þynnupakkningar með 14 x 0,5 mg vareniclin filmuhúðuðum töflum eða 2 þynnupakkningar með 28 x 0,5 mg vareniclin filmuhúðuðum töflum – innri og ytri áletrun

### 1. HEITI LYFS

CHAMPIX 0,5 mg  
Filmuhúðaðar töflur  
Vareniclin

### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 0,5 mg vareniclin (sem tartrat).

### 3. HJÁLPAEFNI

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Viðhaldspakkning inniheldur  
28 filmuhúðaðar töflur  
56 filmuhúðaðar töflur

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
*Númer 1 til 14*  
*Númer 1 til 28*  
*Sól sem merki*  
*Máni sem merki*

Takið ekki lyfið ef umbúðir hafa verið opnaðar.

Haldið umbúðum óskemmdum.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF



**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP: MM/YYYY

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið við lægri hita en 30°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EDA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Bretlandi

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot:

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Champix 0,5 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**

Þynnupakkning með 14 x 0,5 mg og 28 x 0,5 mg vareniclin filmhúðuðum töflum, hitainnsiglað spjald

**1. HEITI LYFS**

CHAMPIX 0,5 mg  
Vareniclin

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Pfizer Ltd (sem merki MH-hafa)

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP: MM/YYYY

**4. LOTUNÚMER**

Lot;

**5. ANNAD**

## **UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

Pakkning fyrir viðhaldsmeðferð

Hitainnsiglað spjald sem inniheldur annaðhvort 2 þynnupakkningar með 14 x 1 mg vareniclin filmuhúðuðum töflum eða 2 þynnupakkningar með 28 x 1 mg vareniclin filmuhúðuðum töflum – innri og ytri áletrun

### **1. HEITI LYFS**

CHAMPIX 1 mg  
Filmuhúðaðar töflur  
Vareniclin

### **2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur 1 mg vareniclin (sem tartrat).

### **3. HJÁLPAEFNI**

### **4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Viðhaldspakkning inniheldur  
28 filmuhúðaðar töflur  
56 filmuhúðaðar töflur

### **5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
*Númer 1 til 14*  
*Númer 1 til 28*  
*Sól sem merki*  
*Máni sem merki*

Takið ekki lyfið ef umbúðir hafa verið opnaðar.

Haldið umbúðum óskemmdum.

### **6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### **7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP: MM/YYYY

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið við lægri hita en 30°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EDA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Bretlandi

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot:

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

CHAMPIX 1 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**

Þynnupakkning með 14 x 1 mg og 28 x 1 mg vareniclin filmuhúðuðum töflum, hitainnsiglað spjald

**1. HEITI LYFS**

CHAMPIX 1 mg  
Vareniclin

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Pfizer Ltd (sem merki MA-hafa)

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP: MM/YYYY

**4. LOTUNÚMER**

Lot;

**5. ANNAD**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Pakkning fyrir viðhaldsmeðferð

Askja með 2 þynnupakkningum með 14 x 1 mg vareniclin filmuhúðuðum töflum eða 4 þynnupakkningum með 14 x 1 mg vareniclin filmuhúðuðum töflum eða 8 þynnupakkningum með 14 x 1 mg vareniclin filmuhúðuðum töflum eða 10 þynnupakkningum með 14 x 1 mg vareniclin filmuhúðuðum töflum.

### 1. HEITI LYFS

CHAMPIX 1 mg  
Filmuhúðaðar töflur  
Vareniclin

### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 1 mg vareniclin (sem tartrat).

### 3. HJÁLPAEFNI

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 filmuhúðaðar töflur  
56 filmuhúðaðar töflur  
112 filmuhúðaðar töflur  
140 filmuhúðaðar töflur

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Takið ekki lyfið ef umbúðir hafa verið opnaðar.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP: MM/YYYY



**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið við lægri hita en 30°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Bretlandi

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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. LOTUNÚMER**

Lot:

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

CHAMPIX 1 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**

Þynnupakkning með 14 x 1 mg vareniclin filmhúðuðum töflum

**1. HEITI LYFS**

CHAMPIX 1 mg  
Vareniclin

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Pfizer Ltd (sem merki MA-hafa)

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP: MM/YYYY

**4. LOTUNÚMER**

Lot:

**5. ANNAD**

*Sól sem merki*  
*Máni sem merki*

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Pakkning fyrir tveggja vikna upphafsmeðferð

Hitainnsiglið pakkning sem inniheldur 1 þynnu með 11 x 0,5 mg vareniclin filmuhúðuðum töflum og 1 þynnu með 14 x 1 mg vareniclin filmuhúðuðum töflum – innri og ytri áletrun

### 1. HEITI LYFS

CHAMPIX 0,5 mg

CHAMPIX 1 mg

Filmuhúðaðar töflur

Vareniclin

### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 0,5 mg eða 1 mg vareniclin (sem tartrat).

### 3. HJÁLPAREFNI

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Upphafspakkning inniheldur

Filmuhúðaðar töflur

11 x 0,5 mg og 14 x 1 mg

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Byrjað á degi 1

Dagurinn sem reykingum skal hætt á yfirleitt að vera á milli dags 8 og dags 14.

Ef hætt á reykingum með því að draga smám saman úr þeim skal sjá leiðbeiningar um skammta í fylgiseðli.

Vika 1

Vika 2

*Númer 1 til 14*

*Sól sem merki*

*Máni sem merki*

Notið ekki ef umbúðir hafa verið opnaðar.

Haldið umbúðum óskemmdum.

*Inniheldur ekki töflur.*

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP: MM/YYYY

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið við lægri hita en 30°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Bretlandi

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

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

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot:

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

CHAMPIX  
0,5 mg  
1 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:

SN:

NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**

Þynnupakkning með 11 x 0,5 mg vareniclin filmhúðuðum töflum, hitainnsiglað spjald

**1. HEITI LYFS**

CHAMPIX 0,5 mg  
Vareniclin

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Pfizer Ltd (sem merki MA-hafa)

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**

Þynnupakkning með 14 x 1 mg vareniclin filmuhúðuðum töflum, hitainnsiglað spjald

**1. HEITI LYFS**

CHAMPIX 1 mg  
Vareniclin

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Pfizer Ltd (sem merki MA-hafa)

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**



## **UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

Pakkning fyrir upphafsmeðferð

Askja með 1 þynnupakkningu með 11 x 0,5 mg vareniclin filmuhúðuðum töflum og 1 þynnupakkningu með 14 x 1 mg vareniclin filmuhúðuðum töflum.

### **1. HEITI LYFS**

CHAMPIX 0,5 mg

CHAMPIX 1 mg

Filmuhúðaðar töflur

Vareniclin

### **2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur 0,5 eða 1 mg vareniclin (sem tartrat).

### **3. HJÁLPAREFNI**

### **4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðaðar töflur

11 x 0,5 mg og 14 x 1 mg

### **5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Takið ekki lyfið ef umbúðir hafa verið opnaðar.

### **6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### **7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

### **8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP: MM/YYYY

### **9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið við lægri hita en 30°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Bretlandi

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

CHAMPIX  
0,5 mg  
1 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**

Þynnupakkning með 11 x 0,5 mg vareniclin filmhúðuðum töflum

**1. HEITI LYFS**

CHAMPIX 0,5 mg  
Vareniclin

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Pfizer Ltd (sem merki MA-hafa)

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP: MM/YYYY

**4. LOTUNÚMER**

Lot;

**5. ANNAD**

*Sól sem merki*  
*Máni sem merki*

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**

Þynnupakkning með 14 x 1 mg vareniclin filmuhúðuðum töflum

**1. HEITI LYFS**

CHAMPIX 1 mg  
Vareniclin

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Pfizer Ltd (sem merki MA-hafa)

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP: MM/YYYY

**4. LOTUNÚMER**

Lot:

**5. ANNÐ**

*Sól sem merki*  
*Máni sem merki*

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Pakkning fyrir fjögurra vikna upphafsmeðferð  
Hitainnsiglið pakkning sem inniheldur 1 þynnu með 11 x 0,5 mg og 14 x 1 mg vareniclin  
filmuhúðuðum töflum og 1 þynnu með 28 x 1 mg vareniclin filmuhúðuðum töflum – innri og ytri  
áletrun

### 1. HEITI LYFSINS

CHAMPIX 0,5 mg  
CHAMPIX 1 mg  
Filmuhúðaðar töflur  
Vareniclin

### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 0,5 mg eða 1 mg vareniclin (sem tartrat).

### 3. HJÁLPAREFNI

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Pakkning fyrir fjögurra vikna upphafsmeðferð inniheldur:  
11 x 0,5 mg filmuhúðaðar töflur  
og  
42 x 1 mg filmuhúðaðar töflur

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Byrjið á degi 1  
Dagurinn sem reykingum skal hætt á yfirleitt að vera á milli dags 8 og dags 14.  
Ef hætta á reykingum með því að draga smám saman úr þeim skal sjá leiðbeiningar um skammta í  
fylgiseðli.

Vika 1  
Vika 2-4

*Númer 1 til 28*  
*Sól sem merki*  
*Máni sem merki*

Notið ekki ef umbúðir hafa verið opnaðar.

Halðið umbúðum óskemmdum.  
*Inniheldur ekki töflur.*

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP: MM/YYYY

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið við lægri hita en 30°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Bretlandi

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot:

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

CHAMPIX  
0,5 mg  
1 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:

SN:

NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**

Þynnupakkning með 11 x 0,5 mg og 14 x 1 mg vareniclin filmuhúðuðum töflum, hitainnsiglað spjald

**1. HEITI LYFS**

CHAMPIX 0,5 mg  
CHAMPIX 1 mg  
Vareniclin

**2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA**

Pfizer Ltd (sem merki MA-hafa)

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP: MM/YYYY

**4. LOTUNÚMER**

Lot:

**5. ANNAD**



**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**

Þynnupakkning með 28 x 1 mg vareniclin filmuhúðuðum töflum, hitainnsiglað spjald

**1. HEITI LYFS**

CHAMPIX 1 mg  
Vareniclin

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Pfizer Ltd (sem merki MA-hafa)

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP: MM/YYYY

**4. LOTUNÚMER**

Lot;

**5. ANNAD**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

Háþéttni-pólýetýlen (HDPE) glas með 56 x 0,5 mg vareniclin filmuhúðuðum töflum

**1. HEITI LYFS**

CHAMPIX 0,5 mg  
Filmuhúðaðar töflur  
Vareniclin

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur 0,5 mg vareniclin (sem tartrat).

**3. HJÁLPAREFNI****4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

56 filmuhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF****8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP: MM/YYYY

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI****10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Bretlandi

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/06/360/001

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot:

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

CHAMPIX 0,5 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**

Miði á háþéttni-pólýetýlen (HDPE) glas með 56 x 0,5 mg vareniclin filmuhúðuðum töflum

**1. HEITI LYFS**

CHAMPIX 0,5 mg  
Filmuhúðaðar töflur  
Vareniclin

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur 0,5 mg vareniclin (sem tartrat).

**3. HJÁLPAEFNI****4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

56 filmuhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF****8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP: MM/YYYY

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI****10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Pfizer Ltd (sem merki MA-hafa)

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/06/360/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot:

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

Háþéttni-pólýetýlen (HDPE) glas með 56 x 1 mg vareniclin filmhúðuðum töflum

**1. HEITI LYFS**

CHAMPIX 1 mg  
Filmhúðaðar töflur  
Vareniclin

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur 1 mg vareniclin (sem tartrat).

**3. HJÁLPAFENI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

56 filmhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP: MM/YYYY

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Bretlandi

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/06/360/002

**13. LOTUNÚMER**

Lot:

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

CHAMPIX 1 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**

Miði á háþéttni-pólýetýlen (HDPE) glas með 56 x 1 mg vareniclin filmuhúðuðum töflum

**1. HEITI LYFS**

CHAMPIX 1 mg  
Filmuhúðaðar töflur  
Vareniclin

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur 1 mg vareniclin (sem tartrat).

**3. HJÁLPAREFNI****4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

56 filmuhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF****8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP: MM/YYYY

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI****10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Pfizer Ltd (sem merki MA-hafa)



**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/06/360/002

**13. LOTUNÚMER**

Lot:

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

**CHAMPIX 0,5 mg filmuhúðaðar töflur**

**CHAMPIX 1 mg filmuhúðaðar töflur**

Vareniclin

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um CHAMPIX og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota CHAMPIX
3. Hvernig nota á CHAMPIX
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á CHAMPIX
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### **1. Upplýsingar um CHAMPIX og við hverju það er notað**

CHAMPIX inniheldur virka innihaldsefnið vareniclin. CHAMPIX er lyf sem er notað hjá fullorðnum til að hjálpa þeim að hætta að reykja.

CHAMPIX getur hjálpað til við að minnka þörfina og fráhvarfseinkennin þegar hætt er að reykja.

CHAMPIX getur einnig dregið úr ánægjunni við að reykja ef reykt er meðan á meðferð stendur.

### **2. Áður en byrjað er að nota CHAMPIX**

**Ekki má nota CHAMPIX**

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir vareniclini eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

### **Varnaðarorð og varúðarreglur**

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en CHAMPIX er notað.

Greint hefur verið frá þunglyndi, sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshögðun auk sjálfsvígstilrauna hjá sjúklingum sem eru að taka CHAMPIX. Ef þú tekur CHAMPIX og finnur fyrir óróleika, geðdeyfð eða breyttri hegðun eða ef fjölskyldan verður vör við slíkt eða ef þú færð sjálfsvígshugsanir eða sjálfsvígshögðun skaltu hætta að taka CHAMPIX og hafa samstundis samband við lækinn svo hann geti metið meðferðina.

### *Áhrif þess að hætta að reykja*

Þær breytingar sem verða á líkamanum við að hætta að reykja, með eða án meðferðar með CHAMPIX, geta haft áhrif á virkni annarra lyfja. Í sumum tilvikum getur verið nauðsynlegt að breyta skömmtum. Sjá hér á eftir í kaflanum „Notkun annarra lyfja samhliða CHAMPIX“.

Hjá sumum hefur það að hætta reykingum hvort sem er með eða án meðferðar verið tengt aukinni hættu á að finna fyrir breyttri hugsun eða hegðun, líðan eins og þunglyndi og kvíða og getur tengst versnun geðraskana. Ef þú hefur sögu um geðröskun, skaltu ræða það við lækinn.

### *Hjartaeinkenni*

Tilkynnt hefur verið um nýja eða versnandi hjarta- og æðakvilla fyrst og fremst hjá einstaklingum sem þegar voru með slíka kvilla. Segðu læknum frá því ef einkenni þín breytast meðan þú tekur CHAMPIX. Ef þú færð einkenni hjartaáfalls eða heilablóðfalls áttu tafarlaust að leita læknishjálpar.

### *Krampar*

Láttu lækinn vita ef þú hefur fengið krampa eða ert með flogaveiki áður en meðferð með CHAMPIX er hafin. Sumir einstaklingar hafa fengið krampa á meðan þeir taka CHAMPIX.

### *Ofnæmisviðbrögð*

Hættu að taka CHAMPIX og hafðu tafarlaust samband við lækni ef þú finnur fyrir einhverjum eftirfarandi einkennum, því þau geta verið merki um alvarleg ofnæmisviðbrögð: þroti í andliti, vörum, tungu, gómi, hálsi eða líkama og/eða öndunarerfiðleikar, öngljóð.

### *Húðviðbrögð*

Tilkynnt hefur verið um útbrot sem geta verið lífshættuleg (Stevens-Johnson heilkenni og regnbogaróðasótt) við notkun CHAMPIX. Ef þú færð útbrot eða ef húðin byrjar að flagna eða blóðrur myndast skaltu hætta að taka CHAMPIX og leita á bráðavakt.

## **Börn og unglingar**

CHAMPIX er ekki ráðlagt til notkunar handa börnum eða unglingum yngri en 18 ára, þar sem öryggi og verkun hafa ekki verið staðfest.

## **Notkun annarra lyfja samhliða CHAMPIX**

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Í sumum tilfellum þegar hætt er að reykja, með eða án meðferðar með CHAMPIX, getur verið nauðsynlegt að breyta skammti annarra lyfja. Dæmi um þetta eru þegar um theophyllin (lyf við öndunarfærasjúkdómum), warfarín (blóðþynningarlyf) og insúlín (sykursýkislyf) er að ræða. Hafðu samband við lækinn eða lyfjafræðing ef þú ert í vafa.

Ef þú þjáist af alvarlegum nýrnasjúkdómi skaltu forðast samhliða notkun címetidíns (lyf notað við meltingarópægindum) með CHAMPIX, þar sem það getur valdið auknum styrk CHAMPIX í blóði.

### *Notkun CHAMPIX samhliða öðrum meðferðum við að hætta að reykja:*

Leitaðu ráða hjá læknum áður en þú tekur CHAMPIX samhliða annarri meðferð við að hætta að reykja.

## **Notkun CHAMPIX með mat eða drykk**

Tilkynnt hefur verið um aukin áhrif alkóhóls hjá sjúklingum sem taka CHAMPIX. Hins vegar er ekki vitað hvort CHAMPIX auki í raun áhrif alkóhóls.

## Meðganga og brjóstgjöf

Ef þú ert barnshafandi eða með barn á brjósti, telur að þú gætir verið barnshafandi eða ef þungun er fyrirhuguð skaltu fá ráðgjöf hjá lækni eða lyfjafræðingi áður en þú byrjar að nota þetta lyf.

Það er æskilegt að forðast notkun CHAMPIX á meðgöngu. Hafðu samband við lækni ef þú ráðgerir þungun.

Þrátt fyrir að það hafi ekki verið rannsakað getur CHAMPIX hugsanlega skilist út í brjóstamjólk. Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en CHAMPIX er notað.

## Akstur og notkun véla

CHAMPIX getur valdið sundli og syfju. Þú skalt ekki aka bíl, stjórna tækjum eða vinna áhættusama vinnu fyrr en þú veist hvort lyfið hefur áhrif á getu þína til að framkvæma slíka hluti.

## 3. Hvernig nota á CHAMPIX

Notið lyfið alltaf eins og lækningarnir hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Þú ert mun líklegri til að hætta að reykja ef þú ert hvattur til að hætta. Læknir eða lyfjafræðingur geta gefið þér ráð, stuðning og frekari upplýsingar til að tilraunin til að hætta að reykja skili árangri.

Áður en meðferð með CHAMPIX hefst skaltu, undir venjulegum kringumstæðum, ákveða dagsetningu í annarri viku meðferðar (milli 8. og 14. dags) sem þú ætlar að hætta að reykja. Ef þig skortir vilja eða getu til að ákveða dagsetningu innan tveggja vikna geturðu valið þína eigin dagsetningu sem þú áætlast að hætta að reykja innan 5 vikna eftir að meðferð hefst. Skrifðu dagsetninguna á pakkann til að minna þig á.

CHAMPIX er fáanlegt sem hvítar töflur (0,5 mg) og ljósbláar töflur (1 mg). Þú byrjar að taka hvítu töfluna og síðan er yfirleitt breytt yfir í ljósbláu töfluna. Sjá töfluna hér á eftir með skammtaleiðbeiningum sem þér er ráðlagt að fylgja frá 1. degi.

Vika 1	Skammtur
Dagur 1-3	Frá degi 1 til 3 skaltu taka eina hvíta CHAMPIX 0,5 mg filmuhúðaða töflu einu sinni á sólarhring.
Dagur 4-7	Frá degi 4 til 7 skaltu taka eina hvíta CHAMPIX 0,5 mg filmuhúðaða töflu tvisvar á sólarhring, eina á morgnana og eina á kvöldin, alltaf á sama tíma sólarhrings.
Vika 2	
Dagur 8-14	Frá degi 8 til 14 skaltu taka eina ljósbláa CHAMPIX 1 mg filmuhúðaða töflu tvisvar á sólarhring, eina á morgnana og eina á kvöldin, alltaf á sama tíma sólarhrings.
Vika 3 - 12	
Dagur 15 - loka meðferðar	Frá degi 15 þar til í lok meðferðar skaltu taka eina ljósbláa CHAMPIX 1 mg filmuhúðaða töflu tvisvar á sólarhring, eina á morgnana og eina á kvöldin, alltaf á sama tíma sólarhrings.

Ef þú ert hætt/ur að reykja eftir 12 vikna meðferð getur lækningarnir lagt til 12 vikna viðbótarmeðferð með CHAMPIX 1 mg filmuhúðaðri töflu tvisvar á sólarhring til að hjálpa þér að forðast að byrja aftur að reykja.

Ef þú getur ekki eða vilt ekki hætta að reykja strax ættir þú að draga úr reykingum á fyrstu 12 vikum meðferðarinnar og hætta þeim í lok þess tímabils. Síðan skaltu halda áfram að taka CHAMPIX 1 mg filmuhúðaðar töflur tvisvar á dag í aðrar 12 vikur, sem þýðir að meðferðin varir í alls 24 vikur.

Ef þú finnur fyrir aukaverkunum sem þú þolir ekki gæti lækningin ákveðið að minnka skammtinn niður í 0,5 mg tvisvar á dag, tímabundið eða allan tímann sem lyfjagjöf stendur yfir.

Ef þú ert með nýrnasjúkdóm skaltu hafa samband við lækni áður en þú tekur CHAMPIX. Þú gætir þurft að fá minni skammt.

Champix er til inntöku.

Töflurnar á að gleypa heilar með vatni og þær má taka með eða án matar.

### **Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Ef þú óvart tekur stærri skammt af CHAMPIX en lækningin sagði til um skaltu leita læknis eða fara á næstu slyshadeild. Taktu pakkninguna með þér.

### **Ef gleymist að nota CHAMPIX**

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka. Það er mikilvægt að þú takir CHAMPIX reglulega og alltaf á sama tíma sólarhrings. Ef þú gleymir að taka skammt, skaltu taka hann um leið og þú manst eftir því. Ef innan við 3-4 klst. eru að næsta skammti skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist.

### **Ef hætt er að nota CHAMPIX**

Í klínískum prófunum hefur verið sýnt fram á að með því að taka alla skammta lyfsins á réttum tíma og í ráðlagðan meðferðartíma, eins og lýst er hér fyrir ofan, aukast líkurnar á því að þér takist að hætta að reykja. Því er mikilvægt að halda áfram að taka CHAMPIX samkvæmt upplýsingum í töflunni að ofan, nema lækni ráðleggi þér að hætta meðferð.

Þegar hætt er að reykja með meðferð geta verið auknar líkur á því að byrja aftur að reykja rétt eftir að meðferðinni lýkur. Þú gætir tímabundið fundið fyrir auknum þirringi, löngun til að reykja, þunglyndi og/eða svefntruflunum þegar þú hættir að taka CHAMPIX. Lækningin gæti ákveðið að minnka skammtinn af CHAMPIX í þrepum við lok meðferðarinnar.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ýmis einkenni geta komið fram þegar hætt er að reykja, með eða án meðferðar. Þau geta verið skapsveiflur (t.d. þunglyndi, skapstyggi, þirringur og kvíði), svefnleysi, einbeitingartruflanir, hægari hjartsláttur og aukin matarlyst eða þyngdaraukning.

Þú skalt vera meðvitað/meðvitaður um að mögulega geta komið fram alvarleg taugageðræn einkenni svo sem óróleiki, depurð eða breytingar á hegðun þegar reynt er að hætta að reykja með eða án CHAMPIX og þú skalt ráðfæra þig við lækni eða lyfjafræðing ef þú færð slík einkenni.

Alvarlegar aukaverkanir, annaðhvort sjaldgæfar eða mjög sjaldgæfar, hafa komið fram hjá fólki sem hefur reynt að hætta að reykja með CHAMPIX: flog, heilablóðfall, hjartaáfall, sjálfsvígshugsanir, skert raunveruleikaskyn og vangeta til að hugsa skýrt eða rökrétt (geðrof), breytingar á hugsun eða hegðun (svo sem árársarhneigð og óeðlilegt atferli). Einnig hefur verið tilkynnt um alvarleg húðviðbrögð, þar á meðal regnbogaróðasótt (tegund útbrots) og Stevens-Johnson heilkenni (alvarlegur sjúkdómur með

blöðrumyndun í húð, munni, umhverfis augu eða kynfæri) og alvarleg ofnæmisviðbrögð, þar á meðal ofsabjúg (þrota í andliti, munni eða hálsi).

- Mjög algengar: geta haft áhrif á meira en 1 af hverjum 10 sjúklingum
  - Bólga í nefi og hálsi, óeðlilegir draumar, erfiðleikar með svefn, höfuðverkur
  - Ógleði
- Algengar: geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 10 sjúklingum
  - Sýking í brjóstholi, skútabólga
  - Þyngdaraukning, minnkuð matarlyst, aukin matarlyst
  - Svefnhöfði, sundl, breytingar á bragðskyni
  - Mæði, hósti
  - Brjóstsviði, uppköst, hægðatregða, niðurgangur, uppþemba, kviðverkur, tannþína, meltingartruflanir, vindgangur, munnþurrkur
  - Útbrot, kláði
  - Liðverkir, vöðvaverkir, bakverkir
  - Brjóstverkur, þreyta
- Sjaldgæfar: geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 100 sjúklingum
  - Sveppasýking, veirusýking
  - Hræðsla, einbeitingarerfiðleikar, órói, skapsveiflur, þunglyndi, kvíði, ofskynjanir, breytingar á kynhvöt
  - Flog, skjálfti, silagangur, minni næmni fyrir snertingu
  - Tárubólga, augnverkur
  - Suð fyrir eyrum
  - Hjartaöng, hraður hjartsláttur, hjartsláttarónot, aukinn hjartsláttur
  - Hækkaður blóðþrýstingur, hitasteypa
  - Bólgur í nefi, ennisholum og hálsi, stífla í nefi, hálsi og brjósti, hæsi, ofnæmiskvef, erting í hálsi, stíflaðar ennisholur, slím úr nefi sem veldur hósta, nefrennsli
  - Rautt blóð í hægðum, erting í maga, breytingar á hægðarvenjum, ropi, munnangur, verkur í tannholdi
  - Roði í húð, gelgjuþrymlar, aukin svitamyndun, nætursviti
  - Vöðvakrampar, verkur í brjóstvegg
  - Óeðlilega tíð þvaglát, næturþvaglát
  - Auknar tíðablæðingar
  - Óþægindi fyrir brjósti, flenskulík einkenni, máttleysi eða vanlíðan
  - Hár blóðsykur
  - Hjartaáfall
  - Sjálfsvígshugsanir
  - Breytt hugsun eða hegðun (svo sem árásarhneigð)
- Mjög sjaldgæfar: geta haft áhrif á allt að 1 af hverjum 1.000 sjúklingum
  - Mikill þorsti
  - Vanlíðan eða óhamingja, hæg hugsun
  - Heilablóðfall
  - Aukin vöðvaspenna, erfiðleikar með tal, erfiðleikar með samhæfingu, minnkað bragðskyn, breyttar svefnvenjur
  - Sjóntruflun, mislit augu, útvíkkun sjáaldra, ljósnæmni, skammsýni, tárivot augu
  - Óreglulegur hjartsláttur eða takttruflanir
  - Verkur í hálsi, hrotur
  - Blóðug uppköst, óeðlilegar hægðir, tunguskán
  - Stirðleiki í liðum, verkir í rifbeinum
  - Glúkósi í þvagi, aukið þvagrúmmál og aukin tíðni þvaglata

- Útferð frá leggöngum, breytingar á kynlífsgetu
- Kuldatilfinning, blöðrur
- Sykursýki
- Ganga í svefni
- Skert raunveruleikaskyn og vangeta til að hugsa skýrt eða rökrétt (geðrof)
- Óeðlilegt atferli
- Alvarleg húðviðbrögð, þar á meðal regnbogaroðasótt (tegund útbrot) og Stevens-Johnson heilkenni (alvarlegur sjúkdómur með blöðrumyndun í húð, munni, umhverfis augu eða kynfæri)
- Alvarleg ofnæmisviðbrögð, þar á meðal ofsabjúgur (þroti í andliti, munni eða hálsi)

### Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á CHAMPIX

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Þynnur: Geymið við lægri hita en 30°C.

Glas: Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluáðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### CHAMPIX inniheldur

- Virka innihaldsefnið er vareniclin.
- Hver 0,5 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 0,5 mg af vareniclini (sem tartrat).
- Hver 1 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 1 mg af vareniclini (sem tartrat).

Önnur innihaldsefni eru:

Töflukjarni - CHAMPIX 0,5 mg og 1 mg filmuhúðaðar töflur
--

Örkristallaður sellulósi Vatnsfrítt kalsíum vetnisfosfat Kroskarmellósa natríum Vatnsfrí kísilkvoða Magnesíumsterat
---

Filmuhúðun töflunnar - CHAMPIX 0,5 mg filmuhúðaðar töflur
---

Hýprómellósi Títantvíoxíð (E171) Makrógol 400 Þríasetín
--



Filmuhúðun töflunnar - CHAMPIX 1 mg filmuhúðaðar töflur
---

Hýprómellósi Títantvíoxíð (E171) Makrógol 400 Indígókarmin Aluminium Lake (E132) Príasetín
--

### Lýsing á útliti CHAMPIX og pakkningastærðir

- CHAMPIX 0,5 mg filmuhúðaðar töflur eru hvítar, filmuhúðaðar, hylkjalaga töflur, merktar „Pfizer“ og „CHX 0.5“
- CHAMPIX 1 mg filmuhúðaðar töflur eru ljósbláar, filmuhúðaðar, hylkjalaga töflur, merktar „Pfizer“ og „CHX 1.0“

CHAMPIX er fáanlegt í eftirtöldum pakkningastærðum:

- Upphafspakkning (upphafsskammtur) inniheldur 2 þynnur í spjaldi: 1 gegnsæ þynna sem inniheldur 11 CHAMPIX 0,5 mg filmuhúðaðar töflur og 1 gegnsæ þynna sem inniheldur 14 CHAMPIX 1 mg filmuhúðaðar töflur.
- Upphafspakkning (upphafsskammtur) inniheldur 2 þynnur í spjaldi: 1 gegnsæ þynna sem inniheldur 11 CHAMPIX 0,5 mg og 14 CHAMPIX 1 mg filmuhúðaðar töflur og 1 gegnsæ þynna sem inniheldur 28 CHAMPIX 1 mg filmuhúðaðar töflur.
- Viðhaldspakkning (viðhaldsskammtur) inniheldur 2 gegnsæjar þynnur í spjaldi með 14 CHAMPIX 1 mg filmuhúðuðum töflum.
- Viðhaldspakkning (viðhaldsskammtur) inniheldur 2 gegnsæjar þynnur í spjaldi með 28 CHAMPIX 1 mg filmuhúðuðum töflum.
- Viðhaldspakkning (viðhaldsskammtur) inniheldur 2 gegnsæjar þynnur í spjaldi með 14 CHAMPIX 0,5 mg filmuhúðuðum töflum.
- Viðhaldspakkning (viðhaldsskammtur) inniheldur 2 gegnsæjar þynnur í spjaldi með 28 CHAMPIX 0,5 mg filmuhúðuðum töflum.
- Upphafspakkning (upphafsskammtur) inniheldur 2 þynnur í öskju: 1 gegnsæ þynna með 11 CHAMPIX 0,5 mg filmuhúðuðum töflum og 1 gegnsæ þynna með 14 CHAMPIX 1 mg filmuhúðuðum töflum.
- Viðhaldspakkning (viðhaldsskammtur) inniheldur 2 gegnsæjar þynnur í öskju með 14 CHAMPIX 1 mg filmuhúðuðum töflum.
- Viðhaldspakkning (viðhaldsskammtur) inniheldur 4 gegnsæjar þynnur í öskju með 14 CHAMPIX 1 mg filmuhúðuðum töflum.
- Viðhaldspakkning (viðhaldsskammtur) inniheldur 8 gegnsæjar þynnur í öskju með 14 CHAMPIX 1 mg filmuhúðuðum töflum.
- Viðhaldspakkning (viðhaldsskammtur) inniheldur 10 gegnsæjar þynnur í öskju með 14 CHAMPIX 1 mg filmuhúðuðum töflum.
- Innsigluð blá og hvít HDPE flaska, með öryggisskrúfloki, í öskju, sem inniheldur 56 CHAMPIX 1 mg filmuhúðaðar töflur.
- Innsigluð blá og hvít HDPE flaska, með öryggisskrúfloki, í öskju, sem inniheldur 56 CHAMPIX 0,5 mg filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Bretland

**Framleiðandi**

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: + 45 44 20 11 00

**Deutschland**

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

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Pfizer  
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Pfizer Norge AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í <{MM/ÁÁÁÁ}>**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>