

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

CHAMPIX 0,5 mg tabletter, filmdrasjerte

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 0,5 mg vareniklin (som tartrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter, filmdrasjerte på 4 mm × 8 mm

Hvite, kapselformede, bikonvekse tabletter merket "Pfizer" på den ene siden og "CHX 0.5" på den andre.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

CHAMPIX er indisert for røykeavvenning hos voksne.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Anbefalt dose er 1 mg vareniklin to ganger daglig etter en 1 ukes titrering i henhold til følgende tabell:

Dag 1 – 3:	0,5 mg én gang daglig
Dag 4 – 7:	0,5 mg to ganger daglig
Dag 8 – Behandlingsslutt:	1 mg to ganger daglig

Pasienten bør fastsette en dato for røykeslutt. Dosering med CHAMPIX bør vanligvis igangsettes 1–2 uker før denne dato (se pkt. 5.1). Pasientene bør behandles med CHAMPIX i 12 uker.

For pasienter som har klart å slutte å røyke etter 12 uker, kan en tilleggsbehandling på ytterligere 12 uker med CHAMPIX 1 mg to ganger daglig vurderes for fortsatt røykfrihet (se pkt. 5.1).

En gradvis tilnærming til røykeslutt med CHAMPIX bør vurderes for pasienter som ikke klarer eller ønsker å slutte brått. Pasientene bør redusere røykingen i løpet av de 12 første ukene med behandling og slutte innen utgangen av den behandlingsperioden. Pasientene bør deretter fortsette å ta CHAMPIX i ytterligere 12 uker, noe som gir en behandlingstid på totalt 24 uker (se pkt. 5.1).

Pasienter som er motiverte for å slutte å røyke, og som ikke klarte å slutte i løpet av forrige behandling med CHAMPIX eller som fikk tilbakefall etter avsluttet behandling, kan ha nytte av et ytterligere røykeslutforsøk med CHAMPIX (se pkt. 5.1).

Pasienter som ikke tolererer bivirkningene av CHAMPIX, kan midlertidig eller permanent få redusert dosen til 0,5 mg to ganger daglig.

Ved røykesluttbehandling er risikoen for tilbakefall forhøyet i perioden rett etter at behandlingen er avsluttet. Hos pasienter med høy risiko for tilbakefall kan en gradvis redusering av dosen vurderes (se pkt. 4.4).

#### *Eldre*

Det er ikke nødvendig med dosejustering til eldre pasienter (se pkt. 5.2). Ettersom eldre pasienter har høyere sannsynlighet for å ha nedsatt nyrefunksjon, bør nyrestatus vurderes av forskriver.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Det er ikke nødvendig med dosejustering for pasienter med mild (estimert kreatinin-clearance > 50 ml/min og ≤ 80 ml/min) til moderat (estimert kreatinin-clearance ≥ 30 ml/min og ≤ 50 ml/min) nedsatt nyrefunksjon.

Dersom pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon opplever bivirkninger som ikke kan tolereres, kan dosen reduseres til 1 mg én gang daglig.

For pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (estimert kreatinin-clearance < 30 ml/min), er anbefalt dosering med CHAMPIX 1 mg én gang daglig. Doseringen bør starte med 0,5 mg én gang daglig de første 3 dagene og deretter økes til 1 mg én gang daglig. Fordi klinisk erfaring med CHAMPIX hos pasienter med nyresykdom i siste stadium er utilstrekkelig, anbefales ikke behandling av denne pasientgruppen (se pkt. 5.2).

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Det er ikke nødvendig med dosejustering til pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

#### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt ved bruk av CHAMPIX hos barn eller ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i punkt 5.2 men ingen doseringsanbefaling kan gis.

#### Administrasjonsmåte

CHAMPIX er til oral bruk og tablettene bør svelges hele med vann. CHAMPIX kan tas med eller uten mat.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Effekt av røykeavvenning

Fysiologiske endringer som er et resultat av røykeavvenning, med eller uten behandling med CHAMPIX, kan endre farmakokinetikken eller farmakodynamikken til enkelte legemidler, noe som kan gjøre det nødvendig med dosejustering (dette gjelder eksempelvis teofyllin, warfarin og insulin). Ettersom røyking inducerer CYP1A2, kan røykeavvenning resultere i en økning av plasmanivåer av CYP1A2-substrater.

#### Nevropsykiatriske symptomer

Etter markedsføring er det rapportert om endringer i atferd eller tankemønstre, angst, psykosier, humørsvingninger, aggressiv atferd, depresjon, selvmordstanker og selvmordsatferd, samt selvmordsforsøk hos pasienter som har forsøkt å slutte å røyke med CHAMPIX.

En stor randomisert, dobbeltblind, aktiv og placebokontrollert studie ble utført for å sammenligne risikoen for alvorlige nevropsykiatriske hendelser hos pasienter med og uten tidligere psykiatrisk

sykdom, og som ble behandlet for røykeavvenning med vareniklin, bupropion, nikotinplaster (NRT – Nicotine Replacement Therapy) eller placebo. Det primære sikkerhetsendepunktet var sammensatt av nevropsykiatriske bivirkninger som har blitt rapportert etter markedsføring.

Bruk av vareniklin hos pasienter med eller uten tidligere psykiatrisk sykdom ble ikke assosiert med en økt risiko for alvorlige nevropsykiatriske bivirkninger i det sammensatte primære endepunktet når det ble sammenlignet med placebo (se pkt. 5.1 **Farmakodynamiske egenskaper - Studie med personer med og uten tidligere psykiatrisk sykdom**).

Nedstemthet, dog sjelden med selvmordstanker og selvmordsforsøk, kan oppstå som følge av avbrutt nikotininntak.

Behandlerne bør være oppmerksom på en eventuell utvikling av alvorlige nevropsykiatriske symptomer hos pasienter som forsøker å slutte å røyke, med eller uten behandling. Hvis alvorlige nevropsykiatriske symptomer forekommer under behandling med vareniklin, skal pasienten umiddelbart slutte å ta vareniklin og kontakte helsepersonell for revurdering av behandling.

### Tidligere psykiatrisk sykdom

Røykeavvenning, med eller uten farmakoterapi, har vært assosiert med forverring av underliggende psykiatrisk sykdom (f.eks. depresjon).

CHAMPIX-røykeavvenningsstudier har gjort tilgjengelig data på pasienter med tidligere psykiatrisk sykdom (se pkt. 5.1).

I en klinisk studie med røykeavvenning ble nevropsykiatriske bivirkninger rapportert hyppigere hos pasienter med tidligere psykiatrisk sykdom sammenlignet med de uten tidligere psykiatrisk sykdom, uavhengig av behandling (se pkt. 5.1).

Det skal utvises forsiktighet hos pasienter med tidligere psykiatrisk sykdom, og pasienter må rettleides deretter.

### Krampeanfalle

I kliniske studier og etter markedsføring har det ved bruk av CHAMPIX blitt rapportert om krampeanfalle hos pasienter både med og uten tidligere krampeanfalle i anamnesen. CHAMPIX bør brukes med forsiktighet hos pasienter med krampeanfalle i anamnesen eller som har andre tilstander som potensielt kan senke krampeterskelen.

### Seponering

Seponering av CHAMPIX ved behandlingsslutt har vist økt irritabilitet, røykesug, depresjon og/eller søvnløshet hos inntil 3 % av pasientene. Forskrivende lege bør informere pasienten om dette og diskutere eller vurdere behov for gradvis reduksjon av dosen.

### Kardiovaskulære hendelser

Pasienter som tar CHAMPIX skal instrueres om å informere legen om nye eller forverrede kardiovaskulære symptomer og om umiddelbart å oppsøke legevakt eller sykehus dersom de opplever tegn og symptomer på myokardinfarkt eller slag (se pkt. 5.1).

### Hypersensitivitetsreaksjoner

Etter markedsføring er det sett tilfeller av hypersensitivitetsreaksjoner inkludert angioødem hos pasienter som behandles med vareniklin. Kliniske symptomer som hevelser i ansiktet, munn (tunge, lepper og tannekjøtt), halsen (strupe og strupehode) og ekstremiteter. Det er i sjeldne tilfeller sett livstruende tilfeller av angioødem som krever øyeblikkelig medisinsk hjelp som følge av respiratoriske

komplikasjoner. Pasienter som opplever slike symptomer skal avslutte behandlingen med vareniklin og kontakte helsepersonell umiddelbart.

### Hudreaksjoner

Etter markedsføring er det også sett sjeldne, men alvorlige, tilfeller av hudreaksjoner, inkludert Stevens-Johnsons syndrom og erythema multiforme hos pasienter som behandles med vareniklin. Ettersom disse hudreaksjonene kan være livstruende, skal pasienter avslutte behandlingen ved første tegn til utslett eller hudreaksjoner og kontakte helsepersonell umiddelbart.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Basert på virkningsmekanismen til vareniklin og den kliniske erfaringen vi kjenner til nå, har CHAMPIX ingen legemiddelinteraksjoner av klinisk betydning. Det anbefales normalt ingen dosejustering av CHAMPIX eller andre legemidler som tas sammen med CHAMPIX.

*In vitro*-studier indikerer at det ikke er sannsynlig at vareniklin endrer farmakokinetikken til forbindelser som hovedsakelig metaboliseres av cytokrom P450-enzymet.

Ettersom metabolismen av vareniklin representerer mindre enn 10 % av dets clearance, er det lite sannsynlig at aktive substanser som man vet påvirker cytokrom P450-systemet, vil endre farmakokinetikken til vareniklin (se pkt. 5.2). Derfor er det normalt ikke påkrevet med noen dosejustering av CHAMPIX.

*In vitro*-studier viser at vareniklin ikke hemmer renale transportproteiner hos mennesker ved terapeutiske doser. Derfor er det ikke sannsynlig at aktive stoffer som utskilles ved nyresekresjon (for eksempel metformin, se nedenfor) påvirkes av vareniklin.

### Metformin

Vareniklin påvirker ikke farmakokinetikken til metformin. Metformin viste ingen effekt på farmakokinetikken til vareniklin.

### Cimetidin

Samtidig administrering av cimetidin og vareniklin ga økt systemisk eksponering av vareniklin med 29 % som følge av reduksjon i nyre-clearance av vareniklin. Det anbefales ikke dosejustering ved samtidig administrering av cimetidin hos pasienter med normal nyrefunksjon eller hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon bør samtidig bruk av cimetidin og vareniklin unngås.

### Digoksin

Vareniklin endret ikke steady-state farmakokinetikken til digoksin.

### Warfarin

Vareniklin endret ikke farmakokinetikken til warfarin. Protrombintid (INR) ble ikke påvirket av vareniklin. Røykeslutt kan i seg selv føre til endringer av farmakokinetikken til warfarin (se pkt. 4.4).

### Alkohol

Det finnes begrensede kliniske data vedrørende potensielle interaksjoner mellom alkohol og vareniklin. Etter markedsføring er det rapportert om forsterket berusende effekt av alkohol hos pasienter behandlet med vareniklin. Det er ikke fastslått noen årsakssammenheng mellom disse hendelsene og bruk av vareniklin.

## Bruk av annen behandling for røykeavvenning

### *Bupropion*

Vareniklin endret ikke steady-state farmakokinetikken til bupropion.

### *Røykesluttbehandling med nikotin (NRT – Nicotine Replacement Therapy)*

Samtidig administrering av vareniklin og transdermal NRT til røykere i 12 dager, har i en studie vist en statistisk signifikant senkning i gjennomsnittlig systolisk blodtrykk (middelverdi 2,6 mmHg) målt på studiens siste dag. I denne studien var forekomsten av kvalme, hodepine, oppkast, svimmelhet, dyspepsi og tretthet større i kombinasjonsgruppen enn i gruppen som bare fikk NRT.

Sikkerhet og effekt av CHAMPIX i kombinasjon med annen røykesluttbehandling er ikke undersøkt.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Graviditet

En moderat mengde data hos gravide kvinner indikerer at det ikke er potensiale for misdannelser eller føto-/neonatal toksisitet forårsaket av vareniklin (se pkt 5.1).

Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av vareniklin under graviditet (se pkt 5.1).

### Amming

Man vet ikke hvorvidt vareniklin går over i morsmelken hos mennesker. Dyrestudier antyder at vareniklin går over i morsmelken. Eventuelle fordeler ved å anbefale CHAMPIX under ammeperioden må avveies mot potensiell risiko for barnet.

### Fertilitet

Kliniske data vedrørende vareniklins effekt på fertilitet er ikke tilgjengelig. Standard fertilitetsstudier på hann- og hunn rotter indikerer ingen fare for mennesker (se pkt 5.3).

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

CHAMPIX kan i liten til moderat grad påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. CHAMPIX kan forårsake svimmelhet og døsighet og kan derfor påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter anbefales å unngå å kjøre bil, betjene maskiner eller utføre andre potensielt farlige aktiviteter inntil de har fått erfaring med hvorvidt dette legemidlet påvirker deres evne til å utføre disse aktivitetene.

## **4.8 Bivirkninger**

### Sammendrag av sikkerhetsprofil

Røykeavvenning med eller uten behandling er assosiert med ulike symptomer. For eksempel har det vært rapportert dysforiske eller deprimerte stemningsleier, søvnløshet, irritabilitet, frustrasjon eller sinne, engstelse, konsentrasjonsbesvær, rastløshet, nedsatt hjerterytme, økt appetitt eller vektøkning hos pasienter som har forsøkt å slutte å røyke. Verken i design eller analyse av CHAMPIX-studiene har det vært gjort forsøk på å skille mellom bivirkninger forbundet med legemiddelbehandling og bivirkninger i forbindelse med at kroppen ikke lenger får tilført nikotin. Bivirkninger er basert på evaluering av data fra fase 2-3-studier før markedsføring og oppdatert på bakgrunn av samlede data fra 18 placebokontrollerte studier utført før og etter markedsføring, inkludert ca. 5000 pasienter behandlet med vareniklin.

Hos pasienter som ble behandlet med anbefalt dose på 1 mg to ganger daglig etter en titreringsperiode, var den vanligst rapporterte bivirkningen kvalme (28,6 %). I de fleste tilfellene oppsto kvalmen tidlig i behandlingsperioden og var mild til moderat i alvorlighetsgrad. Det førte sjelden til seponering.

### Bivirkningstabell

Tabellen nedenfor gir en oversikt over alle bivirkninger som oppsto hyppigere enn ved placebo, og de klassifiseres etter system-organklasse og hyppighet (svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ) og sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ )). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

<b>System-organklasse</b>	<b>Bivirkninger</b>
<b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b>	
Svært vanlige	Nasofaryngitt
Vanlige	Bronkitt, sinusitt
Mindre vanlige	Soppinfeksjon, virusinfeksjon
<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>	
Sjeldne	Redusert antall blodplater
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>	
Vanlige	Vektøkning, nedsatt appetitt, økt appetitt
Mindre vanlige	Hyperglykemi
Sjeldne	Diabetes mellitus, sterk tørste
<b>Psykiatriske lidelser</b>	
Svært vanlige	Unormale drømmer, søvnløshet
Mindre vanlige	Selvordstanker, aggresjon, panikkreaksjon, unormalt tankemønster, rastløshet, humørsvingninger, depresjon*, angst*, hallusinasjoner*, forhøyet libido, nedsatt libido
Sjeldne	Psykososer, somnambulisme, unormal atferd, dysfori, bradyfreni
<b>Nevrologiske sykdommer</b>	
Svært vanlige	Hodepine
Vanlige	Søvnighet, svimmelhet, nedsatt smakssans
Mindre vanlige	Krampeanfoll, tremor, letargi, hypoestesi, Cerebrovaskulær hendelse, hypertoni, dysartri, unormal koordinasjon, nedsatt smaksopplevelse, døgnrytmeforstyrrelse
Sjeldne	
<b>Øyesykdommer</b>	
Mindre vanlige	Konjunktivitt, øyesmerter
Sjeldne	Skotom, skleral misfarging, mydriasis, fotofobi, myopi, forhøyet tåreproduksjon
<b>Sykdommer i øre og labyrint</b>	
Mindre vanlige	Tinnitus
<b>Hjertesykdommer</b>	
Mindre vanlige	Myokardinfarkt, angina pectoris, takykardi, palpitasjoner, forhøyet hjerterytm
Sjeldne	Atrieflimmer, ST-segmentdepresjon ved EKG, redusert T-bølgeamplitude ved EKG
<b>Karsykdommer</b>	
Mindre vanlige	Forhøyet blodtrykk, hetetokter
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>	
Vanlige	Dyspné, hoste
Mindre vanlige	Inflammasjon i øvre luftveier, kongestion i luftveiene, dysfoni, allergisk rhinitt, irritasjon i halsen, tette bihuler, øvre luftveis hostesyndrom, snue
Sjeldne	Strupesmerter, snorking

<b>System-organklasse</b>	<b>Bivirkninger</b>
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	
Svært vanlige	Kvalme
Vanlige	Gastroøsofageal reflukssykdom, oppkast, forstoppelse, diaré, abdominal distensjon, abdominalsmerter, tannpine, dyspepsi, flatulens, munntørret
Mindre vanlige	Blodig avføring, gastritt, endret tarmfunksjon, luftoppstøt, aftøs stomatitt, tannkjøttmerter
Sjeldne	Blodig oppkast, unormal avføring, belegg på tungen
<b>Hud og underhudssykdommer</b>	
Vanlige	Utslett, kløe
Mindre vanlige	Erytem, akne, hyperhidrose, nattesvette
Sjeldne	Alvorlige hudreaksjoner, inkludert Stevens-Johnsons syndrom og erythema multiforme, angioødem
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>	
Vanlige	Atralgi, myalgi, ryggmerter
Mindre vanlige	Muskelkramper, muskel-skjelett-brystsmerter
Sjeldne	Leddstivhet, kostokondritt
<b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>	
Mindre vanlige	Pollakisuri, nokturi
Sjeldne	Glykosuri, polyuri
<b>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</b>	
Mindre vanlige	Menoragi
Sjeldne	Vaginal utflod, seksuell dysfunksjon
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet</b>	
Vanlige	Brystmerter, tretthet
Mindre vanlige	Ubehag i brystet, influensalignende sykdom, feber, asteni, generell sykdomsfølelse
Sjeldne	Kuldefølelse, cyste
<b>Undersøkelser</b>	
Vanlige	Unormal leverfunksjonstest
Sjeldne	Unormal sædanalyse, forhøyet C-reaktivt protein, nedsatt blodkalsium
*Frekvensene er estimert ut i fra en kohort observasjonsstudie utført etter markedsføring.	

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.](#)

## 4.9 Overdosering

Det er ingen rapporterte tilfeller av overdosering i kliniske studier før markedsføring.

Ved en eventuell overdosering, bør vanlige støttende tiltak iverksettes etter behov.

Vareniklin er påvist å kunne fjernes ved dialyse hos pasienter med nyresykdom i siste stadium (se pkt. 5.2). Imidlertid er det ingen erfaring med dialyse etter overdose.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre midler med virkning på nervesystemet; Midler ved avhengighetslidelser; Midler ved nikotinhengighet, ATC-kode: N07BA03



## Virkningsmekanisme

Vareniklin bindes med høy affinitet og selektivitet ved neuronale nikotin- $\alpha 4\beta 2$ -acetylkolinreseptorer, der det virker som partiell agonist – en forbindelse som har både agonistisk aktivitet, med lavere reell effekt enn nikotin, og antagonistisk aktivitet i nærvær av nikotin.

Elektrofysiologiske *in vitro*-studier og nevrokjemiske *in vivo*-studier har vist at vareniklin binder seg til neuronal  $\alpha 4\beta 2$  nikotin-acetylcholin-reseptor og stimulerer reseptormediert aktivitet, men betraktelig mindre enn nikotin. Nikotin konkurrerer om det samme  $\alpha 4\beta 2$  nAChR-bindingsstedet. Vareniklin har imidlertid høyere affinitet til disse reseptorene enn nikotin, og kan derfor effektivt blokkere nikotins evne til fullt ut å aktivere  $\alpha 4\beta 2$ -reseptorer og det mesolimbiske dopaminsystemet, som er den neuronale mekanismen som ligger bak den premierung og forsterkning som oppleves når man røyker. Vareniklin er svært selektiv og binder seg mer potent til  $\alpha 4\beta 2$ -reseptorsubtypen ( $K_i=0,15$  nM) enn til andre vanlige nikotinreseptorer ( $\alpha 3\beta 4$   $K_i=84$  nM,  $\alpha 7$   $K_i=620$  nM,  $\alpha 1\beta\gamma\delta$   $K_i=3400$  nM), eller til ikke-nikotinreseptorer og transportører ( $K_i > 1\mu\text{M}$ , bortsett fra 5-HT<sub>3</sub> reseptorer:  $K_i=350$  nM).

## Farmakodynamiske effekter

Effekten til CHAMPIX ved røykeavvenning er et resultat av vareniklins partielle agonistaktivitet mot nikotinreseptor  $\alpha 4\beta 2$ , der dets bindinger produserer en virkning som er tilstrekkelig til å lindre røyketrang og avvenningsproblemer (agonistaktivitet), samtidig som den fører til en reduksjon av premierungs- og forsterkningseffektene ved røyking ved å hindre nikotin i å binde seg til  $\alpha 4\beta 2$ -reseptorer (antagonistaktivitet).

## Klinisk effekt og sikkerhet

Det er større mulighet for at behandling for røykeavvenning blir vellykket hos pasienter som er motivert til å slutte å røyke og som i tillegg får råd og støtte underveis.

Effekten av CHAMPIX ved røykeavvenning ble vist i 3 kliniske studier med vanerøykere ( $\geq 10$  sigaretter per dag). To tusen seks hundre og nitten (2619) pasienter fikk CHAMPIX 1 mg to ganger daglig (titrert i løpet av første uke), 669 pasienter fikk bupropion 150 mg to ganger daglig (også titrert) og 684 pasienter fikk placebo.

### *Komparative kliniske studier*

To identiske prospektivt dobbeltblinde kliniske studier sammenlignet effekten av CHAMPIX (1 mg to ganger daglig), langsomtabsorberende bupropion (150 mg to ganger daglig) og placebo ved røykeavvenning. I disse studiene, som varte i 52 uker, fikk pasientene behandling i 12 uker, fulgt av en 40 ukers periode uten behandling.

Det primære endepunktet i de to studiene var 4 ukers kontinuerlig røykeslutt (4W-CQR), verifisert ved karbonmonoksid-(CO-)målinger, fra uke 9 til slutten av uke 12. Det primære endepunktet viste at CHAMPIX var statistisk signifikant bedre enn bupropion og placebo.

Etter 40 uker uten behandling var et viktig sekundært endepunkt for begge studiene varig avholdenhet ("Continuous Abstinence Rate" - CA) i uke 52. CA ble definert som andel av alle behandlede pasienter som ikke røykte (ikke engang et eneste drag av en sigarett) fra uke 9 til og med uke 52, og ikke hadde CO  $> 10$  ppm ved måling av utåndet luft.

4W-CQR-raten (f.o.m. uke 9 t.o.m uke 12) og CA-raten (f.o.m. uke 9 t.o.m. uke 52) fra studie 1 og 2 er inkludert i følgende tabell:

	Studie 1 (n=1022)		Studie 2 (n=1023)	
	4W CQR	CA uke 9-52	4W CQR	CA uke 9-52
CHAMPIX	44,4 %	22,1 %	44,0 %	23,0 %
Bupropion	29,5 %	16,4 %	30,0 %	15,0 %
Placebo	17,7 %	8,4 %	17,7 %	10,3 %
Odds ratio CHAMPIX vs placebo	3,91 p<0,0001	3,13 p<0,0001	3,85 p<0,0001	2,66 p<0,0001
Odds ratio CHAMPIX vs bupropion	1,96 p<0,0001	1,45 p=0,0640	1,89 p<0,0001	1,72 p=0,0062

*Røyketrang, abstinens og forsterkningseffekter ved røyking etter pasientenes egenrapportering*  
Under den aktive behandlingen i både studie 1 og 2 var røyketrang og abstinens tydelig redusert hos pasienter randomisert til CHAMPIX sammenlignet med placebo. CHAMPIX reduserte også tydelig forsterkningseffekten ved røyking, som kan forlenge røykeatferden hos pasienter som røyker under behandlingen, sammenlignet med placebo. Effekten av vareniklin på røyketrang, abstinens og forsterkningseffektene ved røyking ble ikke målt under den behandlingsfrie oppfølgingsfasen.

#### *Undersøkelse av avholdenhetsvarighet*

I en tredje studie vurderte man gevinsten ved ytterligere 12 ukers behandling med CHAMPIX på avholdenhetsvarigheten. Pasienter i denne undersøkelsen (n=1927) var informert om at de fikk CHAMPIX 1 mg to ganger daglig i 12 uker. Pasienter som sluttet å røyke innen utgangen av uke 12 ble randomisert til å motta enten CHAMPIX (1 mg to ganger daglig) eller placebo i ytterligere 12 uker. Den totale varigheten av undersøkelsen var 52 uker.

Det primære endepunktet i studien var forholdstallet for en CO-bekreftet varig avholdenhet fra uke 13 til slutten av uke 24 i den dobbeltblinde behandlingsfasen. Et viktig sekundært endepunkt var forholdstallet for varig avholdenhet (CA) fra uke 13 til slutten av uke 52.

Denne studien viste en gevinst ved ytterligere 12 ukers behandling med CHAMPIX 1 mg to ganger daglig for varigheten av røykeavvenning sammenlignet med placebo. Resultater for varig avholdenhet var overlegne i forhold til placebo og ble opprettholdt gjennom 52 uker. De sentrale resultatene er oppsummert i tabellen nedenfor:

#### **Varig avholdenhet hos personer behandlet med CHAMPIX vs. placebo**

	CHAMPIX n=602	Placebo n=604	Forskjell (95 % KI)	Odds Ratio (95 % KI)
CA* uke 13-24	70,6 %	49,8 %	20,8 % (15,4 %, 26,2 %)	2,47 (1,95, 3,15)
CA* uke 13-52	44,0 %	37,1 %	6,9 % (1,4 %, 12,5 %)	1,35 (1,07, 1,70)

\*CA: varig avholdenhet

Det er så langt for lite klinisk erfaring med bruk av CHAMPIX hos svarte personer til å kunne bestemme klinisk effekt hos denne gruppen.

#### *Fleksibel dato for røykeslutt mellom uke 1 og 5*

Sikkerhet og effekt av vareniklin ble evaluert hos røykere som hadde fleksibel dato for røykeslutt i behandlingsperioden mellom uke 1 og uke 5. I denne 24-ukers studien fikk pasientene behandling i 12 uker etterfulgt av en 12 ukers oppfølgingsperiode uten behandling. 4 ukers- CQR (uke 9-12) for vareniklin og placebo var henholdsvis 53,9 % og 19,4 % (forskjell=34,5 %, 95 % CI: 27,0 % - 42,0 %), og CA fra uke 9-24 var 35,2 % (vareniklin) mot 12,7 % (placebo) (forskjell=22,5 %, 95 % CI: 15,8 % - 29,1 %). Pasienter som ikke ønsker eller klarer å fastsette en dato for røykeslutt innen 1-2 uker, kan gis mulighet til å starte med behandling for deretter å velge en ønsket dato for røykeslutt innen 5 uker.

### *Studie med personer som tidligere har vært behandlet med CHAMPIX*

CHAMPIX ble evaluert i en dobbeltblind, placebokontrollert studie med 494 pasienter som tidligere hadde forsøkt å slutte å røyke med CHAMPIX, og som enten ikke hadde lyktes med å slutte eller som fikk tilbakefall etter avsluttet behandlingen. Pasienter som opplevde en bivirkning av betydning under den tidligere behandlingen, ble ekskludert. Pasientene ble randomisert 1:1 til CHAMPIX 1 mg 2 ganger daglig (N=249) eller placebo (N=245) i 12 uker og ble deretter fulgt i opptil 40 uker etter avsluttet behandling. Pasientene som ble inkludert i denne studien hadde tatt CHAMPIX i forbindelse med et tidligere forsøk på å slutte å røyke (total behandlingsvarighet på minst to uker), minst tre måneder før deltakelse i studien og hadde røykt i minst fire uker.

Pasienter som ble behandlet med CHAMPIX, hadde en overlegent høyere frekvens av CO-bekreftet avholdenhet f.o.m. uke 9 t.o.m. uke 12 og f.o.m. uke 9 t.o.m. uke 52 sammenlignet med personer behandlet med placebo. De sentrale resultatene er oppsummert i tabellen nedenfor:

#### **Varig avholdenhet hos personer behandlet med CHAMPIX vs. placebo**

	CHAMPIX n=249	Placebo n=245	Odds ratio (95 % KI), p-verdi
CA* uke 9–12	45,0 %	11,8 %	7,08 (4,34, 11,55), p<0,0001
CA* uke 9–52	20,1 %	3,3 %	9,00 (3,97, 20,41), p<0,0001

\*CA: varig avholdenhet

### *Gradvis tilnærming til røykeslutt*

CHAMPIX ble evaluert i en 52-ukers dobbeltblind placebokontrollert studie med 1510 personer som ikke klarte eller ønsket å slutte å røyke innen fire uker, men som ønsket å redusere røykingen gradvis over en 12-ukers periode før røykeslutt. Personene ble randomisert til enten CHAMPIX 1 mg to ganger daglig (n=760) eller placebo (n=750) i 24 uker og ble fulgt opp etter behandling til slutten av uke 52. Personene ble instruert om å redusere antallet røykte sigaretter med minst 50 prosent innen utgangen av de fire første ukene med behandling, etterfulgt av en ytterligere 50 prosent reduksjon fra uke fire til uke åtte av behandlingen, med et mål om å nå fullstendig avholdenhet innen 12 uker. Etter den innledende nedtrappingsfasen på 12 uker fortsatte personene behandlingen i ytterligere 12 uker. Personer behandlet med CHAMPIX hadde en signifikant høyere varig avholdenhet ("Continuous Abstinence Rate" – CA) sammenlignet med placebo; de sentrale resultatene er oppsummert i tabellen nedenfor:

#### **Varig avholdenhet hos personer behandlet med Champix vs. placebo**

	CHAMPIX n=760	Placebo n=750	Odds ratio (95 % KI), p-verdi
CA* uke 15–24	32,1 %	6,9 %	8,74 (6,09, 12,53), p<0,0001
CA* uke 21–52	27,0 %	9,9 %	4,02 (2,94, 5,50), p<0,0001

\*CA: varig avholdenhet

Sikkerhetsprofilen til CHAMPIX i denne studien samsvarte med resultater fra studier utført før markedsføring.

### *Personer med hjerte-kar-sykdom*

CHAMPIX ble evaluert i en randomisert, dobbeltblind, placebo kontrollert studie med personer med stabil kardiovaskulær sykdom (annet enn, eller i tillegg til, hypertensjon) som hadde blitt diagnostisert for mer enn 2 måneder siden. Personene ble randomisert til CHAMPIX 1 mg to ganger daglig (n=353) eller placebo (n=350) i 12 uker og ble deretter fulgt i 40 uker etter avsluttet behandling. 4 ukers CQR for vareniklin og placebo var hhv. 47,3 % og 14,3 % og CA fra uke 9 til uke 52 var 19,8 % for vareniklin vs. 7,4 % for placebo.

Dødsfall og alvorlige kardiovaskulære hendelser ble definert av et blindet utvalg. Følgende definerte hendelser forekom med en frekvens  $\geq 1$  % i hver behandlingsgruppe under behandling (eller i 30-dagers perioden etter avsluttet behandling): ikke-fatalt myokardinfarkt (hhv. 1,1 % for CHAMPIX vs. 0,3 % for placebo) og hospitalisering for angina pectoris (0,6 % vs. 1,1 %). Under oppfølging etter avsluttet behandling i inntil 52 uker, inkluderte de definerte hendelsene behov for koronar revaskularisering (2,0 % vs. 0,6 %), hospitalisering for angina pectoris (1,7 % vs. 1,1 %), og ny diagnose av perifer vaskulær sykdom (PVD) eller innelggelse for en prosedyre for PVD (1,4 % vs. 0,6 %). Noen av pasientene som trengte koronar revaskularisering gjennomgikk prosedyren som en del av behandlingen av ikke-fatalt myokardinfarkt og hospitalisering for angina. Kardiovaskulær død forekom hos 0,3 % av pasientene som fikk CHAMPIX og 0,6 % av pasientene som fikk placebo i løpet av studien på 52 uker.

En metaanalyse av 15 kliniske studier med  $\geq 12$  ukers behandlingsvarighet, som inkluderte 7002 pasienter (4190 CHAMPIX, 2812 placebo), ble utført for å systematisk vurdere den kardiovaskulære sikkerheten til CHAMPIX. Studien hos pasienter med stabil kardiovaskulær sykdom beskrevet over, var inkludert i metaanalysen.

Hoveddelen av den kardiovaskulære sikkerhetsanalysen inkluderte forekomst av og tidspunkt for et sammensatt endepunkt av alvorlige kardiovaskulære hendelser, MACE (Major Adverse Cardiovascular Events), definert som kardiovaskulær død, ikke-fatalt myokardinfarkt og ikke-fatalt slag. Disse hendelsene inkludert i endepunktet ble vurdert av et blindet, uavhengig utvalg. Det var samlet sett et lite antall MACE-hendelser oppstått under behandling i studiene som var inkludert i metaanalysen (CHAMPIX 7 [0,17%]; placebo 2 [0,07 %]). I tillegg forekom et lite antall MACE-hendelser i inntil 30 dager etter behandling (ChamPIX 13 [0,31 %]; placebo 6 [0,21 %]).

Metaanalysen viste at eksponering for CHAMPIX resulterte i en hazard ratio for MACE på 2,83 (95 % konfidensintervall fra 0,76 til 10,55,  $p=0,12$ ) for pasienter under behandling og 1,95 (95 % konfidensintervall fra 0,79 til 4,82,  $p=0,15$ ) for pasienter i inntil 30 dager etter behandling. Dette tilsvarer en estimert økning på henholdsvis 6,5 MACE-hendelser og 6,3 MACE-hendelser per 1000 pasientår med eksponering. Hazard ratio for MACE var høyere hos pasienter med kardiovaskulære risikofaktorer i tillegg til røyking sammenliknet med den hos pasienter uten kardiovaskulære risikofaktorer bortsett fra røyking. Det var liknende resultater for dødsfall uansett årsak (CHAMPIX 6 [0,14 %]; placebo 7 [0,25 %]) og kardiovaskulær død (CHAMPIX 2 [0,05 %]; placebo 2 [0,07 %]) i CHAMPIX armen sammenliknet med placebo armen i metaanalysen.

#### *Kardiovaskulær sikkerhetsstudie med personer med og uten tidligere psykiatrisk sykdom*

Kardiovaskulær (CV) sikkerhet for CHAMPIX ble evaluert i studien med personer med og uten tidligere psykiatrisk sykdom (moderstudie; se pkt. 5.1 – *Nevropsykiatrisk sikkerhet*) og i studieforlengelse uten behandling, den kardiovaskulære sikkerhetsstudien, der 4595 av 6293 personer som fullførte moderstudien (N=8058) ble inkludert og fulgt opp til og med uke 52. Blant alle personene som ble behandlet i moderstudien, hadde 1749 (21,7 %) middels CV-risiko og 644 (8,0 %) høy CV-risiko, basert på Framingham-score.

Det primære CV-endepunktet var tidspunkt for alvorlige kardiovaskulære hendelser (MACE), definert som kardiovaskulær død, ikke-dødelig myokardinfarkt eller ikke-dødelig slag under behandling. Dødsfall og kardiovaskulære hendelser ble erklært av en blindet, uavhengig komité.

Følgende tabell viser forekomst av MACE og hazard ratio versus placebo for alle behandlingsgrupper under behandling, og samlet for behandling pluss 30 dager samt til og med studieavslutning.

	<b>CHAMPIX N=2016</b>	<b>Bupropion N=2006</b>	<b>NRT N=2022</b>	<b>Placebo N=2014</b>
<b><i>Under behandling</i></b>				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
<i>Hazard ratio (95 % KI) versus placebo</i>	0,29 (0,05, 1,68)	0,50 (0,10, 2,50)	0,29 (0,05, 1,70)	
<b><i>Under behandling pluss 30 dager</i></b>				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
<i>Hazard ratio (95 % KI) versus placebo</i>	0,29 (0,05, 1,70)	0,51 (0,10, 2,51)	0,50 (0,10, 2,48)	
<b><i>Til og med studieavslutning</i></b>				
MACE, n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
<i>Hazard ratio (95 % KI) versus placebo</i>	0,39 (0,12, 1,27)	1,09 (0,42, 2,83)	0,75 (0,26, 2,13)	

Bruk av CHAMPIX, bupropion og NRT var ikke assosiert med en økt risiko for kardiovaskulære bivirkninger hos røykere som ble behandlet i opptil 12 uker med oppfølging i opptil 1 år, sammenlignet med placebo. På grunn av relativt få hendelser i studien kan en sammenheng imidlertid ikke utelukkes fullstendig.

*Personer med mild-moderat kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS)*

Effekt og sikkerhet av CHAMPIX (1 mg to ganger daglig) ved røykeslutt hos personer med mild til moderat KOLS ble vist i en randomisert dobbeltblindet placebokontrollert klinisk studie. I studien, som varte i 52 uker, fikk pasientene behandling i 12 uker, etterfulgt av en 40 ukers oppfølgingsfase uten behandling. Det primære endepunktet i studien var CO-bekreftet, 4 ukers ”Continuous Quit Rate” (4 uker CQR) fra uke 9 t.o.m uke 12 og et viktig sekundært endepunkt var ”Continuous Abstinence” (CA) fra uke 9 t.o.m uke 52. Sikkerhetsprofilen til vareniklin var sammenlignbar med det som er rapportert fra andre studier på den generelle populasjonen, inkludert lungesikkerhet. Resultatet av 4 uker CQR (uke 9 t.o.m 12) og CA-raten (uke 9 t.o.m uke 52) er vist i følgende tabell:

	<b>4 W CQR</b>	<b>CA Uke 9-52</b>
CHAMPIX, (n = 248)	42,3 %	18,5 %
Placebo, (n = 251)	8,8 %	5,6 %
Odds ratio (CHAMPIX vs placebo)	8,40 p<0,0001	4,04 p<0,0001

*Studie med personer med alvorlig depresjon i anamnesen*

Effekten av vareniklin ble bekreftet i en randomisert placebokontrollert studie med 525 personer som hadde hatt alvorlig depresjon i løpet av de siste to årene eller som var under stabil behandling. Røykesluttraten i denne populasjonen var tilsvarende det som er rapportert i den generelle populasjonen. Vedvarende avholdenhetsrate i uke 9-12 var 35,9 % i vareniklingruppen vs. 15,6 % placebogruppen (OR 3,35 (95% CI 2,16-5,21)) og i uke 9-52 henholdsvis 20,3 % vs. 10,4 % (OR 2,36 (95 % CI 1,40-3,98)). De vanligste bivirkningene ( $\geq 10$  %) hos personene som fikk vareniklin, var kvalme (27,0 % vs. 10,4 % ved placebo), hodepine (16,8 % vs. 11,2 %), unormale drømmer (11,3 % vs. 8,2 %), søvnløshet (10,9 % vs. 4,8 %) og irritabilitet (10,9 % vs. 8,2 %). Psykiatriske parametre viste ingen forskjeller mellom vareniklin- og placebogruppene, og det ble ikke vist noen generell forverring av depresjon eller andre psykiatriske symptomer i løpet av studien i noen av behandlingsgruppene.

### *Studie med personer med schizofreni eller schizoaffektiv lidelse*

Sikkerhet og tolerabilitet for vareniklin ble vurdert i en dobbeltblind studie med 128 røykere med stabil schizofreni eller schizoaffektiv lidelse som brukte antipsykotika. De ble randomisert 2:1 til vareniklin (1 mg to ganger daglig) eller placebo i 12 uker med en oppfølging på 12 uker etter avsluttet behandling.

De vanligste bivirkningene hos personene som fikk vareniklin var kvalme (23,8 % vs. 14,0 % ved placebo), hodepine (10,7 % vs. 18,6 % ved placebo) og oppkast (10,7 % vs. 9,3 % ved placebo). Blant rapporterte nevropsykiatriske bivirkninger var søvnløshet den eneste hendelsen som ble rapportert i begge behandlingsgrupper hos  $\geq 5$  % av personene med en høyere forekomst i vareniklingruppen enn i placebogruppen (9,5 % vs. 4,7 %).

Det var samlet ingen forverring av schizofrenien i noen av behandlingsgruppene målt etter psykiske parametre, og det var ingen samlet endring i ekstrapyramidale symptomer. I vareniklingruppen sammenlignet med placebo var det en høyere andel av pasientene som rapporterte selvmordstanker eller atferd før inklusjon i studien enn etter den aktive behandlingsperioden (på dag 33 til 85 etter siste dose med behandling). Under perioden med aktiv behandling var forekomsten av selvmordsrelaterte hendelser tilsvarende for personer behandlet med vareniklin og placebo (henholdsvis 11 vs. 9,3 %). Prosentandelen av personer med selvmordsrelaterte hendelser i den aktive behandlingsperioden sammenliknet med perioden etter avsluttet behandling var uforandret i vareniklin gruppen; i placebo gruppen, var denne prosentandelen lavere i perioden etter avsluttet behandling. Selv om det ikke var noen fullførte selvmord, var det et selvmordsforsøk hos en person som ble behandlet med vareniklin hvis sykehistorie inkluderte flere liknende forsøk. De begrensede data som er tilgjengelig fra denne enkle røykesluttstudien er ikke tilstrekkelig til å trekke definitive konklusjoner om sikkerheten hos pasienter med schizofreni eller schizoaffektiv lidelse.

### *Nevropsykiatrisk sikkerhetsstudie med personer med og uten tidligere psykiatrisk sykdom*

Vareniklin ble evaluert i en randomisert, dobbeltblind, aktiv og placebokontrollert studie som inkluderte personer med tidligere psykiatrisk sykdom (psykiatrisk kohort, N=4074) og personer uten tidligere psykiatrisk sykdom (ikke-psykiatrisk kohort, N=3984). Personer i alderen 18-75 år som røyker 10 eller flere sigaretter per dag ble randomisert 1:1:1:1 til vareniklin 1 mg to ganger daglig, bupropion SR 150 mg to ganger daglig, nikotinplaster (NRT) 21 mg/dag med gradvis reduksjon eller placebo i en behandlingsperiode på 12 uker. De ble deretter fulgt i ytterligere 12 uker etter behandling.

Det primære sikkerhetsendepunktet var sammensatt av følgende nevropsykiatriske (NPS) bivirkninger: alvorlige hendelser med angst, depresjon, føle seg unormal, eller fiendtlighet, og/eller moderate eller alvorlige hendelser med uro, aggresjon, vrangforestillinger, hallusinasjoner, drapstanker, mani, panikk, paranoia, psykose, selvmordstanker, selvmordsatferd eller fullført selvmord.

Følgende tabell viser rater for sammensatt primært endepunkt for NPS-bivirkning etter behandlingsgruppe og risikoforskjeller (RDer) (95 % CI) vs. placebo i den **ikke-psykiatriske kohorten**. I tillegg viser tabellen endepunktet for sammensatt NPS-bivirkning av alvorlig grad:

	<b>Ikke-psykiatrisk kohort</b> N=3984			
	<b>Vareniklin</b>	<b>Bupropion</b>	<b>NRT</b>	<b>Placebo</b>
<b>Antall behandlede pasienter</b>	990	989	1006	999
<b>Sammensatt NPS-bivirkning primært endepunkt, n (%)</b>	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
<b>RD (95 % CI) vs. placebo</b>	-1,28 (-2,40, -0,15)	-0,08 (-1,37, 1,21)	-0,21 (-1,54, 1,12)	
<b>Sammensatt NPS-bivirkning endepunkt av alvorlig grad n (%)</b>	1 (0,1)	4 (0,4)	3 (0,3)	5 (0,5)

NRT=nikotinplaster

Ratene av hendelser i det sammensatte endepunktet var lav for alle behandlingsgruppene, og var tilsvarende eller lavere for hver av de aktive behandlingene sammenlignet med placebo. Bruken av vareniklin, bupropion og NRT i den ikke-psykiatriske kohorten ble ikke assosiert med signifikant økt risiko for NPS-bivirkninger i det sammensatte primære endepunktet ved sammenligning med placebo (95 % CIer var lavere enn eller inkluderte null).

Prosentandelen av pasienter med selvmordstanker og/eller selvmordsatferd, basert på Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS), var tilsvarende mellom vareniklin- og placebogruppene under behandling og uten behandlingsoppfølging, som vist i følgende tabell:

	<b>Ikke-psykiatrisk kohort</b> N=3984			
	<b>Vareniklin</b>  N = 990 n (%)	<b>Bupropion</b>  N = 989 n (%)	<b>NRT</b>  N=1006 n (%)	<b>Placebo</b>  N=999 n (%)
<b>Under behandling</b>				
Antall vurdert	988	983	996	995
Selvmordsatferd og/eller selvmordstanker	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Selvmordsatferd	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Selvmordstanker	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
<b>Under oppfølging</b>				
Antall vurdert	807	816	800	805
Selvmordsatferd og/eller selvmordstanker	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Selvmordsatferd	0	1 (0,1)	0	0
Selvmordstanker	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

NRT=Nikotinplaster

Det var ett fullført selvmord, som oppstod under behandling hos en pasient behandlet med placebo i den ikke-psykiatriske kohorten.

Følgende tabell viser rater for sammensatt primært endepunkt for NPS-bivirkninger etter behandlingsgruppe og RDer (95 % CI) vs. placebo i den **psykiatriske kohorten**. Enkeltkomponentene for endepunktet er også kjent.

I tillegg viser tabellen sammensatt endepunkt for NPS-bivirkninger av alvorlig grad:

	Psykiatrisk kohort N=4074			
	Vareniklin	Bupropion	NRT	Placebo
<b>Antall behandlede pasienter</b>	1026	1017	1016	1015
<b>Sammensatt primært endepunkt for NPS-bivirkninger, n (%)</b>	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
<b>RD (95 % CI) vs. placebo</b>	1,59 (-0,42, 3,59)	1,78 (-0,24, 3,81)	0,37 (-1,53, 2,26)	
<b>Primære endepunktkomponenter for NPS-bivirkninger, n (%)</b>				
Angst <sup>a</sup>	5 (0,5)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Depresjon <sup>a</sup>	6 (0,6)	4 (0,4)	7 (0,7)	6 (0,6)
Føle seg unormal <sup>a</sup>	0	1 (0,1)	0	0
Fiendtlighet <sup>a</sup>	0	0	0	0
Agitasjon <sup>b</sup>	25 (2,4)	29 (2,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
Aggresjon <sup>b</sup>	14 (1,4)	9 (0,9)	7 (0,7)	8 (0,8)
Vrangforestillinger <sup>b</sup>	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Hallusinasjoner <sup>b</sup>	5 (0,5)	4 (0,4)	2 (0,2)	2 (0,2)
Drapstanker <sup>b</sup>	0	0	0	0
Mani <sup>b</sup>	7 (0,7)	9 (0,9)	3 (0,3)	6 (0,6)
Panikk <sup>b</sup>	7 (0,7)	16 (1,6)	13 (1,3)	7 (0,7)
Paranoia <sup>b</sup>	1 (0,1)	0	0	2 (0,2)
Psykose <sup>b</sup>	4 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,3)	1 (0,1)
Selvmordsatferd <sup>b</sup>	1 (0,1)	1 (0,1)	0	1 (0,1)
Selvmordstanker <sup>b</sup>	5 (0,5)	2 (0,2)	3 (0,3)	2 (0,2)
Fullført selvmord <sup>b</sup>	0	0	0	0
<b>Sammensatt endepunkt for NPS-bivirkninger av alvorlig grad n (%)</b>	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

<sup>a</sup>Grad = bivirkning av alvorlig grad; <sup>b</sup>Grad = bivirkning av moderat og alvorlig grad; NRT=Nikotinplaster

Det ble rapportert flere hendelser hos pasienter i den psykiatriske kohorten i hver behandlingsgruppe sammenlignet med den ikke-psykiatriske kohorten, og forekomsten av hendelser i det sammensatte endepunktet var høyere for hver av de aktive behandlingene sammenlignet med placebo. Bruken av vareniklin, bupropion og NRT i den psykiatriske kohorten ble imidlertid ikke assosiert med signifikant økt risiko for NPS-bivirkninger i det sammensatte primære endepunktet sammenlignet med placebo (95 % CIer inkluderte null).

I den psykiatriske kohorten var prosentandelen av pasienter med selvmordstanker og/eller selvmordsatferd, basert på ColumbiaSuicide Severity Rating Scale (C-SSRS), lik mellom vareniklin- og placebo grupper under behandling og uten behandlingsoppfølging, som vist i følgende tabell:



	Psykiatrisk kohort N=4074			
	Vareniklin N=1026 n (%)	Bupropion N=1017 n (%)	NRT N=1016 n (%)	Placebo N=1015 n (%)
<b>Under behandling</b>				
Antall vurdert	1017	1012	1006	1006
Selvmondsatferd og/eller selvmordstanker	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Selvmondsatferd	0	1 (0,1)	0	2 (0,2)
Selvmordstanker	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
<b>Under oppfølging</b>				
Antall vurdert	833	836	824	791
Selvmondsatferd og/eller selvmordstanker	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)
Selvmondsatferd	1 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Selvmordstanker	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)

NRT=nikotinplaster

Det ble ikke rapportert noen fullførte selvmord i den psykiatriske kohorten.

De vanligste rapporterte bivirkningene hos personer behandlet med vareniklin i denne studien tilsvarte de som ble observert i studier før markedsføring.

Personer behandlet med vareniklin viste statistisk overlegenhet av CO-bekreftet avholdenhet i begge kohortene, i løpet av uke 9 til og med 12 og uke 9 til og med 24 sammenlignet med personer behandlet med bupropion, nikotinplaster og placebo (se tabellen under).

De viktigste effektresultatene er oppsummert i følgende tabell:

	Ikke-psykiatrisk kohort	Psykiatrisk kohort
<b>CA 9-12 n/N (%)</b>		
Vareniklin	382/1005 (38,0 %)	301/1032 (29,2 %)
Bupropion	261/1001 (26,1 %)	199/1033 (19,3 %)
NRT	267/1013 (26,4 %)	209/1025 (20,4 %)
Placebo	138/1009 (13,7 %)	117/1026 (11,4 %)
<b>Behandlingssammenligninger: Odds ratio (95 % CI), p-verdi</b>		
Vareniklin vs. placebo	4,00 (3,20, 5,00), P < 0,0001	3,24 (2,56, 4,11), P < 0,0001
Bupropion vs. placebo	2,26 (1,80, 2,85), P < 0,0001	1,87 (1,46, 2,39), P < 0,0001
NRT vs. placebo	2,30 (1,83, 2,90), P < 0,0001	2,00 (1,56, 2,55), P < 0,0001
Vareniklin vs. bupropion	1,77 (1,46, 2,14), P < 0,0001	1,74 (1,41, 2,14), P < 0,0001
Vareniklin vs. NRT	1,74 (1,43, 2,10), P < 0,0001	1,62 (1,32, 1,99), P < 0,0001
<b>CA 9-24 n/N (%)</b>		
Vareniklin	256/1005 (25,5 %)	189/1032 (18,3 %)
Bupropion	188/1001 (18,8 %)	142/1033 (13,7 %)
NRT	187/1013 (18,5 %)	133/1025 (13,0 %)
Placebo	106/1009 (10,5 %)	85/1026 (8,3 %)

	<b>Ikke-psykiatrisk kohort</b>	<b>Psykiatrisk kohort</b>
<b>Behandlingssammenligninger: Odds ratio (95 % CI), p-verdi</b>		
Vareniklin vs. placebo	2,99 (2,33, 3,83), P < 0,0001	2,50 (1,90, 3,29), P < 0,0001
Bupropion vs. placebo	2,00 (1,54, 2,59), P < 0,0001	1,77 (1,33, 2,36), P < 0,0001
NRT vs. placebo	1,96 (1,51, 2,54), P < 0,0001	1,65 (1,24, 2,20), P = 0,0007
Vareniklin vs. bupropion	1,49 (1,20, 1,85), P = 0,0003	1,41 (1,11, 1,79), P = 0,0047
Vareniklin vs. NRT	1,52 (1,23, 1,89), P = 0,0001	1,51 (1,19, 1,93), P = 0,0008

CA = kontinuerlig avholdenhetsfrekvens; CI = konfidensintervall; NRT=nikotinplaster

#### *Nevropsykiatrisk sikkerhet, metaanalyser og observasjonsstudier*

Analysen av data fra kliniske studier viste ingen tegn på økt risiko for alvorlige nevropsykiatriske hendelser med vareniklin sammenlignet med placebo. Uavhengige observasjonsstudier har dessuten ikke underbygd en økt risiko for alvorlige nevropsykiatriske hendelser hos pasienter som ble behandlet med vareniklin, sammenlignet med pasienter som fikk forskrevet røykesluttbehandling med nikotin (NRT) eller bupropion.

#### *Seponering*

Graden av seponering som skyldtes bivirkninger var 11,4 % for vareniklin sammenlignet med 9,7 % for placebo. I denne gruppen var graden av seponering for de vanligste bivirkninger av vareniklin som følger: Kvalme (2,7 % mot 0,6 % for placebo), hodepine (0,6 % mot 1,0 % for placebo), søvnløshet (1,3 % mot 1,2 % for placebo) og unormale drømmer (0,2 % mot 0,2 % for placebo).

Analysen av kliniske studier:

En metaanalyse av 5 randomiserte, dobbeltblinde, placebo-kontrollerte studier, som omfattet 1907 pasienter (1130 vareniklin, 777 placebo), ble utført for å vurdere selvmordstanker og selvmordsatferd i henhold til Columbia vurderingsskala for selvmord (C-SSRS – Columbia-Suicide Severity Rating Scale). Denne metaanalysen inkluderte én studie (N=127) med pasienter med tidligere schizofreni eller schizoaffektiv lidelse og en annen studie (N=525) med pasienter med tidligere depresjon. Resultatene viste ingen økning i forekomsten av selvmordstanker og/eller selvmordsatferd hos pasientene som ble behandlet med vareniklin, sammenlignet med pasientene som ble behandlet med placebo, som vist i tabellen nedenfor. Av de 55 pasientene som rapporterte selvmordstanker eller selvmordsatferd, var 48 (24 vareniklin, 24 placebo) fra de to studiene som inkluderte pasienter med tidligere schizofreni/schizoaffektiv lidelse eller tidligere depresjon. Få pasienter rapporterte hendelser i de tre andre studiene (4 vareniklin, 3 placebo).

#### **Antall pasienter og relativ risiko for selvmordstanker og/eller selvmordsatferd rapportert på C-SSRS fra en metaanalyse av 5 kliniske studier som sammenlignet vareniklin med placebo:**

	<b>Vareniklin (N=1130)</b>	<b>Placebo (N=777)</b>
Pasienter med selvmordstanker og/eller selvmordsatferd* [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Pasientår med eksponering	325	217
Relativ risiko # (RR; 95 % CI)	0,79 (0,46; 1,36)	

\* Av disse rapporterte én pasient i hver behandlingsarm selvmordsatferd

\*\* Pasienter med hendelser inntil 30 dager etter behandling; prosentandelen er ikke vektet etter studie

# RR for insidensrater per 100 pasientår

En metaanalyse av 18 dobbeltblinde randomiserte placebo-kontrollerte kliniske studier ble utført for å vurdere den nevropsykiatriske sikkerheten til vareniklin. Disse studiene inkluderte de 5 studiene beskrevet over som brukte C-SSRS, og totalt 8521 pasienter (5072 vareniklin, 3449 placebo), hvorav noen hadde psykiatriske tilstander. Resultatene viste en liknende forekomst av kombinerte nevropsykiatriske bivirkninger, andre enn søvnlidelser, hos pasienter som ble behandlet med vareniklin, sammenlignet med pasienter som ble behandlet med placebo, med en relativ risiko (RR) på 1,01 (95 % CI: 0,89-1,15). Samledata fra disse 18 studiene viste en liknende insidensrate for

enkeltkategorier av psykiatriske hendelser hos pasientene som ble behandlet med vareniklin, sammenlignet med pasientene som ble behandlet med placebo. Tabellen nedenfor beskriver de bivirkningskategoriene relatert til psykiatrisk sikkerhet som ble rapportert oftest ( $\geq 1\%$ ), andre enn søvnlidelser og -forstyrrelser.

**Psykiatriske bivirkninger som forekom hos  $\geq 1\%$  av pasientene, fra samledata fra 18 kliniske studier:**

	<b>Vareniklin</b> (N=5072)	<b>Placebo</b> (N=3449)
Angstlidelser og -symptomer	253 (5,0)	206 (6,0)
Nedstemthetslidelser og -forstyrrelser	179 (3,5)	108 (3,1)
Stemmingslidelser og -forstyrrelser INA*	116 (2,3)	53 (1,5)

\* INA = ikke nærmere angitt

Tallene (prosent) tilsvarer antallet pasienter som rapporterte hendelsen

**Observasjonsstudier**

Fire observasjonsstudier, som hver omfattet 10 000 til 30 000 brukere av vareniklin i de justerte analysene, sammenlignet risikoen for alvorlige nevropsykiatriske hendelser, inkludert nevropsykiatrisk sykehusinnleggelse og fatal- og ikke-fatal selvskading, hos pasienter som ble behandlet med vareniklin vs. pasienter som fikk forskrevet NRT eller bupropion. Alle studiene var retrospektive kohortstudier og omfattet pasienter med og uten psykiatrisk sykehistorie. Alle studiene brukte statistiske metoder for å kontrollere for konfunderende faktorer, inkludert foretrukket foreskriving av vareniklin til friskere pasienter, men gjenværende konfundering kan likevel forekomme.

I to av studiene fant man ingen forskjell mellom vareniklin-brukere og nikotinplasterbrukere med hensyn til risiko for nevropsykiatrisk sykehusinnleggelse (hazard ratio [HR] 1,14; 95 % konfidensintervall [CI]: 0,56-2,34 i den første studien og 0,76; 95 % CI: 0,40-1,46 i den andre studien). Evnen til å oppdage forskjeller var begrenset i disse to studiene. I den tredje studien ble det ikke rapportert noen forskjell mellom vareniklin-brukere og bupropion-brukere (HR 0,85; 95 % CI: 0,55-1,30) med hensyn til risiko for psykiatriske bivirkninger diagnostisert i løpet av en konsultasjon på akuttavdeling eller en pasientinnleggelse. På grunnlag av rapporter etter markedsføring kan bupropion være assosiert med nevropsykiatriske bivirkninger.

I den fjerde studien ble det ikke funnet tegn på høyere risiko for fatal og ikke-fatal selvskading (HR 0,88; 95 % CI: 0,52-1,49) hos pasientene som fikk forskrevet vareniklin sammenlignet med pasientene som fikk forskrevet NRT. Det ble oppdaget sjeldne tilfeller av selvmord i løpet av de tre månedene etter at pasientene begynte med legemiddelbehandling (to tilfeller blant 31 260 vareniklin-brukere og seks tilfeller blant 81 545 NRT-brukere).

**Kohortstudie for graviditet**

En populasjonsbasert kohortstudie sammenlignet spedbarn som ble eksponert for CHAMPIX *in utero* (N=335) med spedbarn født av mødre som røykte under graviditeten (N=78 412) og spedbarn født av ikke-røykende mødre (N=806 438). I denne studien hadde spedbarn som var eksponert for CHAMPIX *in utero*, sammenlignet med spedbarn født av mødre som røykte under graviditeten, lavere frekvens av medfødte misdannelser (3,6 % versus 4,3 %), dødfødsel (0,3 % versus 0,5 %), for tidlig fødsel (7,5 % versus 7,9 %), lav vekt i forhold til gestasjonsalder (12,5 % versus 17,1 %) og prematur membranruptur (3,6 % versus 5,4 %).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Absorpsjon

Maksimal plasmakonsentrasjoner av vareniklin oppstår normalt innen 3-4 timer etter oralt inntak. Etter inntak av flere orale doser til friske frivillige ble steady-state oppnådd i løpet av 4 dager.

Absorpsjonen er så å si fullstendig etter oralt inntak, og den systemiske tilgjengeligheten er høy. Vareniklins orale biotilgjengelighet er upåvirket av mat eller doseringstidspunkt.

### Distribusjon

Vareniklin distribueres i vev, herunder hjernevev. Tilsynelatende distribusjonsvolum var gjennomsnittlig 415 liter (%CV= 50) ved steady-state. Plasmaproteinbindingen til vareniklin er lav ( $\leq 20\%$ ) og uavhengig av både alder og nyrefunksjon. Hos gnagere blir vareniklin overført gjennom placenta og utskilt i morsmelk.

### Biotransformasjon

Vareniklin gjennomgår minimal metabolisme: 92 % utskilles uforandret i urin og mindre enn 10 % skilles ut som metabolitter. Uvesentlige metabolitter i urinen omfatter bl.a. vareniklin-N-karbamoylglukuronid og hydroksyvareniklin. I sirkulasjon består vareniklin av 91 % legemiddelrelatert materiale. Uvesentlige sirkulerende metabolitter er vareniklin-N-karbamoylglukuronid og N-glukosylvareniklin.

*In vitro*-studier viser at vareniklin ikke hemmer cytokrom P450-enzymene (IC<sub>50</sub> > 6.400 ng/ml). P450-enzymene som ble testet med hensyn på hemming var: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, og 3A4/5. Det ble også vist i humane hepatocytter *in vitro* at vareniklin ikke induserer aktiviteten til cytokrom P450-enzymene 1A2 og 3A4. Derfor er det ikke sannsynlig at vareniklin endrer farmakokinetikken til forbindelser som primært metaboliseres av cytokrom P450-enzymene.

### Eliminasjon

Halveringstiden til vareniklin er om lag 24 timer. Eliminering av vareniklin i nyrene skjer hovedsakelig gjennom glomerulusfiltrering sammen med aktiv tubulær sekresjon via den organiske kationtransportøren OCT2 (se pkt. 4.5).

### Linearitet/Ikke-linearitet

Vareniklin viser lineær kinetikk både når det blir gitt som enkeltdose (0,1 til 3 mg) og ved gjentatte doser (1 til 3 mg/dag).

### Farmakokinetikk i spesielle pasientpopulasjoner

Det er ingen klinisk signifikant forskjell i farmakokinetikken til vareniklin som skyldes alder, rase, kjønn, røykestatus eller samtidig bruk av andre legemidler. Dette er vist i spesifikke farmakokinetiske studier og i farmakokinetiske populasjonsanalyser.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Ettersom det ikke er noen signifikant hepatisk metabolisme, skal farmakokinetikken til vareniklin være upåvirket hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Vareniklins farmakokinetikk har vist seg uforandret hos personer med mild nedsatt nyrefunksjon (estimert kreatinin-clearance > 50 ml/min og  $\leq 80$  ml/min). Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (estimert kreatinin-clearance  $\geq 30$  ml/min og  $\leq 50$  ml/min) øker vareniklineksponeringen 1,5 ganger sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon (estimert kreatinin-clearance > 80 ml/min). Hos personer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (estimert kreatinin-clearance < 30 ml/min) øker vareniklineksponeringen 2,1 ganger. Hos personer med nyresykdom i siste stadium kan vareniklin fjernes effektivt med hemodialyse (se pkt. 4.2).

### *Eldre*

Farmakokinetikken til vareniklin hos eldre pasienter med normal nyrefunksjon (65-75 års alder) er tilsvarende som hos yngre voksne personer (se pkt. 4.2). For eldre pasienter med redusert nyrefunksjon, se pkt. 4.2.

### *Pediatrik populasjon*

Farmakokinetikken til vareniklin ved enkeltdosering og ved gjentatte doseringer er undersøkt hos pediatrike pasienter i alderen 12 til 17 år (inkludert) og var tilnærmet doseproporsjonal i det undersøkte doseområdet 0,5 mg til 2 mg daglig. Steady-state for systemisk eksponering hos ungdom med kroppsvekt >55 kg, målt ved AUC(0-24), var sammenlignbar med det som er sett ved samme doser i den voksne populasjonen. Ved dosering 0,5 mg to ganger daglig, var den daglige steady-state eksponeringen av vareniklin, gjennomsnittlig høyere (ca 40 %) hos ungdom med kroppsvekt ≤ 55 kg sammenlignet med det som er sett i den voksne populasjonen. Effekt og sikkerhet er ikke vist i den pediatrike populasjonen under 18 år og det kan ikke gis noen doseringsanbefaling (se pkt. 4.2).

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, fertilitet og embryo-/fosterutvikling. Hos hannrotter som fikk vareniklin i 2 år, var det en doserelatert økning i forekomsten av hibernom (tumor i brunt fettvev). Avkommet av drektige rotter behandlet med vareniklin hadde nedsatt fertilitet og økninger i auditorisk sjokkrespons (se pkt. 4.6). Disse effektene ble bare observert ved så høye doser at det indikerer liten klinisk relevans for mennesker. Prekliniske data tyder på at vareniklin har forsterkningseffekter på adferd, men i mindre grad enn nikotin. Vareniklin viste liten misbruksfare i kliniske studier hos mennesker.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLINSK  
Kalsiumhydrogenfosfat, vannfritt  
Krysskarmellosenatrium  
Silika, kolloidal vannfri  
Magnesiumstearat

#### Filmdrasjering

Hypromellose  
Titandioksid (E171)  
Makrogol 400  
Triacetin

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

Bokser: 2 år.  
Blisterpakninger: 3 år.

#### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Blisterpakning: Oppbevares ved høyst 30 °C.

HDPE boks: Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

#### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

##### Vedlikeholdspakninger

PCTFE / PVC blisterpakning med bunn av aluminiumsfolie i en pakning som inneholder 28 × 0,5 mg filmdrasjerte tablett i en ytre, varmeforseglet pakning.

PCTFE / PVC blisterpakning med bunn av aluminiumsfolie i en pakning som inneholder 56 × 0,5 mg filmdrasjerte tablett i en ytre, varmeforseglet pakning.

PVC blisterpakning med bunn av aluminiumsfolie i en pakning som inneholder 28 × 0,5 mg filmdrasjerte tablett i en ytre, varmeforseglet pakning.

PVC blisterpakning med bunn av aluminiumsfolie i en pakning som inneholder 56 × 0,5 mg filmdrasjerte tablett i en ytre, varmeforseglet pakning.

Tablettboks av blåhvit polyetylen (HDPE) med barnesikkert lokk av polypropylen og forsegling av aluminiumsfolie/polyetylen som inneholder 56 × 0,5 mg filmdrasjerte tablett.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

#### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ingen spesielle forholdsregler.

### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Storbritannia

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER**

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 26. september 2006

Dato for siste fornyelse: 29. juni 2016

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

CHAMPIX 1 mg tabletter, filmdrasjerte

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 1 mg vareniklin (som tartrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter, filmdrasjerte på 5 mm × 10 mm

Lyseblå, kapselformede, bikonvekse tabletter merket “Pfizer” på den ene siden og “CHX 1.0” på den andre.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

CHAMPIX er indisert for røykeavvenning hos voksne.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Anbefalt dose er 1 mg vareniklin to ganger daglig etter en 1 ukes titrering i henhold til følgende tabell:

Dag 1 – 3:	0,5 mg én gang daglig
Dag 4 – 7:	0,5 mg to ganger daglig
Dag 8 – Behandlingsslutt:	1 mg to ganger daglig

Pasienten bør fastsette en dato for røykeslutt. Dosering med CHAMPIX bør vanligvis igangsettes 1–2 uker før denne dato (se pkt. 5.1). Pasientene bør behandles med CHAMPIX i 12 uker.

For pasienter som har klart å slutte å røyke etter 12 uker, kan en tilleggsbehandling på ytterligere 12 uker med CHAMPIX 1 mg to ganger daglig vurderes for fortsatt røykfrihet (se pkt. 5.1).

En gradvis tilnærming til røykeslutt med CHAMPIX bør vurderes for pasienter som ikke klarer eller ønsker å slutte brått. Pasientene bør redusere røykingen i løpet av de 12 første ukene med behandling og slutte innen utgangen av den behandlingsperioden. Pasientene bør deretter fortsette å ta CHAMPIX i ytterligere 12 uker, noe som gir en behandlingstid på totalt 24 uker (se pkt. 5.1).

Pasienter som er motiverte for å slutte å røyke, og som ikke klarte å slutte i løpet av forrige behandling med CHAMPIX eller som fikk tilbakefall etter avsluttet behandling, kan ha nytte av et ytterligere røykeslutforsøk med CHAMPIX (se pkt. 5.1).

Pasienter som ikke tolererer bivirkningene av CHAMPIX, kan midlertidig eller permanent få redusert dosen til 0,5 mg to ganger daglig.



Ved røykesluttbehandling er risikoen for tilbakefall forhøyet i perioden rett etter at behandlingen er avsluttet. Hos pasienter med høy risiko for tilbakefall kan en gradvis redusering av dosen vurderes (se pkt. 4.4).

#### *Eldre*

Det er ikke nødvendig med dosejustering til eldre pasienter (se pkt. 5.2). Ettersom eldre pasienter har høyere sannsynlighet for å ha nedsatt nyrefunksjon, bør nyrestatus vurderes av forskriver.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Det er ikke nødvendig med dosejustering for pasienter med mild (estimert kreatinin-clearance  $> 50$  ml/min og  $\leq 80$  ml/min) til moderat (estimert kreatinin-clearance  $\geq 30$  ml/min og  $\leq 50$  ml/min) nedsatt nyrefunksjon.

Dersom pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon opplever bivirkninger som ikke kan tolereres, kan dosen reduseres til 1 mg én gang daglig.

For pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (estimert kreatinin-clearance  $< 30$  ml/min), er anbefalt dosering med CHAMPIX 1 mg én gang daglig. Doseringen bør starte med 0,5 mg én gang daglig de første 3 dagene og deretter økes til 1 mg én gang daglig. Fordi klinisk erfaring med CHAMPIX hos pasienter med nyresykdom i siste stadium er utilstrekkelig, anbefales ikke behandling av denne pasientgruppen (se pkt. 5.2).

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Det er ikke nødvendig med dosejustering til pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

#### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt ved bruk av CHAMPIX hos barn eller ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i punkt 5.2 men ingen doseringsanbefaling kan gis.

#### Administrasjonsmåte

CHAMPIX er til oral bruk og tablettene bør svelges hele med vann. CHAMPIX kan tas med eller uten mat.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Effekt av røykeavvenning

Fysiologiske endringer som er et resultat av røykeavvenning, med eller uten behandling med CHAMPIX, kan endre farmakokinetikken eller farmakodynamikken til enkelte legemidler, noe som kan gjøre det nødvendig med dosejustering (dette gjelder eksempelvis teofyllin, warfarin og insulin). Ettersom røyking inducerer CYP1A2, kan røykeavvenning resultere i en økning av plasmanivåer av CYP1A2-substrater.

#### Nevropsykiatriske symptomer

Etter markedsføring er det rapportert om endringer i atferd eller tankemønstre, angst, psykosier, humørsvingninger, aggressiv atferd, depresjon, selvmordstanker og selvmordsatferd, samt selvmordsforsøk hos pasienter som har forsøkt å slutte å røyke med CHAMPIX.

En stor randomisert, dobbeltblind, aktiv og placebokontrollert studie ble utført for å sammenligne risikoen for alvorlige nevropsykiatriske hendelser hos pasienter med og uten tidligere psykiatrisk

sykdom, og som ble behandlet for røykeavvenning med vareniklin, bupropion, nikotinplaster (NRT – Nicotine Replacement Therapy) eller placebo. Det primære sikkerhetsendepunktet var sammensatt av nevropsykiatriske bivirkninger som har blitt rapportert etter markedsføring.

Bruk av vareniklin hos pasienter med eller uten tidligere psykiatrisk sykdom ble ikke assosiert med en økt risiko for alvorlige nevropsykiatriske bivirkninger i det sammensatte primære endepunktet når det ble sammenlignet med placebo (Se pkt. 5.1 **Farmakodynamiske egenskaper - Studie med personer med og uten tidligere psykiatrisk sykdom**).

Nedstemthet, dog sjelden med selvmordstanker og selvmordsforsøk, kan oppstå som følge av avbrutt nikotininntak.

Behandelende lege bør være oppmerksom på en eventuell utvikling av alvorlige nevropsykiatriske symptomer hos pasienter som forsøker å slutte å røyke, med eller uten behandling. Hvis alvorlige nevropsykiatriske symptomer forekommer under behandling med vareniklin, skal pasienten umiddelbart slutte å ta vareniklin og kontakte helsepersonell for revurdering av behandling.

### Tidligere psykiatrisk sykdom

Røykeavvenning, med eller uten farmakoterapi, har vært assosiert med forverring av underliggende psykiatrisk sykdom (f.eks. depresjon).

CHAMPIX-røykeavvenningsstudier har gjort tilgjengelig data på pasienter med tidligere psykiatrisk sykdom (se pkt. 5.1).

I en klinisk studie med røykeavvenning ble nevropsykiatriske bivirkninger rapportert hyppigere hos pasienter med tidligere psykiatrisk sykdom sammenlignet med de uten tidligere psykiatrisk sykdom, uavhengig av behandling (se pkt. 5.1).

Det skal utvises forsiktighet hos pasienter med tidligere psykiatrisk sykdom, og pasienter må rettledes deretter.

### Krampeanfll

I kliniske studier og etter markedsføring har det ved bruk av CHAMPIX blitt rapportert om krampeanfll hos pasienter både med og uten tidligere krampeanfll i anamnesen. CHAMPIX bør brukes med forsiktighet hos pasienter med krampeanfll i anamnesen eller som har andre tilstander som potensielt kan senke krampeterskelen.

### Seponering

Seponering av CHAMPIX ved behandlingsslutt har vist økt irritabilitet, røykesug, depresjon og/eller søvnløshet hos inntil 3 % av pasientene. Forskrivende lege bør informere pasienten om dette og diskutere eller vurdere behov for gradvis reduksjon av dosen.

### Kardiovaskulære hendelser

Pasienter som tar CHAMPIX skal instrueres om å informere legen om nye eller forverrede kardiovaskulære symptomer og om umiddelbart å oppsøke legevakt eller sykehus dersom de opplever tegn og symptomer på myokardinfarkt eller slag (se pkt. 5.1).

### Hypersensitivitetsreaksjoner

Etter markedsføring er det sett tilfeller av hypersensitivitetsreaksjoner inkludert angioødem hos pasienter som behandles med vareniklin. Kliniske symptomer som hevelser i ansiktet, munn (tunge, lepper og tannkjøtt), halsen (strupe og strupehode) og ekstremiteter. Det er i sjeldne tilfeller sett livstruende tilfeller av angioødem som krever øyeblikkelig medisinsk hjelp som følge av respiratoriske

komplikasjoner. Pasienter som opplever slike symptomer skal avslutte behandlingen med vareniklin og kontakte helsepersonell umiddelbart.

### Hudreaksjoner

Etter markedsføring er det også sett sjeldne, men alvorlige, tilfeller av hudreaksjoner, inkludert Stevens-Johnsons syndrom og erythema multiforme hos pasienter som behandles med vareniklin. Ettersom disse hudreaksjonene kan være livstruende, skal pasienter avslutte behandlingen ved første tegn til utslett eller hudreaksjoner og kontakte helsepersonell umiddelbart.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Basert på virkningsmekanismen til vareniklin og den kliniske erfaringen vi kjenner til nå, har CHAMPIX ingen legemiddelinteraksjoner av klinisk betydning. Det anbefales normalt ingen dosejustering av CHAMPIX eller andre legemidler som tas sammen med CHAMPIX.

*In vitro*-studier indikerer at det ikke er sannsynlig at vareniklin endrer farmakokinetikken til forbindelser som hovedsakelig metaboliseres av cytokrom P450-enzymet.

Ettersom metabolismen av vareniklin representerer mindre enn 10 % av dets clearance, er det lite sannsynlig at aktive substanser som man vet påvirker cytokrom P450-systemet, vil endre farmakokinetikken til vareniklin (se pkt. 5.2). Derfor er det normalt ikke påkrevet med noen dosejustering av CHAMPIX.

*In vitro*-studier viser at vareniklin ikke hemmer renale transportproteiner hos mennesker ved terapeutiske doser. Derfor er det ikke sannsynlig at aktive stoffer som utskilles ved nyreseksjon (for eksempel metformin, se nedenfor) påvirkes av vareniklin.

### Metformin

Vareniklin påvirker ikke farmakokinetikken til metformin. Metformin viste ingen effekt på farmakokinetikken til vareniklin.

### Cimetidin

Samtidig administrering av cimetidin og vareniklin ga økt systemisk eksponering av vareniklin med 29 % som følge av reduksjon i nyre-clearance av vareniklin. Det anbefales ikke dosejustering ved samtidig administrering av cimetidin hos pasienter med normal nyrefunksjon eller hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon bør samtidig bruk av cimetidin og vareniklin unngås.

### Digoksin

Vareniklin endret ikke steady-state farmakokinetikken til digoksin.

### Warfarin

Vareniklin endret ikke farmakokinetikken til warfarin. Protrombintid (INR) ble ikke påvirket av vareniklin. Røykeslutt kan i seg selv føre til endringer av farmakokinetikken til warfarin (se pkt. 4.4).

### Alkohol

Det finnes begrensede kliniske data vedrørende potensielle interaksjoner mellom alkohol og vareniklin. Etter markedsføring er det rapportert om forsterket berusende effekt av alkohol hos pasienter behandlet med vareniklin. Det er ikke fastslått noen årsakssammenheng mellom disse hendelsene og bruk av vareniklin.

## Bruk av annen behandling for røykeavvenning

### *Bupropion*

Vareniklin endret ikke steady-state farmakokinetikken til bupropion.

### *Røykesluttbehandling med nikotin (NRT – Nicotine Replacement Therapy)*

Samtidig administrering av vareniklin og transdermal NRT til røykere i 12 dager, har i en studie vist en statistisk signifikant senkning i gjennomsnittlig systolisk blodtrykk (middelverdi 2,6 mmHg) målt på studiens siste dag. I denne studien var forekomsten av kvalme, hodepine, oppkast, svimmelhet, dyspepsi og tretthet større i kombinasjonsgruppen enn i gruppen som bare fikk NRT.

Sikkerhet og effekt av CHAMPIX i kombinasjon med annen røykesluttbehandling er ikke undersøkt.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Graviditet

En moderat mengde data hos gravide kvinner indikerer at det ikke er potensiale for misdannelser eller føto-/neonatal toksisitet forårsaket av vareniklin (se pkt 5.1).

Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av vareniklin under graviditet (se pkt 5.1).

Kvinner som kan bli gravide skal unngå å bli gravide under behandling med vareniklin.

### Amming

Man vet ikke hvorvidt vareniklin går over i morsmelken hos mennesker. Dyrestudier antyder at vareniklin går over i morsmelken. Eventuelle fordeler ved å anbefale CHAMPIX under ammeperioden må avveies mot potensiell risiko for barnet.

### Fertilitet

Kliniske data vedrørende vareniklins effekt på fertilitet er ikke tilgjengelig. Standard fertilitetsstudier på hann- og hunn rotter indikerer ingen fare for mennesker (se pkt 5.3).

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

CHAMPIX kan i liten til moderat grad påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. CHAMPIX kan forårsake svimmelhet og døsighet og kan derfor påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter anbefales å unngå å kjøre bil, betjene maskiner eller utføre andre potensielt farlige aktiviteter inntil de har fått erfaring med hvorvidt dette legemidlet påvirker deres evne til å utføre disse aktivitetene.

## **4.8 Bivirkninger**

### Sammendrag av sikkerhetsprofil

Røykeavvenning med eller uten behandling er assosiert med ulike symptomer. For eksempel har det vært rapportert dysforiske eller deprimerte stemningsleier, søvnløshet, irritabilitet, frustrasjon eller sinne, engstelse, konsentrasjonsbesvær, rastløshet, nedsatt hjerterytme, økt appetitt eller vektøkning hos pasienter som har forsøkt å slutte å røyke. Verken i design eller analyse av CHAMPIX-studiene har det vært gjort forsøk på å skille mellom bivirkninger forbundet med legemiddelbehandling og bivirkninger i forbindelse med at kroppen ikke lenger får tilført nikotin. Bivirkninger er basert på evaluering av data fra fase 2-3-studier før markedsføring og oppdatert på bakgrunn av samlede data fra

18 placebokontrollerte studier utført før og etter markedsføring, inkludert ca. 5000 pasienter behandlet med vareniklin.

Hos pasienter som ble behandlet med anbefalt dose på 1 mg to ganger daglig etter en titreringsperiode, var den vanligst rapporterte bivirkningen kvalme (28,6 %). I de fleste tilfellene oppsto kvalmen tidlig i behandlingsperioden og var mild til moderat i alvorlighetsgrad. Det førte sjelden til seponering.

### Bivirkningstabell

Tabellen nedenfor gir en oversikt over alle bivirkninger som oppsto hyppigere enn ved placebo, og de klassifiseres etter system-organklasse og hyppighet (svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ) og sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ )). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

<b>System-organklasse</b>	<b>Bivirkninger</b>
<b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b>	
Svært vanlige	Nasofaryngitt
Vanlige	Bronkitt, sinusitt
Mindre vanlige	Soppinfeksjon, virusinfeksjon
<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>	
Sjeldne	Redusert antall blodplater
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>	
Vanlige	Vektøkning, nedsatt appetitt, økt appetitt
Mindre vanlige	Hyperglykemi
Sjeldne	Diabetes mellitus, sterk tørste
<b>Psykiatriske lidelser</b>	
Svært vanlige	Unormale drømmer, søvnløshet
Mindre vanlige	Selv mordstanker, aggresjon, panikkreaksjon, unormalt tankemønster, rastløshet, humørsvingninger, depresjon*, angst*, hallusinasjoner*, forhøyet libido, nedsatt libido
Sjeldne	Psykosier, somnambulisme, unormal atferd, dysfori, bradyfreni
<b>Nevrologiske sykdommer</b>	
Svært vanlige	Hodepine
Vanlige	Søvnighet, svimmelhet, nedsatt smakssans
Mindre vanlige	Krampeanfallet, tremor, letargi, hypoestesi, Cerebrovaskulær hendelse, hypertoni, dysartri, unormal koordinasjon, nedsatt smaksopplevelse, døgnrytmeforstyrrelse
Sjeldne	
<b>Øyesykdommer</b>	
Mindre vanlige	Konjunktivitt, øyesmerter
Sjeldne	Skotom, skleral misfarging, mydriasis, fotofobi, myopi, forhøyet tåreproduksjon
<b>Sykdommer i øre og labyrint</b>	
Mindre vanlige	Tinnitus
<b>Hjertesykdommer</b>	
Mindre vanlige	Myokardinfarkt, angina pectoris, takykardi, palpitasjoner, forhøyet hjerterytme
Sjeldne	Atrieflimmer, ST-segmentdepresjon ved EKG, redusert T-bølgeamplitude ved EKG
<b>Karsykdommer</b>	
Mindre vanlige	Forhøyet blodtrykk, hetetokter
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>	
Vanlige	Dyspné, hoste
Mindre vanlige	Inflammasjon i øvre luftveier, kongestion i luftveiene, dysfoni, allergisk rhinitt, irritasjon i halsen, tette bihuler, øvre luftveis hostesyndrom, snue
Sjeldne	Strupesmerter, snorking

<b>System-organklasse</b>	<b>Bivirkninger</b>
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	
Svært vanlige	Kvalme
Vanlige	Gastroøsofageal reflukssykdom, oppkast, forstoppelse, diaré, abdominal distensjon, abdominalsmerter, tannpine, dyspepsi, flatulens, munntørret
Mindre vanlige	Blodig avføring, gastritt, endret tarmfunksjon, luftoppstøt, aftøs stomatitt, tannkjøttmerter
Sjeldne	Blodig oppkast, unormal avføring, belegg på tungen
<b>Hud og underhudssykdommer</b>	
Vanlige	Utslett, kløe
Mindre vanlige	Erytem, akne, hyperhidrose, nattesvette
Sjeldne	Alvorlige hudreaksjoner, inkludert Stevens-Johnsons syndrom og erythema multiforme, angioødem
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>	
Vanlige	Atralgi, myalgi, ryggmerter
Mindre vanlige	Muskelkramper, muskel-skjelett-brystsmerter
Sjeldne	Leddstivhet, kostokondritt
<b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>	
Mindre vanlige	Pollakisuri, nokturni
Sjeldne	Glykosuri, polyuri
<b>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</b>	
Mindre vanlige	Menoragi
Sjeldne	Vaginal utflod, seksuell dysfunksjon
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet</b>	
Vanlige	Brystmerter, tretthet
Mindre vanlige	Ubehag i brystet, influensalignende sykdom, feber, asteni, generell sykdomsfølelse
Sjeldne	Kuldefølelse, cyste
<b>Undersøkelser</b>	
Vanlige	Unormal leverfunksjonstest
Sjeldne	Unormal sædanalyse, forhøyet C-reaktivt protein, nedsatt blodkalsium
*Frekvensene er estimert ut i fra en kohort observasjonsstudie utført etter markedsføring.	

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## 4.9 Overdosering

Det er ingen rapporterte tilfeller av overdosering i kliniske studier før markedsføring.

Ved en eventuell overdosering, bør vanlige støttende tiltak iverksettes etter behov.

Vareniklin er påvist å kunne fjernes ved dialyse hos pasienter med nyresykdom i siste stadium (se pkt. 5.2). Imidlertid er det ingen erfaring med dialyse etter overdose.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre midler med virkning på nervesystemet; Midler ved avhengighetslidelser; Midler ved nikotinhengighet, ATC-kode: N07BA03

## Virkningsmekanisme

Vareniklin bindes med høy affinitet og selektivitet ved neuronale nikotin- $\alpha 4\beta 2$ -acetylkolinreseptorer, der det virker som partiell agonist – en forbindelse som har både agonistisk aktivitet, med lavere reell effekt enn nikotin, og antagonistisk aktivitet i nærvær av nikotin.

Elektrofysiologiske *in vitro*-studier og nevrokjemiske *in vivo*-studier har vist at vareniklin binder seg til neuronal  $\alpha 4\beta 2$  nikotin-acetylcholin-reseptor og stimulerer reseptormediert aktivitet, men betraktelig mindre enn nikotin. Nikotin konkurrerer om det samme  $\alpha 4\beta 2$  nAChR-bindingsstedet. Vareniklin har imidlertid høyere affinitet til disse reseptorene enn nikotin, og kan derfor effektivt blokkere nikotins evne til fullt ut å aktivere  $\alpha 4\beta 2$ -reseptorer og det mesolimbiske dopaminsystemet, som er den neuronale mekanismen som ligger bak den premiering og forsterkning som oppleves når man røyker. Vareniklin er svært selektiv og binder seg mer potent til  $\alpha 4\beta 2$ -reseptorsubtypen ( $K_i=0,15$  nM) enn til andre vanlige nikotinreseptorer ( $\alpha 3\beta 4$   $K_i=84$  nM,  $\alpha 7$   $K_i=620$  nM,  $\alpha 1\beta\gamma\delta$   $K_i=3400$  nM), eller til ikke-nikotinreseptorer og transportører ( $K_i > 1\mu\text{M}$ , bortsett fra 5-HT<sub>3</sub> reseptorer:  $K_i=350$  nM).

## Farmakodynamiske effekter

Effekten til CHAMPIX ved røykeavvenning er et resultat av vareniklins partielle agonistaktivitet mot nikotinreseptor  $\alpha 4\beta 2$ , der dets bindinger produserer en virkning som er tilstrekkelig til å lindre røyketrang og avvenningsproblemer (agonistaktivitet), samtidig som den fører til en reduksjon av premierings- og forsterkningseffektene ved røyking ved å hindre nikotin i å binde seg til  $\alpha 4\beta 2$ -reseptorer (antagonistaktivitet).

## Klinisk effekt og sikkerhet

Det er større mulighet for at behandling for røykeavvenning blir vellykket hos pasienter som er motivert til å slutte å røyke og som i tillegg får råd og støtte underveis.

Effekten av CHAMPIX ved røykeavvenning ble vist i 3 kliniske studier med vanerøykere (> 10 sigaretter per dag). To tusen seks hundre og nitten (2619) pasienter fikk CHAMPIX 1 mg to ganger daglig (titrert i løpet av første uke), 669 pasienter fikk bupropion 150 mg to ganger daglig (også titrert) og 684 pasienter fikk placebo.

### *Komparative kliniske studier*

To identiske prospektivt dobbeltblinde kliniske studier sammenlignet effekten av CHAMPIX (1 mg to ganger daglig), langsomtabsorberende bupropion (150 mg to ganger daglig) og placebo ved røykeavvenning. I disse studiene, som varte i 52 uker, fikk pasientene behandling i 12 uker, fulgt av en 40 ukers periode uten behandling.

Det primære endepunktet i de to studiene var 4 ukers kontinuerlig røykeslutt (4W-CQR), verifisert ved karbonmonoksid-(CO-)målinger, fra uke 9 til slutten av uke 12. Det primære endepunktet viste at CHAMPIX var statistisk signifikant bedre enn bupropion og placebo.

Etter 40 uker uten behandling var et viktig sekundært endepunkt for begge studiene varig avholdenhet ("Continuous Abstinence Rate" -CA) i uke 52. CA ble definert som andel av alle behandlede pasienter som ikke røykte (ikke engang et eneste drag av en sigarett) fra uke 9 til og med uke 52, og ikke hadde CO > 10 ppm ved måling av utåndet luft.

4W-CQR-raten (f.o.m. uke 9 t.o.m uke 12) og CA-raten (f.o.m. uke 9 t.o.m. uke 52) fra studie 1 og 2 er inkludert i følgende tabell:

	Studie 1 (n=1022)		Studie 2 (n=1023)	
	4W CQR	CA uke 9-52	4W CQR	CA uke 9-52
CHAMPIX	44,4 %	22,1 %	44,0 %	23,0 %
Bupropion	29,5 %	16,4 %	30,0 %	15,0 %
Placebo	17,7 %	8,4 %	17,7 %	10,3 %
Odds ratio CHAMPIX vs placebo	3,91 p<0,0001	3,13 p<0,0001	3,85 p<0,0001	2,66 p<0,0001
Odds ratio CHAMPIX vs bupropion	1,96 p<0,0001	1,45 p=0,0640	1,89 p<0,0001	1,72 p=0,0062

*Røyketrang, abstinens og forsterkningseffekter ved røyking etter pasientenes egenrapportering*  
Under den aktive behandlingen i både studie 1 og 2 var røyketrang og abstinens tydelig redusert hos pasienter randomisert til CHAMPIX sammenlignet med placebo. CHAMPIX reduserte også tydelig forsterkningseffekten ved røyking, som kan forlenge røykeatferden hos pasienter som røyker under behandlingen, sammenlignet med placebo. Effekten av vareniklin på røyketrang, abstinens og forsterkningseffektene ved røyking ble ikke målt under den behandlingsfrie oppfølgingsfasen.

#### *Undersøkelse av avholdenhetsvarighet*

I en tredje studie vurderte man gevinsten ved ytterligere 12 ukers behandling med CHAMPIX på avholdenhetsvarigheten. Pasienter i denne undersøkelsen (n=1927) var informert om at de fikk CHAMPIX 1 mg to ganger daglig i 12 uker. Pasienter som sluttet å røyke innen utgangen av uke 12 ble randomisert til å motta enten CHAMPIX (1 mg to ganger daglig) eller placebo i ytterligere 12 uker. Den totale varigheten av undersøkelsen var 52 uker.

Det primære endepunktet i studien var forholdstallet for en CO-bekreftet varig avholdenhet fra uke 13 til slutten av uke 24 i den dobbeltblinde behandlingsfasen. Et viktig sekundært endepunkt var forholdstallet for varig avholdenhet (CA) fra uke 13 til slutten av uke 52.

Denne studien viste en gevinst ved ytterligere 12 ukers behandling med CHAMPIX 1 mg to ganger daglig for varigheten av røykeavvenning sammenlignet med placebo. Resultater for varig avholdenhet var overlegne i forhold til placebo og ble opprettholdt gjennom 52 uker. De sentrale resultatene er oppsummert i tabellen nedenfor:

#### **Varig avholdenhet hos personer behandlet med CHAMPIX vs. placebo**

	CHAMPIX n=602	Placebo n=604	Forskjell (95 % KI)	Odds Ratio (95 % KI)
CA* uke 13-24	70,6 %	49,8 %	20,8 % (15,4 %, 26,2 %)	2,47 (1,95, 3,15)
CA* uke 13-52	44,0 %	37,1 %	6,9 % (1,4 %, 12,5 %)	1,35 (1,07, 1,70)

\*CA: varig avholdenhet

Det er så langt for lite klinisk erfaring med bruk av CHAMPIX hos svarte personer til å kunne bestemme klinisk effekt hos denne gruppen.

#### *Fleksibel dato for røykeslutt mellom uke 1 og 5*

Sikkerhet og effekt av vareniklin ble evaluert hos røykere som hadde fleksibel dato for røykeslutt i behandlingsperioden mellom uke 1 og uke 5. I denne 24-ukers studien, fikk pasientene behandling i 12 uker etterfulgt av en 12 ukers oppfølgingsperiode uten behandling. 4 ukers- CQR (uke 9-12) for vareniklin og placebo var henholdsvis 53,9 % og 19,4 % (forskjell=34,5 %, 95 % CI: 27,0 % - 42,0 %), og CA fra uke 9-24 var 35,2 % (vareniklin) mot 12,7 % (placebo) (forskjell=22,5 %, 95 % CI: 15,8 % - 29,1 %). Pasienter som ikke ønsker eller klarer å fastsette en dato for røykeslutt innen 1-2 uker, kan gis mulighet til å starte med behandling for deretter å velge en ønsket dato for røykeslutt innen 5 uker.



### *Studie med personer som tidligere har vært behandlet med CHAMPIX*

CHAMPIX ble evaluert i en dobbeltblind, placebokontrollert studie med 494 pasienter som tidligere hadde forsøkt å slutte å røyke med CHAMPIX, og som enten ikke hadde lyktes med å slutte eller som fikk tilbakefall etter avsluttet behandlingen. Pasienter som opplevde en bivirkning av betydning under den tidligere behandlingen, ble ekskludert. Pasientene ble randomisert 1:1 til CHAMPIX 1 mg 2 ganger daglig (N=249) eller placebo (N=245) i 12 uker og ble deretter fulgt i opptil 40 uker etter avsluttet behandling. Pasientene som ble inkludert i denne studien hadde tatt CHAMPIX i forbindelse med et tidligere forsøk på å slutte å røyke (total behandlingsvarighet på minst to uker), minst tre måneder før deltakelse i studien og hadde røykt i minst fire uker.

Pasienter som ble behandlet med CHAMPIX, hadde en overlegent høyere frekvens av CO-bekreftet avholdenhet f.o.m. uke 9 t.o.m. uke 12 og f.o.m. uke 9 t.o.m. uke 52 sammenlignet med personer behandlet med placebo. De sentrale resultatene er oppsummert i tabellen nedenfor:

#### **Varig avholdenhet hos personer behandlet med CHAMPIX vs. placebo**

	CHAMPIX n=249	Placebo n=245	Odds ratio (95 % KI), p-verdi
CA* uke 9–12	45,0 %	11,8 %	7,08 (4,34, 11,55), p<0,0001
CA* uke 9–52	20,1 %	3,3 %	9,00 (3,97, 20,41), p<0,0001

\*CA: varig avholdenhet

### *Gradvis tilnærming til røykeslutt*

CHAMPIX ble evaluert i en 52-ukers dobbeltblind placebokontrollert studie med 1510 personer som ikke klarte eller ønsket å slutte å røyke innen fire uker, men som ønsket å redusere røykingen gradvis over en 12-ukers periode før røykeslutt. Personene ble randomisert til enten CHAMPIX 1 mg to ganger daglig (n=760) eller placebo (n=750) i 24 uker og ble fulgt opp etter behandling til slutten av uke 52. Personene ble instruert om å redusere antallet røykte sigaretter med minst 50 prosent innen utgangen av de fire første ukene med behandling, etterfulgt av en ytterligere 50 prosent reduksjon fra uke fire til uke åtte av behandlingen, med et mål om å nå fullstendig avholdenhet innen 12 uker. Etter den innledende nedtrappingsfasen på 12 uker fortsatte personene behandlingen i ytterligere 12 uker. Personer behandlet med CHAMPIX hadde en signifikant høyere varig avholdenhet ("Continuous Abstinence Rate" – CA) sammenlignet med placebo; de sentrale resultatene er oppsummert i tabellen nedenfor:

#### **Varig avholdenhet hos personer behandlet med Champix vs. placebo**

	CHAMPIX n=760	Placebo n=750	Odds ratio (95 % KI), p-verdi
CA* uke 15–24	32,1 %	6,9 %	8,74 (6,09, 12,53), p<0,0001
CA* uke 21–52	27,0 %	9,9 %	4,02 (2,94, 5,50), p<0,0001

\*CA: varig avholdenhet

Sikkerhetsprofilen til CHAMPIX i denne studien samsvarte med resultater fra studier utført før markedsføring.

### *Personer med hjerte-kar-sykdom*

CHAMPIX ble evaluert i en randomisert, dobbeltblind, placebo kontrollert studie med personer med stabil kardiovaskulær sykdom (annet enn, eller i tillegg til, hypertensjon) som hadde blitt diagnostisert for mer enn 2 måneder siden. Personene ble randomisert til CHAMPIX 1 mg to ganger daglig (n=353) eller placebo (n=350) i 12 uker og ble deretter fulgt i 40 uker etter avsluttet behandling. 4 ukers CQR for vareniklin og placebo var hhv. 47,3 % og 14,3 % og CA fra uke 9 til uke 52 var 19,8 % for vareniklin vs. 7,4 % for placebo.

Dødsfall og alvorlige kardiovaskulære hendelser ble definert av et blindet utvalg. Følgende definerte hendelser forekom med en frekvens  $\geq 1$  % i hver behandlingsgruppe under behandling (eller i 30-dagers perioden etter avsluttet behandling): ikke-fatalt myokardinfarkt (hhv. 1,1 % for CHAMPIX vs. 0,3 % for placebo) og hospitalisering for angina pectoris (0,6 % vs. 1,1 %). Under oppfølging etter avsluttet behandling i inntil 52 uker, inkluderte de definerte hendelsene behov for koronar revaskularisering (2,0 % vs. 0,6 %), hospitalisering for angina pectoris (1,7 % vs. 1,1 %), og ny diagnose av perifer vaskulær sykdom (PVD) eller innleggelse for en prosedyre for PVD (1,4 % vs. 0,6 %). Noen av pasientene som trengte koronar revaskularisering gjennomgikk prosedyren som en del av behandlingen av ikke-fatalt myokardinfarkt og hospitalisering for angina. Kardiovaskulær død forekom hos 0,3 % av pasientene som fikk CHAMPIX og 0,6 % av pasientene som fikk placebo i løpet av studien på 52 uker.

En metaanalyse av 15 kliniske studier med  $\geq 12$  ukers behandlingsvarighet, som inkluderte 7002 pasienter (4190 CHAMPIX, 2812 placebo), ble utført for å systematisk vurdere den kardiovaskulære sikkerheten til CHAMPIX. Studien hos pasienter med stabil kardiovaskulær sykdom beskrevet over, var inkludert i metaanalysen.

Hoveddelen av den kardiovaskulære sikkerhetsanalysen inkluderte forekomst av og tidspunkt for et sammensatt endepunkt av alvorlige kardiovaskulære hendelser, MACE (Major Adverse Cardiovascular Events), definert som kardiovaskulær død, ikke-fatalt myokardinfarkt og ikke-fatalt slag. Disse hendelsene inkludert i endepunktet ble vurdert av et blindet, uavhengig utvalg. Det var samlet sett et lite antall MACE-hendelser oppstått under behandling i studiene som var inkludert i metaanalysen (CHAMPIX 7 [0,17%]; placebo 2 [0,07 %]). I tillegg forekom et lite antall MACE-hendelser i inntil 30 dager etter behandling (Champix 13 [0,31 %]; placebo 6 [0,21 %]).

Metaanalysen viste at eksponering for CHAMPIX resulterte i en hazard ratio for MACE på 2,83 (95 % konfidensintervall fra 0,76 til 10,55,  $p=0,12$ ) for pasienter under behandling og 1,95 (95 % konfidensintervall fra 0,79 til 4,82,  $p=0,15$ ) for pasienter i inntil 30 dager etter behandling. Dette tilsvarer en estimert økning på henholdsvis 6,5 MACE-hendelser og 6,3 MACE-hendelser per 1000 pasientår med eksponering. Hazard ratio for MACE var høyere hos pasienter med kardiovaskulære risikofaktorer i tillegg til røyking sammenliknet med den hos pasienter uten kardiovaskulære risikofaktorer bortsett fra røyking. Det var liknende resultater for dødsfall uansett årsak (CHAMPIX 6 [0,14 %]; placebo 7 [0,25 %]) og kardiovaskulær død (CHAMPIX 2 [0,05 %]; placebo 2 [0,07 %]) i CHAMPIX armen sammenliknet med placebo armen i metaanalysen.

#### *Kardiovaskulær sikkerhetsstudie med personer med og uten tidligere psykiatrisk sykdom*

Kardiovaskulær (CV) sikkerhet for CHAMPIX ble evaluert i studien med personer med og uten tidligere psykiatrisk sykdom (moderstudie; se pkt. 5.1 – *Nevropsykiatrisk sikkerhet*) og i studieforlengelse uten behandling, den kardiovaskulære sikkerhetsstudien, der 4595 av 6293 personer som fullførte moderstudien (N=8058) ble inkludert og fulgt opp til og med uke 52. Blant alle personene som ble behandlet i moderstudien, hadde 1749 (21,7 %) middels CV-risiko og 644 (8,0 %) høy CV-risiko, basert på Framingham-score.

Det primære CV-endepunktet var tidspunkt for alvorlige kardiovaskulære hendelser (MACE), definert som kardiovaskulær død, ikke-dødelig myokardinfarkt eller ikke-dødelig slag under behandling. Dødsfall og kardiovaskulære hendelser ble erklært av en blindet, uavhengig komité.

Følgende tabell viser forekomst av MACE og hazard ratio versus placebo for alle behandlingsgrupper under behandling, og samlet for behandling pluss 30 dager samt til og med studieavslutning.

	<b>CHAMPIX N=2016</b>	<b>Bupropion N=2006</b>	<b>NRT N=2022</b>	<b>Placebo N=2014</b>
<b><i>Under behandling</i></b>				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
<i>Hazard ratio (95 % KI) versus placebo</i>	0,29 (0,05, 1,68)	0,50 (0,10, 2,50)	0,29 (0,05, 1,70)	
<b><i>Under behandling pluss 30 dager</i></b>				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
<i>Hazard ratio (95 % KI) versus placebo</i>	0,29 (0,05, 1,70)	0,51 (0,10, 2,51)	0,50 (0,10, 2,48)	
<b><i>Til og med studieavslutning</i></b>				
MACE, n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
<i>Hazard ratio (95 % KI) versus placebo</i>	0,39 (0,12, 1,27)	1,09 (0,42, 2,83)	0,75 (0,26, 2,13)	

Bruk av CHAMPIX, bupropion og NRT var ikke assosiert med en økt risiko for kardiovaskulære bivirkninger hos røykere som ble behandlet i opptil 12 uker med oppfølging i opptil 1 år, sammenlignet med placebo. På grunn av relativt få hendelser i studien kan en sammenheng imidlertid ikke utelukkes fullstendig.

#### *Personer med mild-moderat kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS)*

Effekt og sikkerhet av CHAMPIX (1 mg to ganger daglig) ved røykeslutt hos personer med mild til moderat KOLS ble vist i en randomisert dobbeltblindet placebokontrollert klinisk studie. I studien, som varte i 52 uker, fikk pasientene behandling i 12 uker, etterfulgt av en 40 ukers oppfølgingsfase uten behandling. Det primære endepunktet i studien var CO-bekreftet, 4 ukers "Continuous Quit Rate" (4 uker CQR) fra uke 9 t.o.m uke 12 og et viktig sekundært endepunkt var "Continuous Abstinence" (CA) fra uke 9 t.o.m uke 52. Sikkerhetsprofilen til vareniklin var sammenlignbar med det som er rapportert fra andre studier på den generelle populasjonen, inkludert lungesikkerhet. Resultatet av 4 uker CQR (uke 9 t.o.m 12) og CA-raten (uke 9 t.o.m uke 52) er vist i følgende tabell:

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

#### *Studie med personer med alvorlig depresjon i anamnesen*

Effekten av vareniklin ble bekreftet i en randomisert placebokontrollert studie med 525 personer som hadde hatt alvorlig depresjon i løpet av de siste to årene eller som var under stabil behandling. Røykesluttraten i denne populasjonen var tilsvarende det som er rapportert i den generelle populasjonen. Vedvarende avholdenhetsrate i uke 9-12 var 35,9 % i vareniklingruppen vs. 15,6 % placebogruppen (OR 3,35 (95 % CI 2,16-5,21)) og i uke 9-52 henholdsvis 20,3 % vs. 10,4 % (OR 2,36 (95 % CI 1,40-3,98)). De vanligste bivirkningene ( $\geq 10\%$ ) hos personene som fikk vareniklin, var kvalme (27,0 % vs. 10,4 % ved placebo), hodepine (16,8 % vs. 11,2 %), unormale drømmer (11,3 % vs. 8,2 %), søvnløshet (10,9 % vs. 4,8 %) og irritabilitet (10,9 % vs. 8,2 %). Psykiatriske parametre viste ingen forskjeller mellom vareniklin- og placebogruppene, og det ble ikke vist noen generell forverring av depresjon eller andre psykiatriske symptomer i løpet av studien i noen av behandlingsgruppene.

### *Studie med personer med schizofreni eller schizoaffektiv lidelse*

Sikkerhet og tolerabilitet for vareniklin ble vurdert i en dobbeltblind studie med 128 røykere med stabil schizofreni eller schizoaffektiv lidelse som brukte antipsykotika. De ble randomisert 2:1 til vareniklin (1 mg to ganger daglig) eller placebo i 12 uker med en oppfølging på 12 uker etter avsluttet behandling.

De vanligste bivirkningene hos personene som fikk vareniklin var kvalme (23,8 % vs. 14,0 % ved placebo), hodepine (10,7 % vs. 18,6 % ved placebo) og oppkast (10,7 % vs. 9,3 % ved placebo). Blant rapporterte nevropsykiatriske bivirkninger var søvnløshet den eneste hendelsen som ble rapportert i begge behandlingsgrupper hos  $\geq 5$  % av personene med en høyere forekomst i vareniklingruppen enn i placebogruppen (9,5 % vs. 4,7 %).

Det var samlet ingen forverring av schizofrenien i noen av behandlingsgruppene målt etter psykiske parametre, og det var ingen samlet endring i ekstrapyramidale symptomer. I vareniklingruppen sammenlignet med placebo var det en høyere andel av pasientene som rapporterte selvmordstanker eller atferd før inklusjon i studien enn etter den aktive behandlingsperioden (på dag 33 til 85 etter siste dose med behandling). Under perioden med aktiv behandling var forekomsten av selvmordsrelaterte hendelser tilsvarende for personer behandlet med vareniklin og placebo (henholdsvis 11 vs. 9,3 %). Prosentandelen av personer med selvmordsrelaterte hendelser i den aktive behandlingsperioden sammenliknet med perioden etter avsluttet behandling var uforandret i vareniklin gruppen; i placebo gruppen, var denne prosentandelen lavere i perioden etter avsluttet behandling. Selv om det ikke var noen fullførte selvmord, var det et selvmordsforsøk hos en person som ble behandlet med vareniklin hvis sykehistorie inkluderte flere liknende forsøk. De begrensede data som er tilgjengelig fra denne enkle røykesluttstudien er ikke tilstrekkelig til å trekke definitive konklusjoner om sikkerheten hos pasienter med schizofreni eller schizoaffektiv lidelse.

### *Nevropsykiatrisk sikkerhetsstudie med personer med og uten tidligere psykiatrisk sykdom*

Vareniklin ble evaluert i en randomisert, dobbeltblind, aktiv og placebokontrollert studie som inkluderte personer med tidligere psykiatrisk sykdom (psykiatrisk kohort, N=4074) og personer uten tidligere psykiatrisk sykdom (ikke-psykiatrisk kohort, N=3984). Personer i alderen 18-75 år som røyker 10 eller flere sigaretter per dag ble randomisert 1:1:1:1 til vareniklin 1 mg to ganger daglig, bupropion SR 150 mg to ganger daglig, nikotinplaster (NRT) 21 mg/dag med gradvis reduksjon eller placebo i en behandlingsperiode på 12 uker. De ble deretter fulgt i ytterligere 12 uker etter behandling.

Det primære sikkerhetsendepunktet var sammensatt av følgende nevropsykiatriske (NPS) bivirkninger: alvorlige hendelser med angst, depresjon, føle seg unormal, eller fiendtlighet, og/eller moderate eller alvorlige hendelser med uro, aggresjon, vrangforestillinger, hallusinasjoner, drapstanker, mani, panikk, paranoia, psykose, selvmordstanker, selvmordsatferd eller fullført selvmord.

Følgende tabell viser rater for sammensatt primært endepunkt for NPS-bivirkning etter behandlingsgruppe og risikoforskjeller (RDer) (95 % CI) vs. placebo i den **ikke-psykiatriske kohorten**.

I tillegg viser tabellen endepunktet for sammensatt NPS-bivirkning av alvorlig grad:

	<b>Ikke-psykiatrisk kohort N=3984</b>			
	<b>Vareniklin</b>	<b>Bupropion</b>	<b>NRT</b>	<b>Placebo</b>
<b>Antall behandlede pasienter</b>	990	989	1006	999
<b>Sammensatt NPS-bivirkning primært endepunkt, n (%)</b>	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
<b>RD (95 % CI) vs. placebo</b>	-1,28 (-2,40, -0,15)	-0,08 (-1,37, 1,21)	-0,21 (-1,54, 1,12)	
<b>Sammensatt NPS-bivirkning endepunkt av alvorlig grad n (%)</b>	1 (0,1)	4 (0,4)	3 (0,3)	5 (0,5)

NRT=nikotinplaster

Ratene av hendelser i det sammensatte endepunktet var lav for alle behandlingsgruppene, og var tilsvarende eller lavere for hver av de aktive behandlingene sammenlignet med placebo. Bruken av vareniklin, bupropion og NRT i den ikke-psykiatriske kohorten ble ikke assosiert med signifikant økt risiko for NPS-bivirkninger i det sammensatte primære endepunktet ved sammenligning med placebo (95 % CIer var lavere enn eller inkluderte null).

Prosentandelen av pasienter med selvmordstanker og/eller selvmordsatferd, basert på Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS), var tilsvarende mellom vareniklin- og placebogruppene under behandling og uten behandlingsoppfølging, som vist i følgende tabell:

	<b>Ikke-psykiatrisk kohort N=3984</b>			
	<b>Vareniklin</b>	<b>Bupropion</b>	<b>NRT</b>	<b>Placebo</b>
	<b>N = 990 n (%)</b>	<b>N = 989 n (%)</b>	<b>N=1006 n (%)</b>	<b>N=999 n (%)</b>
<b>Under behandling</b>				
Antall vurdert	988	983	996	995
Selvmordsatferd og/eller selvmordstanker	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Selvmordsatferd	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Selvmordstanker	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
<b>Under oppfølging</b>				
Antall vurdert	807	816	800	805
Selvmordsatferd og/eller selvmordstanker	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Selvmordsatferd	0	1 (0,1)	0	0
Selvmordstanker	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

NRT=nikotinplaster

Det var ett fullført selvmord, som oppstod under behandling hos en pasient behandlet med placebo i den ikke-psykiatriske kohorten.

Følgende tabell viser rater for sammensatt primært endepunkt for NPS-bivirkninger etter behandlingsgruppe og RDer (95 % CI) vs. placebo i den **psykiatriske kohorten**. Enkeltkomponentene for endepunktet er også kjent.

I tillegg viser tabellen sammensatt endepunkt for NPS-bivirkninger av alvorlig grad:

	Psykiatrisk kohort N=4074			
	Vareniklin	Bupropion	NRT	Placebo
<b>Antall behandlede pasienter</b>	1026	1017	1016	1015
<b>Sammensatt primært endepunkt for NPS-bivirkninger, n (%)</b>	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
<b>RD (95 % CI) vs. placebo</b>	1,59 (-0,42, 3,59)	1,78 (-0,24, 3,81)	0,37 (-1,53, 2,26)	
<b>Primære endepunktkomponenter for NPS-bivirkninger, n (%)</b>				
Angst <sup>a</sup>	5 (0,5)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Depresjon <sup>a</sup>	6 (0,6)	4 (0,4)	7 (0,7)	6 (0,6)
Føle seg unormal <sup>a</sup>	0	1 (0,1)	0	0
Fiendtlighet <sup>a</sup>	0	0	0	0
Agitasjon <sup>b</sup>	25 (2,4)	29 (2,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
Aggresjon <sup>b</sup>	14 (1,4)	9 (0,9)	7 (0,7)	8 (0,8)
Vrangforestillinger <sup>b</sup>	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Hallusinasjoner <sup>b</sup>	5 (0,5)	4 (0,4)	2 (0,2)	2 (0,2)
Drapstanker <sup>b</sup>	0	0	0	0
Mani <sup>b</sup>	7 (0,7)	9 (0,9)	3 (0,3)	6 (0,6)
Panikk <sup>b</sup>	7 (0,7)	16 (1,6)	13 (1,3)	7 (0,7)
Paranoia <sup>b</sup>	1 (0,1)	0	0	2 (0,2)
Psykose <sup>b</sup>	4 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,3)	1 (0,1)
Selvmordsatferd <sup>b</sup>	1 (0,1)	1 (0,1)	0	1 (0,1)
Selvmordstanker <sup>b</sup>	5 (0,5)	2 (0,2)	3 (0,3)	2 (0,2)
Fullført selvmord <sup>b</sup>	0	0	0	0
<b>Sammensatt endepunkt for NPS-bivirkninger av alvorlig grad n (%)</b>	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

<sup>a</sup>Grad = bivirkning av alvorlig grad; <sup>b</sup>Grad = bivirkning av moderat og alvorlig grad; NRT=Nikotinplaster

Det ble rapportert flere hendelser hos pasienter i den psykiatriske kohorten i hver behandlingsgruppe sammenlignet med den ikke-psykiatriske kohorten, og forekomsten av hendelser i det sammensatte endepunktet var høyere for hver av de aktive behandlingene sammenlignet med placebo. Bruken av vareniklin, bupropion og NRT i den psykiatriske kohorten ble imidlertid ikke assosiert med signifikant økt risiko for NPS-bivirkninger i det sammensatte primære endepunktet sammenlignet med placebo (95 % CIer inkluderte null).

I den psykiatriske kohorten var prosentandelen av pasienter med selvmordstanker og/eller selvmordsatferd, basert på Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS), lik mellom vareniklin- og placebo grupper under behandling og uten behandlingsoppfølging, som vist i følgende tabell:

	Psykiatrisk kohort N=4074			
	Vareniklin N=1026 n (%)	Bupropion N=1017 n (%)	NRT N=1016 n (%)	Placebo N=1015 n (%)
<b>Under behandling</b>				
Antall vurdert	1017	1012	1006	1006
Selvmondsatferd og/eller selvmordstanker	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Selvmondsatferd	0	1 (0,1)	0	2 (0,2)
Selvmordstanker	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
<b>Under oppfølging</b>				
Antall vurdert	833	836	824	791
Selvmondsatferd og/eller selvmordstanker	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)
Selvmondsatferd	1 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Selvmordstanker	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)

NRT=nikotinplaster

Det ble ikke rapportert noen fullførte selvmord i den psykiatriske kohorten.

De vanligste rapporterte bivirkningene hos personer behandlet med vareniklin i denne studien tilsvarte de som ble observert i studier før markedsføring.

Personer behandlet med vareniklin viste statistisk overlegenhet av CO-bekreftet avholdenhet i begge kohortene, i løpet av uke 9 til og med 12 og uke 9 til og med 24 sammenlignet med personer behandlet med bupropion, nikotinplaster og placebo (se tabellen under).

De viktigste effektresultatene er oppsummert i følgende tabell:

	Ikke-psykiatrisk kohort	Psykiatrisk kohort
<b>CA 9-12 n/N (%)</b>		
Vareniklin	382/1005 (38,0 %)	301/1032 (29,2 %)
Bupropion	261/1001 (26,1 %)	199/1033 (19,3 %)
NRT	267/1013 (26,4 %)	209/1025 (20,4 %)
Placebo	138/1009 (13,7 %)	117/1026 (11,4 %)
<b>Behandlingssammenligninger: Odds ratio (95 % CI), p-verdi</b>		
Vareniklin vs. placebo	4,00 (3,20, 5,00), P < 0,0001	3,24 (2,56, 4,11), P < 0,0001
Bupropion vs. placebo	2,26 (1,80, 2,85), P < 0,0001	1,87 (1,46, 2,39), P < 0,0001
NRT vs. placebo	2,30 (1,83, 2,90), P < 0,0001	2,00 (1,56, 2,55), P < 0,0001
Vareniklin vs. bupropion	1,77 (1,46, 2,14), P < 0,0001	1,74 (1,41, 2,14), P < 0,0001
Vareniklin vs. NRT	1,74 (1,43, 2,10), P < 0,0001	1,62 (1,32, 1,99), P < 0,0001
<b>CA 9-24 n/N (%)</b>		
Vareniklin	256/1005 (25,5 %)	189/1032 (18,3 %)
Bupropion	188/1001 (18,8 %)	142/1033 (13,7 %)
NRT	187/1013 (18,5 %)	133/1025 (13,0 %)
Placebo	106/1009 (10,5 %)	85/1026 (8,3 %)

	<b>Ikke-psykiatrisk kohort</b>	<b>Psykiatrisk kohort</b>
<b>Behandlingssammenligninger: Odds ratio (95 % CI), p-verdi</b>		
Vareniklin vs. placebo	2,99 (2,33, 3,83), P < 0,0001	2,50 (1,90, 3,29), P < 0,0001
Bupropion vs. placebo	2,00 (1,54, 2,59), P < 0,0001	1,77 (1,33, 2,36), P < 0,0001
NRT vs. placebo	1,96 (1,51, 2,54), P < 0,0001	1,65 (1,24, 2,20), P = 0,0007
Vareniklin vs. bupropion	1,49 (1,20, 1,85), P = 0,0003	1,41 (1,11, 1,79), P = 0,0047
Vareniklin vs. NRT	1,52 (1,23, 1,89), P = 0,0001	1,51 (1,19, 1,93), P = 0,0008

CA = kontinuerlig avholdenhetsfrekvens; CI = konfidensintervall; NRT=nikotinplaster

#### *Nevropsykiatrisk sikkerhet, metaanalyser og observasjonsstudier*

Analysen av data fra kliniske studier viste ingen tegn på økt risiko for alvorlige nevropsykiatriske hendelser med vareniklin sammenlignet med placebo. Uavhengige observasjonsstudier har dessuten ikke underbygd en økt risiko for alvorlige nevropsykiatriske hendelser hos pasienter som ble behandlet med vareniklin, sammenlignet med pasienter som fikk forskrevet røykesluttbehandling med nikotin (NRT) eller bupropion.

#### *Seponering*

Graden av seponering som skyldtes bivirkninger var 11,4 % for vareniklin sammenlignet med 9,7 % for placebo. I denne gruppen var graden av seponering for de vanligste bivirkninger av vareniklin som følger: Kvalme (2,7 % mot 0,6 % for placebo), hodepine (0,6 % mot 1,0 % for placebo), søvnløshet (1,3 % mot 1,2 % for placebo) og unormale drømmer (0,2 % mot 0,2 % for placebo).

Analysen av kliniske studier:

En metaanalyse av 5 randomiserte, dobbeltblinde, placebo-kontrollerte studier, som omfattet 1907 pasienter (1130 vareniklin, 777 placebo), ble utført for å vurdere selvmordstanker og selvmordsatferd i henhold til Columbia vurderingsskala for selvmord (C-SSRS – Columbia-Suicide Severity Rating Scale). Denne metaanalysen inkluderte én studie (N=127) med pasienter med tidligere schizofreni eller schizoaffektiv lidelse og en annen studie (N=525) med pasienter med tidligere depresjon. Resultatene viste ingen økning i forekomsten av selvmordstanker og/eller selvmordsatferd hos pasientene som ble behandlet med vareniklin, sammenlignet med pasientene som ble behandlet med placebo, som vist i tabellen nedenfor. Av de 55 pasientene som rapporterte selvmordstanker eller selvmordsatferd, var 48 (24 vareniklin, 24 placebo) fra de to studiene som inkluderte pasienter med tidligere schizofreni/schizoaffektiv lidelse eller tidligere depresjon. Få pasienter rapporterte hendelser i de tre andre studiene (4 vareniklin, 3 placebo).

#### **Antall pasienter og relativ risiko for selvmordstanker og/eller selvmordsatferd rapportert på C-SSRS fra en metaanalyse av 5 kliniske studier som sammenlignet vareniklin med placebo:**

	<b>Vareniklin (N=1130)</b>	<b>Placebo (N=777)</b>
Pasienter med selvmordstanker og/eller selvmordsatferd* [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Pasientår med eksponering	325	217
Relativ risiko # (RR; 95 % CI)	0,79 (0,46; 1,36)	

\* Av disse rapporterte én pasient i hver behandlingsarm selvmordsatferd

\*\* Pasienter med hendelser inntil 30 dager etter behandling; prosentandelen er ikke vektet etter studie  
# RR for insidensrater per 100 pasientår

En metaanalyse av 18 dobbeltblinde randomiserte placebo-kontrollerte kliniske studier ble utført for å vurdere den nevropsykiatriske sikkerheten til vareniklin. Disse studiene inkluderte de 5 studiene beskrevet over som brukte C-SSRS, og totalt 8521 pasienter (5072 vareniklin, 3449 placebo), hvorav noen hadde psykiatriske tilstander. Resultatene viste en liknende forekomst av kombinerte nevropsykiatriske bivirkninger, andre enn søvnlidelser, hos pasienter som ble behandlet med vareniklin, sammenlignet med pasienter som ble behandlet med placebo, med en relativ risiko (RR) på 1,01 (95 % CI: 0,89-1,15). Samledata fra disse 18 studiene viste en liknende insidensrate for enkeltkategorier av psykiatriske hendelser hos pasientene som ble behandlet med vareniklin,



sammenlignet med pasientene som ble behandlet med placebo. Tabellen nedenfor beskriver de bivirkningskategoriene relatert til psykiatrisk sikkerhet som ble rapportert oftest ( $\geq 1\%$ ), andre enn søvnlidelser og -forstyrrelser.

**Psykiatriske bivirkninger som forekom hos  $\geq 1\%$  av pasientene, fra samledata fra 18 kliniske studier:**

	<b>Vareniklin</b> (N=5072)	<b>Placebo</b> (N=3449)
Angstlidelser og -symptomer	253 (5,0)	206 (6,0)
Nedstemthetslidelser og -forstyrrelser	179 (3,5)	108 (3,1)
Stemmingslidelser og -forstyrrelser INA*	116 (2,3)	53 (1,5)

\* INA = ikke nærmere angitt

Tallene (prosent) tilsvareer antallet pasienter som rapporterte hendelsen

### Observasjonsstudier

Fire observasjonsstudier, som hver omfattet 10 000 til 30 000 brukere av vareniklin i de justerte analysene, sammenlignet risikoen for alvorlige nevropsykiatriske hendelser, inkludert nevropsykiatriske sykehusinnleggelse og fatal og ikke-fatal selvsykning, hos pasienter som ble behandlet med vareniklin vs. pasienter som fikk forskrevet NRT eller bupropion. Alle studiene var retrospektive kohortstudier og omfattet pasienter med og uten psykiatrisk sykehistorie. Alle studiene brukte statistiske metoder for å kontrollere for konfunderende faktorer, inkludert foretrukket foreskriving av vareniklin til friskere pasienter, men gjenværende konfundering kan likevel forekomme.

I to av studiene fant man ingen forskjell mellom vareniklin-brukere og nikotinplasterbrukere med hensyn til risiko for nevropsykiatriske sykehusinnleggelse (hazard ratio [HR] 1,14; 95 % konfidensintervall [CI]: 0,56-2,34 i den første studien og 0,76; 95 % CI: 0,40-1,46 i den andre studien). Evnen til å oppdage forskjeller var begrenset i disse to studiene. I den tredje studien ble det ikke rapportert noen forskjell mellom vareniklin-brukere og bupropion-brukere (HR 0,85; 95 % CI: 0,55-1,30) med hensyn til risiko for psykiatriske bivirkninger diagnostisert i løpet av en konsultasjon på akuttavdeling eller en pasientinnleggelse. På grunnlag av rapporter etter markedsføring kan bupropion være assosiert med nevropsykiatriske bivirkninger.

I den fjerde studien ble det ikke funnet tegn på høyere risiko for fatal og ikke-fatal selvsykning (HR 0,88; 95 % CI: 0,52-1,49) hos pasientene som fikk forskrevet vareniklin sammenlignet med pasientene som fikk forskrevet NRT. Det ble oppdaget sjeldne tilfeller av selvmord i løpet av de tre månedene etter at pasientene begynte med legemiddelbehandling (to tilfeller blant 31 260 vareniklin-brukere og seks tilfeller blant 81 545 NRT-brukere).

### Kohortstudie for graviditet

En populasjonsbasert kohortstudie sammenlignet spedbarn som ble eksponert for CHAMPIX *in utero* (N=335) med spedbarn født av mødre som røykte under graviditeten (N=78 412) og spedbarn født av ikke-røykende mødre (N=806 438). I denne studien hadde spedbarn som var eksponert for CHAMPIX *in utero*, sammenlignet med spedbarn født av mødre som røykte under graviditeten, lavere frekvens av medfødte misdannelser (3,6 % versus 4,3 %), dødfødsel (0,3 % versus 0,5 %), for tidlig fødsel (7,5 % versus 7,9 %), lav vekt i forhold til gestasjonsalder (12,5 % versus 17,1 %) og prematur membranruptur (3,6 % versus 5,4 %).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Absorpsjon

Maksimal plasmakonsentrasjoner av vareniklin oppstår normalt innen 3-4 timer etter oralt inntak. Etter inntak av flere orale doser til friske frivillige ble steady-state oppnådd i løpet av 4 dager.

Absorpsjonen er så å si fullstendig etter oralt inntak, og den systemiske tilgjengeligheten er høy. Vareniklins orale biotilgjengelighet er upåvirket av mat eller doseringstidspunkt.

### Distribusjon

Vareniklin distribueres i vev, herunder hjernevev. Tilsynelatende distribusjonsvolum var gjennomsnittlig 415 liter (%CV= 50) ved steady-state. Plasmaproteinbindingen til vareniklin er lav ( $\leq 20\%$ ) og uavhengig av både alder og nyrefunksjon. Hos gnagere blir vareniklin overført gjennom placenta og utskilt i morsmelk.

### Biotransformasjon

Vareniklin gjennomgår minimal metabolisme: 92 % utskilles uforandret i urin og mindre enn 10 % skilles ut som metabolitter. Uvesentlige metabolitter i urinen omfatter bl.a. vareniklin-N-karbamoylglukuronid og hydroksyvareniklin. I sirkulasjon består vareniklin av 91 % legemiddelrelatert materiale. Uvesentlige sirkulerende metabolitter er vareniklin-N-karbamoylglukuronid og N-glukosylvareniklin.

*In vitro*-studier viser at vareniklin ikke hemmer cytokrom P450-enzymene (IC<sub>50</sub> > 6.400 ng/ml). P450-enzymene som ble testet med hensyn på hemming var: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, og 3A4/5. Det ble også vist i humane hepatocytter *in vitro* at vareniklin ikke induserer aktiviteten til cytokrom P450-enzymene 1A2 og 3A4. Derfor er det ikke sannsynlig at vareniklin endrer farmakokinetikken til forbindelser som primært metaboliseres av cytokrom P450-enzymene.

### Eliminasjon

Halveringstiden til vareniklin er om lag 24 timer. Eliminering av vareniklin i nyrene skjer hovedsakelig gjennom glomerulusfiltrering sammen med aktiv tubulær sekresjon via den organiske kationtransportøren OCT2 (se pkt. 4.5).

### Linearitet/Ikke-linearitet

Vareniklin viser lineær kinetikk både når det blir gitt som enkeltdose (0,1 til 3 mg) og ved gjentatte doser (1 til 3 mg/dag).

### Farmakokinetikk i spesielle pasientpopulasjoner

Det er ingen klinisk signifikant forskjell i farmakokinetikken til vareniklin som skyldes alder, rase, kjønn, røykestatus eller samtidig bruk av andre legemidler. Dette er vist i spesifikke farmakokinetiske studier og i farmakokinetiske populasjonsanalyser.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Ettersom det ikke er noen signifikant hepatisk metabolisme, skal farmakokinetikken til vareniklin være upåvirket hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Vareniklins farmakokinetikk har vist seg uforandret hos personer med mild nedsatt nyrefunksjon (estimert kreatinin-clearance > 50 ml/min og  $\leq 80$  ml/min). Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (estimert kreatinin-clearance  $\geq 30$  ml/min og  $\leq 50$  ml/min) øker vareniklineksponeringen 1,5 ganger sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon (estimert kreatinin-clearance > 80 ml/min). Hos personer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (estimert kreatinin-clearance < 30 ml/min) øker vareniklineksponeringen 2,1 ganger. Hos personer med nyresykdom i siste stadium kan vareniklin fjernes effektivt med hemodialyse (se pkt. 4.2).

### *Eldre*

Farmakokinetikken til vareniklin hos eldre pasienter med normal nyrefunksjon (65-75 års alder) er tilsvarende som hos yngre voksne personer (se pkt. 4.2). For eldre pasienter med redusert nyrefunksjon, se pkt. 4.2.

### *Pediatrik populasjon*

Farmakokinetikken til vareniklin ved enkeltdosering og ved gjentatte doseringer er undersøkt hos pediatrike pasienter i alderen 12 til 17 år (inkludert) og var tilnærmet doseproporsjonal i det undersøkte doseområdet 0,5 mg til 2 mg daglig. Steady-state for systemisk eksponering hos ungdom med kroppsvekt >55 kg, målt ved AUC(0-24), var sammenlignbar med det som er sett ved samme doser i den voksne populasjonen. Ved dosering 0,5 mg to ganger daglig, var den daglige steady-state eksponeringen av vareniklin, gjennomsnittlig høyere (ca 40 %) hos ungdom med kroppsvekt ≤ 55 kg sammenlignet med det som er sett i den voksne populasjonen. Effekt og sikkerhet er ikke vist i den pediatrike populasjonen under 18 år og det kan ikke gis noen doseringsanbefaling (se pkt. 4.2).

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, fertilitet og embryo-/fosterutvikling. Hos hannrotter som fikk vareniklin i 2 år, var det en doserelatert økning i forekomsten av hibernom (tumor i brunt fettvev). Avkommet av drektige rotter behandlet med vareniklin hadde nedsatt fertilitet og økninger i auditorisk sjokkrespons (se pkt. 4.6). Disse effektene ble bare observert ved så høye doser at det indikerer liten klinisk relevans for mennesker. Prekliniske data tyder på at vareniklin har forsterkningseffekter på adferd, men i mindre grad enn nikotin. Vareniklin viste liten misbruksfare i kliniske studier hos mennesker.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLINSK  
Kalsiumhydrogenfosfat, vannfritt  
Krysskarmellosenatrium  
Silika, kolloidal vannfri  
Magnesiumstearat

#### Filmdrasjering

Hypromellose  
Titandioksid (E171)  
Makrogol 400  
Indigokarmin aluminiumlake E132  
Triacetin

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

Bokser: 2 år.  
Blisterpakninger: 3 år.

## 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Blisterpakning: Oppbevares ved høyst 30 °C.

HDPE boks: Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

## 6.5 Emballasje (type og innhold)

### Vedlikeholdspakninger

PCTFE / PVC blisterpakning med bunn av aluminiumsfolie i en pakning som inneholder 28 × 1 mg filmdrasjerte tablettar i en ytre, varmemorseglet pakning.

PCTFE / PVC blisterpakning med bunn av aluminiumsfolie i en pakning som inneholder 56 × 1 mg filmdrasjerte tablettar i en ytre, varmemorseglet pakning.

PCTFE / PVC / blisterpakning med bunn av aluminiumsfolie i en pakning som inneholder 28 × 1 mg filmdrasjerte tablettar i en kartong.

PCTFE / PVC / blisterpakning med bunn av aluminiumsfolie i en pakning som inneholder 56 × 1 mg filmdrasjerte tablettar i en kartong.

PCTFE / PVC / blisterpakning med bunn av aluminiumsfolie i en pakning som inneholder 112 × 1 mg filmdrasjerte tablettar i en kartong.

PCTFE / PVC / blisterpakning med bunn av aluminiumsfolie i en pakning som inneholder 140 × 1 mg filmdrasjerte tablettar i en kartong.

PVC blisterpakning med bunn av aluminiumsfolie i en pakning som inneholder 28 × 1 mg filmdrasjerte tablettar i en ytre, varmemorseglet pakning.

PVC blisterpakning med bunn av aluminiumsfolie i en pakning som inneholder 56 × 1 mg filmdrasjerte tablettar i en ytre, varmemorseglet pakning.

PVC blisterpakning med bunn av aluminiumsfolie i en pakning som inneholder 28 × 1 mg filmdrasjerte tablettar i en kartong.

PVC blisterpakning med bunn av aluminiumsfolie i en pakning som inneholder 56 × 1 mg filmdrasjerte tablettar i en kartong.

PVC blisterpakning med bunn av aluminiumsfolie i en pakning som inneholder 112 × 1 mg filmdrasjerte tablettar i en kartong.

PVC blisterpakning med bunn av aluminiumsfolie i en pakning som inneholder 140 × 1 mg filmdrasjerte tablettar i en kartong.

Tablettboks av blåhvit polyetylen (HDPE) med barnesikkert lokk av polypropylen og forsegling av aluminiumsfolie/polyetylen som inneholder 56 × 1 mg filmdrasjerte tablettar.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Storbritannia

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER**

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 26. september 2006  
Dato for siste fornyelse: 29. juni 2016

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

CHAMPIX 0,5 mg tabletter, filmdrasjerte  
CHAMPIX 1 mg tabletter, filmdrasjerte

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver 0,5 mg filmdrasjerte tablett inneholder 0,5 mg vareniklin (som tartrat).  
Hver 1 mg filmdrasjerte tablett inneholder 1 mg vareniklin (som tartrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter, filmdrasjerte

0,5 mg filmdrasjerte tabletter på 4 mm × 8 mm: Hvite, kapselformede, bikonvekse tabletter merket “Pfizer” på den ene siden og “CHX 0.5” på den andre.

1 mg filmdrasjerte tabletter på 5 mm × 10 mm: Lyseblå, kapselformede, bikonvekse tabletter merket “Pfizer” på den ene siden og “CHX 1.0” på den andre.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

CHAMPIX er indisert for røykeavvenning hos voksne.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Anbefalt dose er 1 mg vareniklin to ganger daglig etter en 1 ukes titrering i henhold til følgende tabell:

Dag 1 – 3:	0,5 mg én gang daglig
Dag 4 – 7:	0,5 mg to ganger daglig
Dag 8 – Behandlingsslutt:	1 mg to ganger daglig

Pasienten bør fastsette en dato for røykeslutt. Dosering med CHAMPIX bør vanligvis igangsettes 1–2 uker før denne dato (se pkt. 5.1). Pasientene bør behandles med CHAMPIX i 12 uker.

For pasienter som har klart å slutte å røyke etter 12 uker, kan en tilleggsbehandling på ytterligere 12 uker med CHAMPIX 1 mg to ganger daglig vurderes for fortsatt røykfrihet (se pkt. 5.1).

En gradvis tilnærming til røykeslutt med CHAMPIX bør vurderes for pasienter som ikke klarer eller ønsker å slutte brått. Pasientene bør redusere røykingen i løpet av de 12 første ukene med behandling og slutte innen utgangen av den behandlingsperioden. Pasientene bør deretter fortsette å ta CHAMPIX i ytterligere 12 uker, noe som gir en behandlingstid på totalt 24 uker (se pkt. 5.1).

Pasienter som er motiverte for å slutte å røyke, og som ikke klarte å slutte i løpet av forrige behandling med CHAMPIX eller som fikk tilbakefall etter avsluttet behandling, kan ha nytte av et ytterligere røykeslutforsøk med CHAMPIX (se pkt. 5.1).

Pasienter som ikke tolererer bivirkningene av CHAMPIX, kan midlertidig eller permanent få redusert dosen til 0,5 mg to ganger daglig.

Ved røykesluttbehandling er risikoen for tilbakefall forhøyet i perioden rett etter at behandlingen er avsluttet. Hos pasienter med høy risiko for tilbakefall kan en gradvis redusering av dosen vurderes (se pkt. 4.4).

#### *Eldre*

Det er ikke nødvendig med dosejustering til eldre pasienter (se pkt. 5.2). Ettersom eldre pasienter har høyere sannsynlighet for å ha nedsatt nyrefunksjon, bør nyrestatus vurderes av forskriver.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Det er ikke nødvendig med dosejustering for pasienter med mild (estimert kreatinin-clearance > 50 ml/min og ≤ 80 ml/min) til moderat (estimert kreatinin-clearance ≥ 30 ml/min og ≤ 50 ml/min) nedsatt nyrefunksjon.

Dersom pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon opplever bivirkninger som ikke kan tolereres, kan dosen reduseres til 1 mg én gang daglig.

For pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (estimert kreatinin-clearance < 30 ml/min), er anbefalt dosering med CHAMPIX 1 mg én gang daglig. Doseringen bør starte med 0,5 mg én gang daglig de første 3 dagene og deretter økes til 1 mg én gang daglig. Fordi klinisk erfaring med CHAMPIX hos pasienter med nyresykdom i siste stadium er utilstrekkelig, anbefales ikke behandling av denne pasientgruppen (se pkt. 5.2).

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Det er ikke nødvendig med dosejustering til pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

#### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt ved bruk av CHAMPIX hos barn eller ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i punkt 5.2 men ingen doseringsanbefaling kan gis.

#### Administrasjonsmåte

CHAMPIX er til oral bruk og tablettene bør svelges hele med vann. CHAMPIX kan tas med eller uten mat.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Effekt av røykeavvenning

Fysiologiske endringer som er et resultat av røykeavvenning, med eller uten behandling med CHAMPIX, kan endre farmakokinetikken eller farmakodynamikken til enkelte legemidler, noe som kan gjøre det nødvendig med dosejustering (dette gjelder eksempelvis teofyllin, warfarin og insulin). Ettersom røyking inducerer CYP1A2, kan røykeavvenning resultere i en økning av plasmanivåer av CYP1A2-substrater.

#### Nevropsykiatriske symptomer

Etter markedsføring er det rapportert om endringer i atferd eller tankemønster, angst, psykoser, humørsvingninger, aggressiv atferd, depresjon, selvmordstanker og selvmordsatferd, samt selvmordsforsøk hos pasienter som har forsøkt å slutte å røyke med CHAMPIX.

En stor randomisert, dobbeltblind, aktiv og placebokontrollert studie ble utført for å sammenligne risikoen for alvorlige nevropsykiatriske hendelser hos pasienter med og uten tidligere psykiatrisk sykdom, og som ble behandlet for røykeavvenning med vareniklin, bupropion, nikotinplaster (NRT – Nicotine Replacement Therapy) eller placebo. Det primære sikkerhetsendepunktet var sammensatt av nevropsykiatriske bivirkninger som har blitt rapportert etter markedsføring.

Bruk av vareniklin hos pasienter med eller uten tidligere psykiatrisk sykdom ble ikke assosiert med en økt risiko for alvorlige nevropsykiatriske bivirkninger i det sammensatte primære endepunktet når det ble sammenlignet med placebo (Se pkt. 5.1 **Farmakodynamiske egenskaper - Studie med personer med og uten tidligere psykiatrisk sykdom**).

Nedstemthet, dog sjelden med selvmordstanker og selvmordsforsøk, kan oppstå som følge av avbrutt nikotininntak.

Behandlerne bør være oppmerksom på en eventuell utvikling av alvorlige nevropsykiatriske symptomer hos pasienter som forsøker å slutte å røyke, med eller uten behandling. Hvis alvorlige nevropsykiatriske symptomer forekommer under behandling med vareniklin, skal pasienten umiddelbart slutte å ta vareniklin og kontakte helsepersonell for revurdering av behandling.

#### Tidligere psykiatrisk sykdom

Røykeavvenning, med eller uten farmakoterapi, har vært assosiert med forverring av underliggende psykiatrisk sykdom (f.eks. depresjon).

CHAMPIX-røykeavvenningsstudier har gjort tilgjengelig data på pasienter med tidligere psykiatrisk sykdom (se pkt. 5.1).

I en klinisk studie med røykeavvenning ble nevropsykiatriske bivirkninger rapportert hyppigere hos pasienter med tidligere psykiatrisk sykdom sammenlignet med de uten tidligere psykiatrisk sykdom, uavhengig av behandling (se pkt. 5.1).

Det skal utvises forsiktighet hos pasienter med tidligere psykiatrisk sykdom og pasienter må rettledes deretter.

#### Krampeanfall

I kliniske studier og etter markedsføring har det ved bruk av CHAMPIX blitt rapportert om krampeanfall hos pasienter både med og uten tidligere krampeanfall i anamnesen. CHAMPIX bør brukes med forsiktighet hos pasienter med krampeanfall i anamnesen eller som har andre tilstander som potensielt kan senke krampeterskelen.

#### Seponering

Seponering av CHAMPIX ved behandlingsslutt har vist økt irritabilitet, røykesug, depresjon og/eller søvnløshet hos inntil 3 % av pasientene. Forskrivende lege bør informere pasienten om dette og diskutere eller vurdere behov for gradvis reduksjon av dosen.

#### Kardiovaskulære hendelser

Pasienter som tar CHAMPIX skal instrueres om å informere legen om nye eller forverrede kardiovaskulære symptomer og om umiddelbart å oppsøke legevakt eller sykehus dersom de opplever tegn og symptomer på myokardinfarkt eller slag (se pkt. 5.1).



## Hypersensitivitetsreaksjoner

Etter markedsføring er det sett tilfeller av hypersensitivitetsreaksjoner inkludert angioødem hos pasienter som behandles med vareniklin. Kliniske symptomer som hevelser i ansiktet, munn (tunge, lepper og tannkjøtt), halsen (strupe og strupehode) og ekstremiteter. Det er i sjeldne tilfeller sett livstruende tilfeller av angioødem som krever øyeblikkelig medisinsk hjelp som følge av respiratoriske komplikasjoner. Pasienter som opplever slike symptomer skal avslutte behandlingen med vareniklin og kontakte helsepersonell umiddelbart.

## Hudreaksjoner

Etter markedsføring er det også sett sjeldne, men alvorlige, tilfeller av hudreaksjoner, inkludert Stevens-Johnsons syndrom og erythema multiforme hos pasienter som behandles med vareniklin. Ettersom disse hudreaksjonene kan være livstruende, skal pasienter avslutte behandlingen ved første tegn til utslett eller hudreaksjoner og kontakte helsepersonell umiddelbart.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Basert på virkningsmekanismen til vareniklin og den kliniske erfaringen vi kjenner til nå, har CHAMPIX ingen legemiddelinteraksjoner av klinisk betydning. Det anbefales normalt ingen dosejustering av CHAMPIX eller andre legemidler som tas sammen med CHAMPIX.

*In vitro*-studier indikerer at det ikke er sannsynlig at vareniklin endrer farmakokinetikken til forbindelser som hovedsakelig metaboliseres av cytokrom P450-enzymet.

Ettersom metabolismen av vareniklin representerer mindre enn 10 % av dets clearance, er det lite sannsynlig at aktive substanser som man vet påvirker cytokrom P450-systemet, vil endre farmakokinetikken til vareniklin (se pkt. 5.2). Derfor er det normalt ikke påkrevet med noen dosejustering av CHAMPIX.

*In vitro*-studier viser at vareniklin ikke hemmer renale transportproteiner hos mennesker ved terapeutiske doser. Derfor er det ikke sannsynlig at aktive stoffer som utskilles ved nyresekresjon (for eksempel metformin, se nedenfor) påvirkes av vareniklin.

## Metformin

Vareniklin påvirker ikke farmakokinetikken til metformin. Metformin viste ingen effekt på farmakokinetikken til vareniklin.

## Cimetidin

Samtidig administrering av cimetidin og vareniklin ga økt systemisk eksponering av vareniklin med 29 % som følge av reduksjon i nyre-clearance av vareniklin. Det anbefales ikke dosejustering ved samtidig administrering av cimetidin hos pasienter med normal nyrefunksjon eller hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon bør samtidig bruk av cimetidin og vareniklin unngås.

## Digoksin

Vareniklin endret ikke steady-state farmakokinetikken til digoksin.

## Warfarin

Vareniklin endret ikke farmakokinetikken til warfarin. Protrombintid (INR) ble ikke påvirket av vareniklin. Røykeslutt kan i seg selv føre til endringer av farmakokinetikken til warfarin (se pkt. 4.4).

## Alkohol

Det finnes begrensede kliniske data vedrørende potensielle interaksjoner mellom alkohol og vareniklin. Etter markedsføring er det rapportert om forsterket berusende effekt av alkohol hos pasienter behandlet med vareniklin. Det er ikke fastslått noen årsakssammenheng mellom disse hendelsene og bruk av vareniklin.

Bruk av annen behandling for røykeavvenning:

### *Bupropion*

Vareniklin endret ikke steady-state farmakokinetikken til bupropion.

### *Røykesluttbehandling med nikotin (NRT – Nicotine Replacement Therapy)*

Samtidig administrering av vareniklin og transdermal NRT til røykere i 12 dager, har i en studie vist en statistisk signifikant senkning i gjennomsnittlig systolisk blodtrykk (middelverdi 2,6 mmHg) målt på studiens siste dag. I denne studien var forekomsten av kvalme, hodepine, oppkast, svimmelhet, dyspepsi og tretthet større i kombinasjonsgruppen enn i gruppen som bare fikk NRT.

Sikkerhet og effekt av CHAMPIX i kombinasjon med annen røykesluttbehandling er ikke undersøkt.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Graviditet

En moderat mengde data hos gravide kvinner indikerer at det ikke er potensiale for misdannelser eller føto-/neonatal toksisitet forårsaket av vareniklin (se pkt 5.1).

Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av vareniklin under graviditet (se pkt 5.1).

### Amming

Man vet ikke hvorvidt vareniklin går over i morsmelken hos mennesker. Dyrestudier antyder at vareniklin går over i morsmelken. Eventuelle fordeler ved å anbefale CHAMPIX under ammeperioden må avveies mot potensiell risiko for barnet.

### Fertilitet

Kliniske data vedrørende vareniklins effekt på fertilitet er ikke tilgjengelig. Standard fertilitetsstudier på hann- og hunn rotter indikerer ingen fare for mennesker (se pkt 5.3).

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

CHAMPIX kan i liten til moderat grad påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. CHAMPIX kan forårsake svimmelhet og døsighet og kan derfor påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter anbefales å unngå å kjøre bil, betjene maskiner eller utføre andre potensielt farlige aktiviteter inntil de har fått erfaring med hvorvidt dette legemidlet påvirker deres evne til å utføre disse aktivitetene.

## **4.8 Bivirkninger**

### Sammendrag av sikkerhetsprofil

Røykeavvenning med eller uten behandling er assosiert med ulike symptomer. For eksempel har det vært rapportert dysforiske eller deprimerte stemningsleier, søvnløshet, irritabilitet, frustrasjon eller sinne, engstelse, konsentrasjonsbesvær, rastløshet, nedsatt hjerterytme, økt appetitt eller vektøkning

hos pasienter som har forsøkt å slutte å røyke. Verken i design eller analyse av CHAMPIX-studiene har det vært gjort forsøk på å skille mellom bivirkninger forbundet med legemiddelbehandling og bivirkninger i forbindelse med at kroppen ikke lenger får tilført nikotin. Bivirkninger er basert på evaluering av data fra fase 2-3-studier før markedsføring og oppdatert på bakgrunn av samlede data fra 18 placebokontrollerte studier utført før og etter markedsføring, inkludert ca. 5000 pasienter behandlet med vareniklin.

Hos pasienter som ble behandlet med anbefalt dose på 1 mg to ganger daglig etter en titreringsperiode, var den vanligst rapporterte bivirkningen kvalme (28,6 %). I de fleste tilfellene oppsto kvalmen tidlig i behandlingsperioden og var mild til moderat i alvorlighetsgrad. Det førte sjelden til seponering.

### Bivirkningstabell

Tabellen nedenfor gir en oversikt over alle bivirkninger som oppsto hyppigere enn ved placebo, og de klassifiseres etter system-organklasse og hyppighet (svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ) og sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ )). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

System-organklasse	Bivirkninger
<b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b>	
Svært vanlige	Nasofaryngitt
Vanlige	Bronkitt, sinusitt
Mindre vanlige	Soppinfeksjon, virusinfeksjon
<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>	
Sjeldne	Redusert antall blodplater
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>	
Vanlige	Vektøkning, nedsatt appetitt, økt appetitt
Mindre vanlige	Hyperglykemi
Sjeldne	Diabetes mellitus, sterk tørste
<b>Psykiatriske lidelser</b>	
Svært vanlige	Unormale drømmer, søvnløshet
Mindre vanlige	Selv mordstanker, aggresjon, panikkreaksjon, unormalt tankemønster, rastløshet, humørsvingninger, depresjon*, angst*, hallusinasjoner*, forhøyet libido, nedsatt libido
Sjeldne	Psykososer, somnambulisme, unormal atferd, dysfori, bradyfreni
<b>Nevrologiske sykdommer</b>	
Svært vanlige	Hodepine
Vanlige	Søvnighet, svimmelhet, nedsatt smakssans
Mindre vanlige	Krampeanfallet, tremor, letargi, hypoestesi, Cerebrovaskulær hendelse, hypertoni, dysartri, unormal koordinasjon, nedsatt smaksopplevelse, døgnrytmeforstyrrelse
Sjeldne	
<b>Øyesykdommer</b>	
Mindre vanlige	Konjunktivitt, øyesmerter
Sjeldne	Skotom, skleral misfarging, mydriasis, fotofobi, myopi, forhøyet tåreproduksjon
<b>Sykdommer i øre og labyrint</b>	
Mindre vanlige	Tinnitus
<b>Hjertesykdommer</b>	
Mindre vanlige	Myokardinfarkt, angina pectoris, takykardi, palpitasjoner, forhøyet hjerterytme
Sjeldne	Atrieflimmer, ST-segmentdepresjon ved EKG, redusert T-bølgeamplitude ved EKG
<b>Karsykdommer</b>	
Mindre vanlige	Forhøyet blodtrykk, hetetokter

<b>System-organklasse</b>	<b>Bivirkninger</b>
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>	
Vanlige	Dyspné, hoste
Mindre vanlige	Inflammasjon i øvre luftveier, kongestion i luftveiene, dysfoni, allergisk rhinitt, irritasjon i halsen, tette bihuler, øvre luftveis hostesyndrom, snue
Sjeldne	Strupesmerter, snorking
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	
Svært vanlige	Kvalme
Vanlige	Gastroøsofageal reflukssykdom, oppkast, forstoppelse, diaré, abdominal distensjon, abdominalsmerter, tannpine, dyspepsi, flatulens, munntørighet
Mindre vanlige	Blodig avføring, gastritt, endret tarmfunksjon, luftoppstøt, aftøs stomatitt, tannkjøttmerter
Sjeldne	Blodig oppkast, unormal avføring, belegg på tungen
<b>Hud og underhudssykdommer</b>	
Vanlige	Utslett, kløe
Mindre vanlige	Erytem, akne, hyperhidrose, nattesvette
Sjeldne	Alvorlige hudreaksjoner, inkludert Stevens-Johnsons syndrom og erythema multiforme, angioødem
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>	
Vanlige	Atralgi, myalgi, ryggmerter
Mindre vanlige	Muskelkramper, muskel-skjelett-brystsmerter
Sjeldne	Leddstivhet, kostokondritt
<b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>	
Mindre vanlige	Pollakisuri, nokturi
Sjeldne	Glykosuri, polyuri
<b>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</b>	
Mindre vanlige	Menoragi
Sjeldne	Vaginal utflod, seksuell dysfunksjon
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet</b>	
Vanlige	Brystmerter, tretthet
Mindre vanlige	Ubehag i brystet, influensalignende sykdom, feber, asteni, generell sykdomsfølelse
Sjeldne	Kuldefølelse, cyste
<b>Undersøkelser</b>	
Vanlige	Unormal leverfunksjonstest
Sjeldne	Unormal sædanalyse, forhøyet C-reaktivt protein, nedsatt blodkalsium
*Frekvensene er estimert ut i fra en kohort observasjonsstudie utført etter markedsføring.	

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

#### **4.9 Overdosering**

Det er ingen rapporterte tilfeller av overdosering i kliniske studier før markedsføring.

Ved en eventuell overdosering, bør vanlige støttende tiltak iverksettes etter behov.

Vareniklin er påvist å kunne fjernes ved dialyse hos pasienter med nyresykdom i siste stadium (se pkt. 5.2). Imidlertid er det ingen erfaring med dialyse etter overdose.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre midler med virkning på nervesystemet; Midler ved avhengighetslidelser; Midler ved nikotinhengighet, ATC-kode: N07BA03

#### Virkningsmekanisme

Vareniklin bindes med høy affinitet og selektivitet ved neuronale nikotin- $\alpha 4\beta 2$ -acetylkolinreseptorer, der det virker som partiell agonist – en forbindelse som har både agonistisk aktivitet, med lavere reell effekt enn nikotin, og antagonistisk aktivitet i nærvær av nikotin.

Elektrofysiologiske *in vitro*-studier og nevrokjemiske *in vivo*-studier har vist at vareniklin binder seg til neuronal  $\alpha 4\beta 2$  nikotin-acetylcholin-reseptor og stimulerer reseptormediert aktivitet, men betraktelig mindre enn nikotin. Nikotin konkurrerer om det samme  $\alpha 4\beta 2$  nAChR-bindingsstedet. Vareniklin har imidlertid høyere affinitet til disse reseptorene enn nikotin, og kan derfor effektivt blokkere nikotinets evne til fullt ut å aktivere  $\alpha 4\beta 2$ -reseptorer og det mesolimbiske dopaminsystemet, som er den neuronale mekanismen som ligger bak den premiering og forsterkning som oppleves når man røyker. Vareniklin er svært selektiv og binder seg mer potent til  $\alpha 4\beta 2$ -reseptorsubtypen ( $K_i=0,15$  nM) enn til andre vanlige nikotinreseptorer ( $\alpha 3\beta 4$   $K_i=84$  nM,  $\alpha 7$   $K_i=620$  nM,  $\alpha 1\beta\gamma\delta$   $K_i=3400$  nM), eller til ikke-nikotinreseptorer og transportører ( $K_i > 1\mu\text{M}$ , bortsett fra 5-HT<sub>3</sub> reseptorer:  $K_i=350$  nM).

#### Farmakodynamiske effekter

Effekten til CHAMPIX ved røykeavvenning er et resultat av vareniklins partielle agonistaktivitet mot nikotinreseptor  $\alpha 4\beta 2$ , der dets bindinger produserer en virkning som er tilstrekkelig til å lindre røyketrang og avvenningsproblemer (agonistaktivitet), samtidig som den fører til en reduksjon av premierings- og forsterkningseffektene ved røyking ved å hindre nikotin i å binde seg til  $\alpha 4\beta 2$ -reseptorer (antagonistaktivitet).

#### Klinisk effekt og sikkerhet

Det er større mulighet for at behandling for røykeavvenning blir vellykket hos pasienter som er motivert til å slutte å røyke og som i tillegg får råd og støtte underveis.

Effekten av CHAMPIX ved røykeavvenning ble vist i 3 kliniske studier med vanerøykere ( $\geq 10$  sigaretter per dag). To tusen seks hundre og nitten (2619) pasienter fikk CHAMPIX 1 mg to ganger daglig (titrert i løpet av første uke), 669 pasienter fikk bupropion 150 mg to ganger daglig (også titrert) og 684 pasienter fikk placebo.

#### *Komparative kliniske studier*

To identiske prospektivt dobbeltblinde kliniske studier sammenlignet effekten av CHAMPIX (1 mg to ganger daglig), langsomtabsorberende bupropion (150 mg to ganger daglig) og placebo ved røykeavvenning. I disse studiene, som varte i 52 uker, fikk pasientene behandling i 12 uker, fulgt av en 40 ukers periode uten behandling.

Det primære endepunktet i de to studiene var 4 ukers kontinuerlig røykeslutt (4W-CQR), verifisert ved karbonmonoksid-(CO-)målinger, fra uke 9 til slutten av uke 12. Det primære endepunktet viste at CHAMPIX var statistisk signifikant bedre enn bupropion og placebo.

Etter 40 uker uten behandling var et viktig sekundært endepunkt for begge studiene varig avholdenhet ("Continuous Abstinence Rate" - CA) i uke 52. CA ble definert som andel av alle behandlede pasienter som ikke røykte (ikke engang et eneste drag av en sigarett) fra uke 9 til og med uke 52, og ikke hadde CO > 10 ppm ved måling av utåndet luft.

4W-CQR-raten (f.o.m. uke 9 t.o.m uke 12) og CA-raten (f.o.m. uke 9 t.o.m. uke 52) fra studie 1 og 2 er inkludert i følgende tabell:

	Studie 1 (n=1022)		Studie 2 (n=1023)	
	4W CQR	CA uke 9-52	4W CQR	CA uke 9-52
CHAMPIX	44,4 %	22,1 %	44,0 %	23,0 %
Bupropion	29,5 %	16,4 %	30,0 %	15,0 %
Placebo	17,7 %	8,4 %	17,7 %	10,3 %
Odds ratio CHAMPIX vs placebo	3,91 p<0,0001	3,13 p<0,0001	3,85 p<0,0001	2,66 p<0,0001
Odds ratio CHAMPIX vs bupropion	1,96 p<0,0001	1,45 p=0,0640	1,89 p<0,0001	1,72 p=0,0062

#### *Røyketrang, abstinens og forsterkningseffekter ved røyking etter pasientenes egenrapportering*

Under den aktive behandlingen i både studie 1 og 2 var røyketrang og abstinens tydelig redusert hos pasienter randomisert til CHAMPIX sammenlignet med placebo. CHAMPIX reduserte også tydelig forsterkningseffekten ved røyking, som kan forlenge røykeatferden hos pasienter som røyker under behandlingen, sammenlignet med placebo. Effekten av vareniklin på røyketrang, abstinens og forsterkningseffektene ved røyking ble ikke målt under den behandlingsfrie oppfølgingsfasen.

#### *Undersøkelse av avholdenhetsvarighet*

I en tredje studie vurderte man gevinsten ved ytterligere 12 ukers behandling med CHAMPIX på avholdenhetsvarigheten. Pasienter i denne undersøkelsen (n=1927) var informert om at de fikk CHAMPIX 1 mg to ganger daglig i 12 uker. Pasienter som sluttet å røyke innen utgangen av uke 12 ble randomisert til å motta enten CHAMPIX (1 mg to ganger daglig) eller placebo i ytterligere 12 uker. Den totale varigheten av undersøkelsen var 52 uker.

Det primære endepunktet i studien var forholdstallet for en CO-bekreftet varig avholdenhet fra uke 13 til slutten av uke 24 i den dobbeltblinde behandlingsfasen. Et viktig sekundært endepunkt var forholdstallet for varig avholdenhet (CA) fra uke 13 til slutten av uke 52.

Denne studien viste en gevinst ved ytterligere 12 ukers behandling med CHAMPIX 1 mg to ganger daglig for varigheten av røykeavvenning sammenlignet med placebo. Resultater for varig avholdenhet var overlegne i forhold til placebo og ble opprettholdt gjennom 52 uker. De sentrale resultatene er oppsummert i tabellen nedenfor:

#### **Varig avholdenhet hos personer behandlet med CHAMPIX vs. placebo**

	CHAMPIX n=602	Placebo N=604	Forskjell (95 % KI)	Odds Ratio (95 % KI)
CA* uke 13-24	70,6 %	49,8 %	20,8 % (15,4 %, 26,2 %)	2,47 (1,95, 3,15)
CA* uke 13-52	44,0 %	37,1 %	6,9 % (1,4 %, 12,5 %)	1,35 (1,07, 1,70)

\*CA: varig avholdenhet

Det er så langt for lite klinisk erfaring med bruk av CHAMPIX hos svarte personer til å kunne bestemme klinisk effekt hos denne gruppen.

#### *Fleksibel dato for røykeslutt mellom uke 1 og 5*

Sikkerhet og effekt av vareniklin ble evaluert hos røykere som hadde fleksibel dato for røykeslutt i behandlingsperioden mellom uke 1 og uke 5. I denne 24-ukers studien, fikk pasientene behandling i 12 uker etterfulgt av en 12 ukers oppfølgingsperiode uten behandling. 4 ukers- CQR (uke 9-12) for vareniklin og placebo var henholdsvis 53,9 % og 19,4 % (forskjell=34,5 %, 95 % CI: 27,0 % - 42,0 %), og CA fra uke 9-24 var 35,2 % (vareniklin) mot 12,7 % (placebo) (forskjell=22,5 %, 95 % CI: 15,8 % - 29,1 %). Pasienter som ikke ønsker eller klarer å fastsette en dato for røykeslutt innen 1-2

uker, kan gis mulighet til å starte med behandling for deretter å velge en ønsket dato for røykeslutt innen 5 uker.

#### *Studie med personer som tidligere har vært behandlet med CHAMPIX*

CHAMPIX ble evaluert i en dobbeltblind, placebokontrollert studie med 494 pasienter som tidligere hadde forsøkt å slutte å røyke med CHAMPIX, og som enten ikke hadde lyktes med å slutte eller som fikk tilbakefall etter avsluttet behandlingen. Pasienter som opplevde en bivirkning av betydning under den tidligere behandlingen, ble ekskludert. Pasientene ble randomisert 1:1 til CHAMPIX 1 mg 2 ganger daglig (N=249) eller placebo (N=245) i 12 uker og ble deretter fulgt i opptil 40 uker etter avsluttet behandling. Pasientene som ble inkludert i denne studien hadde tatt CHAMPIX i forbindelse med et tidligere forsøk på å slutte å røyke (total behandlingsvarighet på minst to uker), minst tre måneder før deltakelse i studien og hadde røykt i minst fire uker.

Pasienter som ble behandlet med CHAMPIX, hadde en overlegent høyere frekvens av CO-bekreftet avholdenhet f.o.m. uke 9 t.o.m. uke 12 og f.o.m. uke 9 t.o.m. uke 52 sammenlignet med personer behandlet med placebo. De sentrale resultatene er oppsummert i tabellen nedenfor:

#### **Varig avholdenhet hos personer behandlet med CHAMPIX vs. placebo**

	CHAMPIX n=249	Placebo n=245	Odds ratio (95 % KI), p-verdi
CA* uke 9–12	45,0 %	11,8 %	7,08 (4,34, 11,55), p<0,0001
CA* uke 9–52	20,1 %	3,3 %	9,00 (3,97, 20,41), p<0,0001

\*CA: varig avholdenhet

#### *Gradvis tilnærming til røykeslutt*

CHAMPIX ble evaluert i en 52-ukers dobbeltblind placebokontrollert studie med 1510 personer som ikke klarte eller ønsket å slutte å røyke innen fire uker, men som ønsket å redusere røykingen gradvis over en 12-ukers periode før røykeslutt. Personene ble randomisert til enten CHAMPIX 1 mg to ganger daglig (n=760) eller placebo (n=750) i 24 uker og ble fulgt opp etter behandling til slutten av uke 52. Personene ble instruert om å redusere antallet røykte sigaretter med minst 50 prosent innen utgangen av de fire første ukene med behandling, etterfulgt av en ytterligere 50 prosent reduksjon fra uke fire til uke åtte av behandlingen, med et mål om å nå fullstendig avholdenhet innen 12 uker. Etter den innledende nedtrappingsfasen på 12 uker fortsatte personene behandlingen i ytterligere 12 uker. Personer behandlet med CHAMPIX hadde en signifikant høyere varig avholdenhet ("Continuous Abstinence Rate" – CA) sammenlignet med placebo; de sentrale resultatene er oppsummert i tabellen nedenfor:

#### **Varig avholdenhet hos personer behandlet med Champix vs. placebo**

	CHAMPIX n=760	Placebo n=750	Odds ratio (95 % KI), p-verdi
CA* uke 15–24	32,1 %	6,9 %	8,74 (6,09, 12,53), p<0,0001
CA* uke 21–52	27,0 %	9,9 %	4,02 (2,94, 5,50), p<0,0001

\*CA: varig avholdenhet

Sikkerhetsprofilen til CHAMPIX i denne studien samsvarte med resultater fra studier utført for markedsføring.

#### *Personer med hjerte-kar-sykdom*

CHAMPIX ble evaluert i en randomisert, dobbeltblind, placebo kontrollert studie med personer med stabil kardiovaskulær sykdom (annet enn, eller i tillegg til, hypertensjon) som hadde blitt diagnostisert for mer enn 2 måneder siden. Personene ble randomisert til CHAMPIX 1 mg to ganger daglig (n=353) eller placebo (n=350) i 12 uker og ble deretter fulgt i 40 uker etter avsluttet behandling. 4 ukers CQR

for vareniklin og placebo var hhv. 47,3 % og 14,3 % og CA fra uke 9 til uke 52 var 19,8 % for vareniklin vs. 7,4 % for placebo.

Dødsfall og alvorlige kardiovaskulære hendelser ble definert av et blindet utvalg. Følgende definerte hendelser forekom med en frekvens  $\geq 1$  % i hver behandlingsgruppe under behandling (eller i 30-dagers perioden etter avsluttet behandling): ikke-fatalt myokardinfarkt (hhv. 1,1 % for CHAMPIX vs. 0,3 % for placebo) og hospitalisering for angina pectoris (0,6 % vs. 1,1 %). Under oppfølging etter avsluttet behandling i inntil 52 uker, inkluderte de definerte hendelsene behov for koronar revaskularisering (2,0 % vs. 0,6 %), hospitalisering for angina pectoris (1,7 % vs. 1,1 %), og ny diagnose av perifer vaskulær sykdom (PVD) eller innleggelse for en prosedyre for PVD (1,4 % vs. 0,6 %). Noen av pasientene som trengte koronar revaskularisering gjennomgikk prosedyren som en del av behandlingen av ikke-fatalt myokardinfarkt og hospitalisering for angina. Kardiovaskulær død forekom hos 0,3 % av pasientene som fikk CHAMPIX og 0,6 % av pasientene som fikk placebo i løpet av studien på 52 uker.

En metaanalyse av 15 kliniske studier med  $\geq 12$  ukers behandlingsvarighet, som inkluderte 7002 pasienter (4190 CHAMPIX, 2812 placebo), ble utført for å systematisk vurdere den kardiovaskulære sikkerheten til CHAMPIX. Studien hos pasienter med stabil kardiovaskulær sykdom beskrevet over, var inkludert i metaanalysen.

Hoveddelen av den kardiovaskulære sikkerhetsanalysen inkluderte forekomst av og tidspunkt for et sammensatt endepunkt av alvorlige kardiovaskulære hendelser, MACE (Major Adverse Cardiovascular Events), definert som kardiovaskulær død, ikke-fatalt myokardinfarkt og ikke-fatalt slag. Disse hendelsene inkludert i endepunktet ble vurdert av et blindet, uavhengig utvalg. Det var samlet sett et lite antall MACE-hendelser oppstått under behandling i studiene som var inkludert i metaanalysen (CHAMPIX 7 [0,17%]; placebo 2 [0,07 %]). I tillegg forekom et lite antall MACE-hendelser i inntil 30 dager etter behandling (Champix 13 [0,31 %]; placebo 6 [0,21 %]).

Metaanalysen viste at eksponering for CHAMPIX resulterte i en hazard ratio for MACE på 2,83 (95 % konfidensintervall fra 0,76 til 10,55,  $p=0,12$ ) for pasienter under behandling og 1,95 (95 % konfidensintervall fra 0,79 til 4,82,  $p=0,15$ ) for pasienter i inntil 30 dager etter behandling. Dette tilsvarer en estimert økning på henholdsvis 6,5 MACE-hendelser og 6,3 MACE-hendelser per 1000 pasientår med eksponering. Hazard ratio for MACE var høyere hos pasienter med kardiovaskulære risikofaktorer i tillegg til røyking sammenliknet med den hos pasienter uten kardiovaskulære risikofaktorer bortsett fra røyking. Det var liknende resultater for dødsfall uansett årsak (CHAMPIX 6 [0,14 %]; placebo 7 [0,25 %]) og kardiovaskulær død (CHAMPIX 2 [0,05 %]; placebo 2 [0,07 %]) i CHAMPIX armen sammenliknet med placebo armen i metaanalysen.

#### *Kardiovaskulær sikkerhetsstudie med personer med og uten tidligere psykiatrisk sykdom*

Kardiovaskulær (CV) sikkerhet for CHAMPIX ble evaluert i studien med personer med og uten tidligere psykiatrisk sykdom (moderstudie; se pkt. 5.1 – *Nevropsykiatrisk sikkerhet*) og i studieforlengelse uten behandling, den kardiovaskulære sikkerhetsstudien, der 4595 av 6293 personer som fullførte moderstudien (N=8058) ble inkludert og fulgt opp til og med uke 52. Blant alle personene som ble behandlet i moderstudien, hadde 1749 (21,7 %) middels CV-risiko og 644 (8,0 %) høy CV-risiko, basert på Framingham-score.

Det primære CV-endepunktet var tidspunkt for alvorlige kardiovaskulære hendelser (MACE), definert som kardiovaskulær død, ikke-dødelig myokardinfarkt eller ikke-dødelig slag under behandling. Dødsfall og kardiovaskulære hendelser ble erklært av en blindet, uavhengig komité.

Følgende tabell viser forekomst av MACE og hazard ratio versus placebo for alle behandlingsgrupper under behandling, og samlet for behandling pluss 30 dager samt til og med studieavslutning.



	<b>CHAMPIX N=2016</b>	<b>Bupropion N=2006</b>	<b>NRT N=2022</b>	<b>Placebo N=2014</b>
<b><i>Under behandling</i></b>				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
<i>Hazard ratio (95 % KI) versus placebo</i>	0,29 (0,05, 1,68)	0,50 (0,10, 2,50)	0,29 (0,05, 1,70)	
<b><i>Under behandling pluss 30 dager</i></b>				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
<i>Hazard ratio (95 % KI) versus placebo</i>	0,29 (0,05, 1,70)	0,51 (0,10, 2,51)	0,50 (0,10, 2,48)	
<b><i>Til og med studieavslutning</i></b>				
MACE, n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
<i>Hazard ratio (95 % KI) versus placebo</i>	0,39 (0,12, 1,27)	1,09 (0,42, 2,83)	0,75 (0,26, 2,13)	

Bruk av CHAMPIX, bupropion og NRT var ikke assosiert med en økt risiko for kardiovaskulære bivirkninger hos røykere som ble behandlet i opptil 12 uker med oppfølging i opptil 1 år, sammenlignet med placebo. På grunn av relativt få hendelser i studien kan en sammenheng imidlertid ikke utelukkes fullstendig.

#### *Personer med mild-moderat kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS)*

Effekt og sikkerhet av CHAMPIX (1 mg to ganger daglig) ved røykeslutt hos personer med mild til moderat KOLS ble vist i en randomisert dobbeltblindet placebokontrollert klinisk studie. I studien, som varte i 52 uker, fikk pasientene behandling i 12 uker, etterfulgt av en 40 ukers oppfølgingsfase uten behandling. Det primære endepunktet i studien var CO-bekreftet, 4 ukers "Continuous Quit Rate" (4 uker CQR) fra uke 9 t.o.m uke 12 og et viktig sekundært endepunkt var "Continuous Abstinence" (CA) fra uke 9 t.o.m uke 52. Sikkerhetsprofilen til vareniklin var sammenlignbar med det som er rapportert fra andre studier på den generelle populasjonen, inkludert lungesikkerhet.

Resultatet av 4 uker CQR (uke 9 t.o.m 12) og CA-raten (uke 9 t.o.m uke 52) er vist i følgende tabell:

	<b>4 W CQR</b>	<b>CA Uke 9-52</b>
CHAMPIX, (n = 248)	42,3%	18,5%
Placebo, (n = 251)	8,8%	5,6%
Odds ratio (CHAMPIX vs placebo)	8,40 p<0,0001	4,04 p<0,0001

#### *Studie med personer med alvorlig depresjon i anamnesen*

Effekten av vareniklin ble bekreftet i en randomisert placebokontrollert studie med 525 personer som hadde hatt alvorlig depresjon i løpet av de siste to årene eller som var under stabil behandling.

Røykesluttraten i denne populasjonen var tilsvarende det som er rapportert i den generelle populasjonen. Vedvarende avholdenhetsrate i uke 9-12 var 35,9 % i vareniklingruppen vs. 15,6 % placebogruppen (OR 3,35 (95 % CI 2,16-5,21)) og i uke 9-52 henholdsvis 20,3 % vs. 10,4 % (OR 2,36 (95 % CI 1,40-3,98)). De vanligste bivirkningene ( $\geq 10$  %) hos personene som fikk vareniklin, var kvalme (27,0 % vs. 10,4 % ved placebo), hodepine (16,8 % vs. 11,2 %), unormale drømmer (11,3 % vs. 8,2 %), søvnløshet (10,9 % vs. 4,8 %) og irritabilitet (10,9 % vs. 8,2 %). Psykiatriske parametre viste ingen forskjeller mellom vareniklin- og placebogruppene, og det ble ikke vist noen generell forverring av depresjon eller andre psykiatriske symptomer i løpet av studien i noen av behandlingsgruppene.

### *Studie med personer med schizofreni eller schizoaffektiv lidelse*

Sikkerhet og tolerabilitet for vareniklin ble vurdert i en dobbeltblind studie med 128 røykere med stabil schizofreni eller schizoaffektiv lidelse som brukte antipsykotika. De ble randomisert 2:1 til vareniklin (1 mg to ganger daglig) eller placebo i 12 uker med en oppfølging på 12 uker etter avsluttet behandling.

De vanligste bivirkningene hos personene som fikk vareniklin var kvalme (23,8 % vs. 14,0 % ved placebo), hodepine (10,7 % vs. 18,6 % ved placebo) og oppkast (10,7 % vs. 9,3 % ved placebo). Blant rapporterte nevropsykiatriske bivirkninger var søvnløshet den eneste hendelsen som ble rapportert i begge behandlingsgrupper hos  $\geq 5$  % av personene med en høyere forekomst i vareniklingruppen enn i placebogruppen (9,5 % vs. 4,7 %).

Det var samlet ingen forverring av schizofrenien i noen av behandlingsgruppene målt etter psykiske parametre, og det var ingen samlet endring i ekstrapyramidale symptomer. I vareniklingruppen sammenlignet med placebo var det en høyere andel av pasientene som rapporterte selvmordstanker eller atferd før inklusjon i studien enn etter den aktive behandlingsperioden (på dag 33 til 85 etter siste dose med behandling). Under perioden med aktiv behandling var forekomsten av selvmordsrelaterte hendelser tilsvarende for personer behandlet med vareniklin og placebo (henholdsvis 11 vs. 9,3 %). Prosentandelen av personer med selvmordsrelaterte hendelser i den aktive behandlingsperioden sammenliknet med perioden etter avsluttet behandling var uforandret i vareniklin gruppen; i placebo gruppen, var denne prosentandelen lavere i perioden etter avsluttet behandling. Selv om det ikke var noen fullførte selvmord, var det et selvmordsforsøk hos en person som ble behandlet med vareniklin hvis sykehistorie inkluderte flere liknende forsøk. De begrensede data som er tilgjengelig fra denne enkle røykesluttstudien er ikke tilstrekkelig til å trekke definitive konklusjoner om sikkerheten hos pasienter med schizofreni eller schizoaffektiv lidelse.

### *Nevropsykiatrisk sikkerhetsstudie med personer med og uten tidligere psykiatrisk sykdom*

Vareniklin ble evaluert i en randomisert, dobbeltblind, aktiv og placebokontrollert studie som inkluderte personer med tidligere psykiatrisk sykdom (psykiatrisk kohort, N=4074) og personer uten tidligere psykiatrisk sykdom (ikke-psykiatrisk kohort, N=3984). Personer i alderen 18-75 år som røyker 10 eller flere sigaretter per dag ble randomisert 1:1:1:1 til vareniklin 1 mg to ganger daglig, bupropion SR 150 mg to ganger daglig, nikotinplaster (NRT) 21 mg/dag med gradvis reduksjon eller placebo i en behandlingsperiode på 12 uker. De ble deretter fulgt i ytterligere 12 uker etter behandling.

Det primære sikkerhetsendepunktet var sammensatt av følgende nevropsykiatriske (NPS) bivirkninger: alvorlige hendelser med angst, depresjon, føle seg unormal, eller fiendtlighet, og/eller moderate eller alvorlige hendelser med uro, aggresjon, vrangforestillinger, hallusinasjoner, drapstanker, mani, panikk, paranoia, psykose, selvmordstanker, selvmordsatferd eller fullført selvmord.

Følgende tabell viser rater for sammensatt primært endepunkt for NPS-bivirkning etter behandlingsgruppe og risikoforskjeller (RDer) (95 % CI) vs. placebo i den **ikke-psykiatriske kohorten**.

I tillegg viser tabellen endepunktet for sammensatt NPS-bivirkning av alvorlig grad:

	<b>Ikke-psykiatrisk kohort N=3984</b>			
	<b>Vareniklin</b>	<b>Bupropion</b>	<b>NRT</b>	<b>Placebo</b>
<b>Antall behandlede pasienter</b>	990	989	1006	999
<b>Sammensatt NPS-bivirkning primært endepunkt, n (%)</b>	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
<b>RD (95 % CI) vs. placebo</b>	-1,28 (-2,40, -0,15)	-0,08 (-1,37, 1,21)	-0,21 (-1,54, 1,12)	
<b>Sammensatt NPS-bivirkning endepunkt av alvorlig grad n (%)</b>	1 (0,1)	4 (0,4)	3 (0,3)	5 (0,5)

NRT=nikotinplaster

Ratene av hendelser i det sammensatte endepunktet var lav for alle behandlingsgruppene, og var tilsvarende eller lavere for hver av de aktive behandlingene sammenlignet med placebo. Bruken av vareniklin, bupropion og NRT i den ikke-psykiatriske kohorten ble ikke assosiert med signifikant økt risiko for NPS-bivirkninger i det sammensatte primære endepunktet ved sammenligning med placebo (95 % CIs var lavere enn eller inkluderte null).

Prosentandelen av pasienter med selvmordstanker og/eller selvmordsatferd, basert på Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS), var tilsvarende mellom vareniklin- og placebo-gruppene under behandling og uten behandlingsoppfølging, som vist i følgende tabell:

	<b>Ikke-psykiatrisk kohort N=3984</b>			
	<b>Vareniklin N = 990 n (%)</b>	<b>Bupropion N = 989 n (%)</b>	<b>NRT N=1006 n (%)</b>	<b>Placebo N=999 n (%)</b>
<b>Under behandling</b>				
Antall vurdert	988	983	996	995
Selvmordsatferd og/eller selvmordstanker	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Selvmordsatferd	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Selvmordstanker	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
<b>Under oppfølging</b>				
Antall vurdert	807	816	800	805
Selvmordsatferd og/eller selvmordstanker	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Selvmordsatferd	0	1 (0,1)	0	0
Selvmordstanker	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

NRT=nikotinplaster

Det var ett fullført selvmord, som oppstod under behandling hos en pasient behandlet med placebo i den ikke-psykiatriske kohorten.

Følgende tabell viser rater for sammensatt primært endepunkt for NPS-bivirkninger etter behandlingsgruppe og RDer (95 % CI) vs. placebo i den **psykiatriske kohorten**. Enkeltkomponentene for endepunktet er også kjent.

I tillegg viser tabellen sammensatt endepunkt for NPS-bivirkninger av alvorlig grad:

	Psykiatrisk kohort N=4074			
	Vareniklin	Bupropion	NRT	Placebo
<b>Antall behandlede pasienter</b>	1026	1017	1016	1015
<b>Sammensatt primært endepunkt for NPS-bivirkninger, n (%)</b>	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
<b>RD (95 % CI) vs. placebo</b>	1,59 (-0,42, 3,59)	1,78 (-0,24, 3,81)	0,37 (-1,53, 2,26)	
<b>Primære endepunktkomponenter for NPS-bivirkninger, n (%)</b>				
Angst <sup>a</sup>	5 (0,5)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Depresjon <sup>a</sup>	6 (0,6)	4 (0,4)	7 (0,7)	6 (0,6)
Føle seg unormal <sup>a</sup>	0	1 (0,1)	0	0
Fiendtlighet <sup>a</sup>	0	0	0	0
Agitasjon <sup>b</sup>	25 (2,4)	29 (2,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
Aggresjon <sup>b</sup>	14 (1,4)	9 (0,9)	7 (0,7)	8 (0,8)
Vrangforestillinger <sup>b</sup>	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Hallusinasjoner <sup>b</sup>	5 (0,5)	4 (0,4)	2 (0,2)	2 (0,2)
Drapstanker <sup>b</sup>	0	0	0	0
Mani <sup>b</sup>	7 (0,7)	9 (0,9)	3 (0,3)	6 (0,6)
Panikk <sup>b</sup>	7 (0,7)	16 (1,6)	13 (1,3)	7 (0,7)
Paranoia <sup>b</sup>	1 (0,1)	0	0	2 (0,2)
Psykose <sup>b</sup>	4 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,3)	1 (0,1)
Selvmordsatferd <sup>b</sup>	1 (0,1)	1 (0,1)	0	1 (0,1)
Selvmordstanker <sup>b</sup>	5 (0,5)	2 (0,2)	3 (0,3)	2 (0,2)
Fullført selvmord <sup>b</sup>	0	0	0	0
<b>Sammensatt endepunkt for NPS-bivirkninger av alvorlig grad n (%)</b>	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

<sup>a</sup>Grad = bivirkning av alvorlig grad; <sup>b</sup>Grad = bivirkning av moderat og alvorlig grad; NRT=Nikotinplaster

Det ble rapportert flere hendelser hos pasienter i den psykiatriske kohorten i hver behandlingsgruppe sammenlignet med den ikke-psykiatriske kohorten, og forekomsten av hendelser i det sammensatte endepunktet var høyere for hver av de aktive behandlingene sammenlignet med placebo. Bruken av vareniklin, bupropion og NRT i den psykiatriske kohorten ble imidlertid ikke assosiert med signifikant økt risiko for NPS-bivirkninger i det sammensatte primære endepunktet sammenlignet med placebo (95 % CIer inkluderte null).

I den psykiatriske kohorten var prosentandelen av pasienter med selvmordstanker og/eller selvmordsatferd, basert på Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS), lik mellom vareniklin- og placebo grupper under behandling og uten behandlingsoppfølging, som vist i følgende tabell:

	Psykiatrisk kohort N=4074			
	Vareniklin N=1026 n (%)	Bupropion N=1017 n (%)	NRT N=1016 n (%)	Placebo N=1015 n (%)
<b>Under behandling</b>				
Antall vurdert	1017	1012	1006	1006
Selvmondsatferd og/eller selvmordstanker	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Selvmondsatferd	0	1 (0,1)	0	2 (0,2)
Selvmordstanker	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
<b>Under oppfølging</b>				
Antall vurdert	833	836	824	791
Selvmondsatferd og/eller selvmordstanker	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)
Selvmondsatferd	1 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Selvmordstanker	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)

NRT=nikotinplaster

Det ble ikke rapportert noen fullførte selvmord i den psykiatriske kohorten.

De vanligste rapporterte bivirkningene hos personer behandlet med vareniklin i denne studien tilsvarte de som ble observert i studier før markedsføring.

Personer behandlet med vareniklin viste statistisk overlegenhet av CO-bekreftet avholdenhet i begge kohortene, i løpet av uke 9 til og med 12 og uke 9 til og med 24 sammenlignet med personer behandlet med bupropion, nikotinplaster og placebo (se tabellen under).

De viktigste effektresultatene er oppsummert i følgende tabell:

	Ikke-psykiatrisk kohort	Psykiatrisk kohort
<b>CA 9-12 n/N (%)</b>		
Vareniklin	382/1005 (38,0 %)	301/1032 (29,2 %)
Bupropion	261/1001 (26,1 %)	199/1033 (19,3 %)
NRT	267/1013 (26,4 %)	209/1025 (20,4 %)
Placebo	138/1009 (13,7 %)	117/1026 (11,4 %)
<b>Behandlingssammenligninger: Odds ratio (95 % CI), p-verdi</b>		
Vareniklin vs. placebo	4,00 (3,20, 5,00), P < 0,0001	3,24 (2,56, 4,11), P < 0,0001
Bupropion vs. placebo	2,26 (1,80, 2,85), P < 0,0001	1,87 (1,46, 2,39), P < 0,0001
NRT vs. placebo	2,30 (1,83, 2,90), P < 0,0001	2,00 (1,56, 2,55), P < 0,0001
Vareniklin vs. bupropion	1,77 (1,46, 2,14), P < 0,0001	1,74 (1,41, 2,14), P < 0,0001
Vareniklin vs. NRT	1,74 (1,43, 2,10), P < 0,0001	1,62 (1,32, 1,99), P < 0,0001
<b>CA 9-24 n/N (%)</b>		
Vareniklin	256/1005 (25,5 %)	189/1032 (18,3 %)
Bupropion	188/1001 (18,8 %)	142/1033 (13,7 %)
NRT	187/1013 (18,5 %)	133/1025 (13,0 %)
Placebo	106/1009 (10,5 %)	85/1026 (8,3 %)

	<b>Ikke-psykiatrisk kohort</b>	<b>Psykiatrisk kohort</b>
<b>Behandlingssammenligninger: Odds ratio (95 % CI), p-verdi</b>		
Vareniklin vs. placebo	2,99 (2,33, 3,83), P < 0,0001	2,50 (1,90, 3,29), P < 0,0001
Bupropion vs. placebo	2,00 (1,54, 2,59), P < 0,0001	1,77 (1,33, 2,36), P < 0,0001
NRT vs. placebo	1,96 (1,51, 2,54), P < 0,0001	1,65 (1,24, 2,20), P = 0,0007
Vareniklin vs. bupropion	1,49 (1,20, 1,85), P = 0,0003	1,41 (1,11, 1,79), P = 0,0047
Vareniklin vs. NRT	1,52 (1,23, 1,89), P = 0,0001	1,51 (1,19, 1,93), P = 0,0008

CA = kontinuerlig avholdenhetsfrekvens; CI = konfidensintervall; NRT=nikotinplaster

#### *Nevropsykiatrisk sikkerhet, metaanalyser og observasjonsstudier*

Analysen av data fra kliniske studier viste ingen tegn på økt risiko for alvorlige nevropsykiatriske hendelser med vareniklin sammenlignet med placebo. Uavhengige observasjonsstudier har dessuten ikke underbygd en økt risiko for alvorlige nevropsykiatriske hendelser hos pasienter som ble behandlet med vareniklin, sammenlignet med pasienter som fikk forskrevet røykesluttbehandling med nikotin (NRT) eller bupropion.

#### *Seponering*

Graden av seponering som skyldtes bivirkninger var 11,4 % for vareniklin sammenlignet med 9,7 % for placebo. I denne gruppen var graden av seponering for de vanligste bivirkninger av vareniklin som følger: Kvalme (2,7 % mot 0,6 % for placebo), hodepine (0,6 % mot 1,0 % for placebo), søvnløshet (1,3 % mot 1,2 % for placebo) og unormale drømmer (0,2 % mot 0,2 % for placebo).

Analysen av kliniske studier:

En metaanalyse av 5 randomiserte, dobbeltblinde, placebo-kontrollerte studier, som omfattet 1907 pasienter (1130 vareniklin, 777 placebo), ble utført for å vurdere selvmordstanker og selvmordsatferd i henhold til Columbia vurderingsskala for selvmord (C-SSRS – Columbia-Suicide Severity Rating Scale). Denne metaanalysen inkluderte én studie (N=127) med pasienter med tidligere schizofreni eller schizoaffektiv lidelse og en annen studie (N=525) med pasienter med tidligere depresjon. Resultatene viste ingen økning i forekomsten av selvmordstanker og/eller selvmordsatferd hos pasientene som ble behandlet med vareniklin, sammenlignet med pasientene som ble behandlet med placebo, som vist i tabellen nedenfor. Av de 55 pasientene som rapporterte selvmordstanker eller selvmordsatferd, var 48 (24 vareniklin, 24 placebo) fra de to studiene som inkluderte pasienter med tidligere schizofreni/schizoaffektiv lidelse eller tidligere depresjon. Få pasienter rapporterte hendelser i de tre andre studiene (4 vareniklin, 3 placebo).

#### **Antall pasienter og relativ risiko for selvmordstanker og/eller selvmordsatferd rapportert på C-SSRS fra en metaanalyse av 5 kliniske studier som sammenlignet vareniklin med placebo:**

	<b>Vareniklin (N=1130)</b>	<b>Placebo (N=777)</b>
Pasienter med selvmordstanker og/eller selvmordsatferd* [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Pasientår med eksponering	325	217
Relativ risiko # (RR; 95 % CI)	0,79 (0,46, 1,36)	

\* Av disse rapporterte én pasient i hver behandlingsarm selvmordsatferd

\*\* Pasienter med hendelser inntil 30 dager etter behandling; prosentandelen er ikke vektet etter studie

# RR for insidensrater per 100 pasientår

En metaanalyse av 18 dobbeltblinde randomiserte placebo-kontrollerte kliniske studier ble utført for å vurdere den nevropsykiatriske sikkerheten til vareniklin. Disse studiene inkluderte de 5 studiene beskrevet over som brukte C-SSRS, og totalt 8521 pasienter (5072 vareniklin, 3449 placebo), hvorav noen hadde psykiatriske tilstander. Resultatene viste en liknende forekomst av kombinerte nevropsykiatriske bivirkninger, andre enn søvnlidelser, hos pasienter som ble behandlet med vareniklin, sammenlignet med pasienter som ble behandlet med placebo, med en relativ risiko (RR) på 1,01 (95 % CI: 0,89-1,15). Samledata fra disse 18 studiene viste en liknende insidensrate for enkeltkategorier av psykiatriske hendelser hos pasientene som ble behandlet med vareniklin,

sammenlignet med pasientene som ble behandlet med placebo. Tabellen nedenfor beskriver de bivirkningskategoriene relatert til psykiatrisk sikkerhet som ble rapportert oftest ( $\geq 1\%$ ), andre enn søvnlidelser og -forstyrrelser.

**Psykiatriske bivirkninger som forekom hos  $\geq 1\%$  av pasientene, fra samledata fra 18 kliniske studier:**

	<b>Vareniklin</b> (N=5072)	<b>Placebo</b> (N=3449)
Angstlidelser og -symptomer	253 (5,0)	206 (6,0)
Nedstemthetslidelser og -forstyrrelser	179 (3,5)	108 (3,1)
Stemmingslidelser og -forstyrrelser INA*	116 (2,3)	53 (1,5)

\* INA = ikke nærmere angitt

Tallene (prosent) tilsvareer antallet pasienter som rapporterte hendelsen

**Observasjonsstudier**

Fire observasjonsstudier, som hver omfattet 10 000 til 30 000 brukere av vareniklin i de justerte analysene, sammenlignet risikoen for alvorlige nevropsykiatriske hendelser, inkludert nevropsykiatriske sykehusinnleggelse og fatal og ikke-fatal selvsykning, hos pasienter som ble behandlet med vareniklin vs. pasienter som fikk forskrevet NRT eller bupropion. Alle studiene var retrospektive kohortstudier og omfattet pasienter med og uten psykiatrisk sykehistorie. Alle studiene brukte statistiske metoder for å kontrollere for konfunderende faktorer, inkludert foretrukket foreskriving av vareniklin til friskere pasienter, men gjenværende konfundering kan likevel forekomme.

I to av studiene fant man ingen forskjell mellom vareniklin-brukere og nikotinplasterbrukere med hensyn til risiko for nevropsykiatriske sykehusinnleggelse (hazard ratio [HR] 1,14; 95 % konfidensintervall [CI]: 0,56-2,34 i den første studien og 0,76; 95 % CI: 0,40-1,46 i den andre studien). Evnen til å oppdage forskjeller var begrenset i disse to studiene. I den tredje studien ble det ikke rapportert noen forskjell mellom vareniklin-brukere og bupropion-brukere (HR 0,85; 95 % CI: 0,55-1,30) med hensyn til risiko for psykiatriske bivirkninger diagnostisert i løpet av en konsultasjon på akuttavdeling eller en pasientinnleggelse. På grunnlag av rapporter etter markedsføring kan bupropion være assosiert med nevropsykiatriske bivirkninger.

I den fjerde studien ble det ikke funnet tegn på høyere risiko for fatal og ikke-fatal selvsykning (HR 0,88; 95 % CI: 0,52-1,49) hos pasientene som fikk forskrevet vareniklin sammenlignet med pasientene som fikk forskrevet NRT. Det ble oppdaget sjeldne tilfeller av selvmord i løpet av de tre månedene etter at pasientene begynte med legemiddelbehandling (to tilfeller blant 31 260 vareniklin-brukere og seks tilfeller blant 81 545 NRT-brukere).

**Kohortstudie for graviditet**

En populasjonsbasert kohortstudie sammenlignet spedbarn som ble eksponert for CHAMPIX *in utero* (N=335) med spedbarn født av mødre som røykte under graviditeten (N=78 412) og spedbarn født av ikke-røykende mødre (N=806 438). I denne studien hadde spedbarn som var eksponert for CHAMPIX *in utero*, sammenlignet med spedbarn født av mødre som røykte under graviditeten, lavere frekvens av medfødte misdannelser (3,6 % versus 4,3 %), dødfødsel (0,3 % versus 0,5 %), for tidlig fødsel (7,5 % versus 7,9 %), lav vekt i forhold til gestasjonsalder (12,5 % versus 17,1 %) og prematur membranruptur (3,6 % versus 5,4 %).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Absorpsjon

Maksimal plasmakonsentrasjoner av vareniklin oppstår normalt innen 3-4 timer etter oralt inntak. Etter inntak av flere orale doser til friske frivillige ble steady-state oppnådd i løpet av 4 dager. Absorpsjonen er så å si fullstendig etter oralt inntak, og den systemiske tilgjengeligheten er høy. Vareniklins orale biotilgjengelighet er upåvirket av mat eller doseringstidspunkt.

## Distribusjon

Vareniklin distribueres i vev, herunder hjernevev. Tilsynelatende distribusjonsvolum var gjennomsnittlig 415 liter (%CV= 50) ved steady-state. Plasmaproteinbindingen til vareniklin er lav ( $\leq 20\%$ ) og uavhengig av både alder og nyrefunksjon. Hos gnagere blir vareniklin overført gjennom placenta og utskilt i morsmelk.

## Biotransformasjon

Vareniklin gjennomgår minimal metabolisme: 92 % utskilles uforandret i urin og mindre enn 10 % skilles ut som metabolitter. Uvesentlige metabolitter i urinen omfatter bl.a. vareniklin-N-karbamoylglukuronid og hydroksyvareniklin. I sirkulasjon består vareniklin av 91 % legemiddelrelatert materiale. Uvesentlige sirkulerende metabolitter er vareniklin-N-karbamoylglukuronid og N-glukosylvareniklin.

*In vitro*-studier viser at vareniklin ikke hemmer cytokrom P450-enzymene (IC<sub>50</sub> > 6.400 ng/ml). P450-enzymene som ble testet med hensyn på hemming var: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, og 3A4/5. Det ble også vist i humane hepatocytter *in vitro* at vareniklin ikke induserer aktiviteten til cytokrom P450-enzymene 1A2 og 3A4. Derfor er det ikke sannsynlig at vareniklin endrer farmakokinetikken til forbindelser som primært metaboliseres av cytokrom P450-enzymene.

## Eliminasjon

Halveringstiden til vareniklin er om lag 24 timer. Eliminering av vareniklin i nyrene skjer hovedsakelig gjennom glomerulusfiltrering sammen med aktiv tubulær sekresjon via den organiske kationtransportøren OCT2 (se pkt. 4.5).

## Linearitet/Ikke-linearitet

Vareniklin viser lineær kinetikk både når det blir gitt som enkeltdose (0,1 til 3 mg) og ved gjentatte doser (1 til 3 mg/dag).

## Farmakokinetikk i spesielle pasientpopulasjoner

Det er ingen klinisk signifikant forskjell i farmakokinetikken til vareniklin som skyldes alder, rase, kjønn, røykestatus eller samtidig bruk av andre legemidler. Dette er vist i spesifikke farmakokinetiske studier og i farmakokinetiske populasjonsanalyser.

### *Nedsatt leverfunksjon*

Ettersom det ikke er noen signifikant hepatisk metabolisme, skal farmakokinetikken til vareniklin være upåvirket hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Vareniklins farmakokinetikk har vist seg uforandret hos personer med mild nedsatt nyrefunksjon (estimert kreatinin-clearance > 50 ml/min og  $\leq$  80 ml/min). Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (estimert kreatinin-clearance  $\geq$  30 ml/min og  $\leq$  50 ml/min) øker vareniklineksponeringen 1,5 ganger sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon (estimert kreatinin-clearance > 80 ml/min). Hos personer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (estimert kreatinin-clearance < 30 ml/min) øker vareniklineksponeringen 2,1 ganger. Hos personer med nyresykdom i siste stadium kan vareniklin fjernes effektivt med hemodialyse (se pkt. 4.2).

### *Eldre*

Farmakokinetikken til vareniklin hos eldre pasienter med normal nyrefunksjon (65-75 års alder) er tilsvarende som hos yngre voksne personer (se pkt. 4.2). For eldre pasienter med redusert nyrefunksjon, se pkt. 4.2.



### *Pediatrik populasjon*

Farmakokinetikken til vareniklin ved enkeltdosering og ved gjentatte doseringer er undersøkt hos pediatrike pasienter i alderen 12 til 17 år (inkludert) og var tilnærmet doseproporsjonal i det undersøkte doseområdet 0,5 mg til 2 mg daglig. Steady-state for systemisk eksponering hos ungdom med kroppsvekt >55 kg, målt ved AUC(0-24), var sammenlignbar med det som er sett ved samme doser i den voksne populasjonen. Ved dosering 0,5 mg to ganger daglig, var den daglige steady-state eksponeringen av vareniklin, gjennomsnittlig høyere (ca 40 %) hos ungdom med kroppsvekt ≤ 55 kg sammenlignet med det som er sett i den voksne populasjonen. Effekt og sikkerhet er ikke vist i den pediatrike populasjonen under 18 år og det kan ikke gis noen doseringsanbefaling (se pkt. 4.2).

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, fertilitet og embryo-/fosterutvikling. Hos hannrotter som fikk vareniklin i 2 år, var det en doserelatert økning i forekomsten av hibernom (tumor i brunt fettvev). Avkommet av drektige rotter behandlet med vareniklin hadde nedsatt fertilitet og økninger i auditorisk sjokkrespons (se pkt. 4.6). Disse effektene ble bare observert ved så høye doser at det indikerer liten klinisk relevans for mennesker. Prekliniske data tyder på at vareniklin har forsterkningseffekter på adferd, men i mindre grad enn nikotin. Vareniklin viste liten misbruksfare i kliniske studier hos mennesker.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Tablettkjerne

0,5 mg og 1 mg tabletter  
Cellulose, mikrokrySTALLINSK  
Kalsiumhydrogenfosfat, vannfritt  
Krysskarmellosenatrium  
Silika, kolloidal vannfri  
Magnesiumstearat

#### Filmdrasjering

0,5 mg tabletter  
Hypromellose  
Titandioksid (E171)  
Makrogol 400  
Triacetin

1 mg tabletter  
Hypromellose  
Titanium Dioxide (E171)  
Macrogol 400  
Indigo Carmine Aluminium Lake E132  
Triacetin

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

Blisterpakninger: 3 år.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 30 °C.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

#### Startpakninger

PCTFE / PVC / blisterpakning med bunn av aluminiumsfolie som inneholder et gjennomsiktig blisterark med 11 × 0,5 mg filmdrasjerte tablett og et annet gjennomsiktig blisterark med 14 × 1 mg filmdrasjerte tablett i en ytre, varmemerseglet pakning.

PCTFE / PVC blisterpakning med bunn av aluminiumsfolie med et gjennomsiktig blisterark med 11 × 0,5 mg filmdrasjerte tablett og et annet gjennomsiktig blisterark med 14 × 1 mg filmdrasjerte tablett i en kartong.

PCTFE / PVC blisterpakning med bunn av aluminiumsfolie med et gjennomsiktig blisterark med 11 × 0,5 mg og 14 × 1 mg filmdrasjerte tablett og et annet gjennomsiktig blisterark med 28 × 1 mg filmdrasjerte tablett i en ytre, varmemerseglet pakning.

PVC blisterpakning med bunn av aluminiumsfolie som inneholder et gjennomsiktig blisterark med 11 × 0,5 mg filmdrasjerte tablett og et annet gjennomsiktig blisterark med 14 × 1 mg filmdrasjerte tablett i en ytre, varmemerseglet pakning.

PVC blisterpakning med bunn av aluminiumsfolie med et gjennomsiktig blisterark med 11 × 0,5 mg filmdrasjerte tablett og et annet gjennomsiktig blisterark med 14 × 1 mg filmdrasjerte tablett i en kartong.

PVC blisterpakning med bunn av aluminiumsfolie med et gjennomsiktig blisterark med 11 × 0,5 mg og 14 × 1 mg filmdrasjerte tablett og et annet gjennomsiktig blisterark med 28 × 1 mg filmdrasjerte tablett i en ytre, varmemerseglet pakning.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ingen spesielle forholdsregler.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Storbritannia

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER**

Startpakninger:

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 26. september 2006

Dato for siste fornyelse: 29. juni 2016

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Reseptpliktig legemiddel.

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Ikke relevant.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

## OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJEN

### Vedlikeholdspakning

Varmeforseglet pakning som inneholder enten 2 blisterark med 14 × 0,5 mg vareniklin filmdrasjerte tabletter eller 2 blisterark med 28 × 0,5 mg vareniklin filmdrasjerte tabletter – indre og ytre emballasjetekst

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

CHAMPIX 0,5 mg  
Filmdrasjerte tabletter  
vareniklin

## 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver tablett inneholder 0,5 mg vareniklin (som tartrat).

## 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

## 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD

Vedlikeholdspakning inneholder  
28 filmdrasjerte tabletter  
56 filmdrasjerte tabletter

## 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til oral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.  
*Nr. 1 til 14*  
*Nr. 1 til 28*  
*sol som symbol*  
*måne som symbol*

Skal ikke brukes hvis pakningen har vært åpnet.

Hold pakningen intakt

## 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

## 7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER



**8. UTLØPSDATO**

EXP: MM/ÅÅÅÅ

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Storbritannia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch:

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON MED BLINDESKRIFT**

CHAMPIX 0,5 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:

SN:

<NN:>

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER) ELLER BRETT**

Blisterpakning med 14 × 0,5 mg og 28 × 0,5 mg vareniklin filmdrasjerte tabletter, varmeforseglet pakning

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

CHAMPIX 0,5 mg  
vareniklin

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Pfizer Ltd (Logo til MT-innehaver)

**3. UTLØPSDATO**

EXP: MM/ÅÅÅÅ

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch:

**5. ANNET**

## **OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJEN**

### **Vedlikeholdspakning**

**Varmeforseglet pakning som inneholder enten 2 blisterark med 14 × 1 mg vareniklin filmdrasjerte tabletter eller 2 blisterark med 28 × 1 mg vareniklin filmdrasjerte tabletter – indre og ytre emballasjetekst**

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

CHAMPIX 1 mg  
Filmdrasjerte tabletter  
vareniklin

## **2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF**

Hver tablett inneholder 1 mg vareniklin (som tartrat).

## **3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

## **4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD**

Vedlikeholdspakning inneholder  
28 filmdrasjerte tabletter  
56 filmdrasjerte tabletter

## **5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Til oral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.  
*Nr. 1 til 14*  
*Nr. 1 til 28*  
*sol som symbol*  
*måne som symbol*

Skal ikke brukes hvis pakningen har vært åpnet.

Hold pakningen intakt

## **6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

## **7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP: MM/ÅÅÅÅ

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Storbritannia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch:

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON MED BLINDESKRIFT**

CHAMPIX 1 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:

SN:

<NN:>

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER) ELLER BRETT**

Blisterpakning med 14 × 1 mg og 28 × 1 mg vareniklin filmdrasjerte tabletter, varmekselet pakning

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

CHAMPIX 1 mg  
vareniklin

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Pfizer Ltd (Logo til MT-innehaver)

**3. UTLØPSDATO**

EXP: MM/ÅÅÅÅ

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch:

**5. ANNET**

## **OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJEN**

### **Vedlikeholdspakning**

**Pakning som inneholder 2 blisterark med 14 × 1 mg vareniklin filmdrasjerte tabletter eller 4 blisterark med 14 × 1 mg vareniklin filmdrasjerte tabletter eller 8 blisterark med 14 × 1 mg vareniklin filmdrasjerte tabletter eller 10 blisterark med 14 × 1 mg vareniklin filmdrasjerte tabletter**

### **1. LEGEMIDLETS NAVN**

CHAMPIX 1 mg  
Filmdrasjerte tabletter  
vareniklin

### **2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF**

Hver tablett inneholder 1 mg vareniklin (som tartrat).

### **3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

### **4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD**

28 filmdrasjerte tabletter  
56 filmdrasjerte tabletter  
112 filmdrasjerte tabletter  
140 filmdrasjerte tabletter

### **5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Til oral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

Skal ikke brukes hvis pakningen har vært åpnet.

### **6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

### **7. EVENTUELLE ANDRE SPESEIELLE ADVARSLER**

### **8. UTLØPSDATO**

EXP: MM/ÅÅÅÅ



**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Storbritannia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER**

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. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch:

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON MED BLINDESKRIFT**

CHAMPIX 1 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:

SN:

<NN:>

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER) ELLER BRETT**

Blisterpakning med 14 × 1 mg vareniklin filmdrasjerte tabletter

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

CHAMPIX 1 mg  
vareniklin

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Pfizer Ltd (Logo til MT-innehaver)

**3. UTLØPSDATO**

EXP: MM/ÅÅÅÅ

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch:

**5. ANNET**

*sol som symbol*  
*måne som symbol*

## OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJEN

### 2 ukers startpakning

Varmeforseglet pakning som inneholder ett blisterark med 11 × 0,5 mg vareniklin filmdrasjerte tabletter og ett blisterark med 14 × 1 mg vareniklin filmdrasjerte tabletter– indre og ytre emballasjetekst

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

CHAMPIX 0,5 mg  
CHAMPIX 1 mg  
Filmdrasjerte tabletter  
vareniklin

## 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver tablett inneholder 0,5 mg eller 1 mg vareniklin (som tartrat).

## 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

## 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD

Startpakning inneholder  
Filmdrasjerte tabletter  
11 × 0,5 mg og 14 × 1 mg

## 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEIER

Til oral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

Start på dag 1  
Dagen du slutter å røyke, skal vanligvis være mellom dag 8 og dag 14.  
Se pakningsvedlegget for doseringsinstruksjoner for å slutte gradvis.

Uke 1  
Uke 2

*Nr 1 til 14*  
*sol som symbol*  
*måne som symbol*

Skal ikke brukes hvis pakningen har vært åpnet.

Hold pakningen intakt  
*Inneholder ingen tabletter*

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP: MM/ÅÅÅÅ

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Storbritannia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch:

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON MED BLINDESKRIFT**

CHAMPIX

0,5 mg

1 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:

SN:

<NN:>

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER) ELLER BRETT**

Blisterpakning med 11 × 0,5 mg vareniklin filmdrasjerte tabletter, varmeforseglet pakning

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

CHAMPIX 0,5 mg  
vareniklin

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Pfizer Ltd (Logo til MT-innehaver)

**3. UTLØPSDATO**

EXP: MM/ÅÅÅÅ

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch:

**5. ANNET**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER) ELLER BRETT**

Blisterpakning med 14 × 1 mg vareniklin filmdrasjerte tabletter, varmekselet pakning

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

CHAMPIX 1 mg  
vareniklin

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Pfizer Ltd (Logo til MT-innehaver)

**3. UTLØPSDATO**

EXP: MM/ÅÅÅÅ

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch:

**5. ANNET**



## **OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJEN**

### **Startpakning**

**Pakning som inneholder ett blisterark med 11 × 0,5 mg vareniklin filmdrasjerte tabletter og ett blisterark med 14 × 1 mg vareniklin filmdrasjerte tabletter**

### **1. LEGEMIDLETS NAVN**

CHAMPIX 0,5 mg  
CHAMPIX 1 mg  
Filmdrasjerte tabletter  
vareniklin

### **2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF**

Hver tablett inneholder 0,5 mg eller 1 mg vareniklin (som tartrat).

### **3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

### **4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD**

Filmdrasjerte tabletter  
11 × 0,5 mg og 14 × 1 mg

### **5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEIER**

Til oral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

Skal ikke brukes hvis pakningen har vært åpnet.

### **6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

### **7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

### **8. UTLØPSDATO**

EXP: MM/ÅÅÅÅ

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Storbritannia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch:

**14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON MED BLINDESKRIFT**

CHAMPIX  
0,5 mg  
1 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
<NN:>

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER) ELLER BRETT**

Blisterpakning med 11 × 0,5 mg vareniklin filmdrasjerte tablett

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

CHAMPIX 0,5 mg  
vareniklin

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Pfizer Ltd (Logo til MT-innehaver)

**3. UTLØPSDATO**

EXP: MM/ÅÅÅÅ

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch:

**5. ANNET**

*sol som symbol*  
*måne som symbol*

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER) ELLER BRETT**

Blisterpakning med 14 × 1 mg vareniklin filmdrasjerte tabletter

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

CHAMPIX 1 mg  
vareniklin

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Pfizer Ltd (Logo til MT-innehaver)

**3. UTLØPSDATO**

EXP: MM/ÅÅÅÅ

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch:

**5. ANNET**

*sol som symbol*  
*måne som symbol*

## OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJEN

### 4 ukers startpakning

Varmeforseglet pakning som inneholder ett blisterark med 11 × 0,5 mg og 14 x 1 mg vareniklin filmdrasjerte tabletter og ett blisterark med 28 × 1 mg vareniklin filmdrasjerte tabletter– indre og ytre emballasjetekst

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

CHAMPIX 0,5 mg  
CHAMPIX 1 mg  
Filmdrasjerte tabletter  
vareniklin

## 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver tablett inneholder 0,5 mg eller 1 mg vareniklin (som tartrat).

## 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

## 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD

4-ukers startpakning inneholder:

11 × 0,5 mg filmdrasjerte tabletter  
og  
42 × 1 mg filmdrasjerte tabletter

## 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEIER

Til oral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

Start på dag 1  
Dagen du slutter å røyke, skal vanligvis være mellom dag 8 og dag 14.  
Se pakningsvedlegget for doseringsinstruksjoner for å slutte gradvis.

Uke 1  
Uke 2 – 4

*Nr 1 til 28*  
*sol som symbol*  
*måne som symbol*

Skal ikke brukes hvis pakningen har vært åpnet.

Hold pakningen intakt  
*Inneholder ingen tabletter*

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP: MM/ÅÅÅÅ

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Storbritannia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch:

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON MED BLINDESKRIFT**

CHAMPIX  
0,5 mg  
1 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:  
SN:  
<NN:>

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER) ELLER BRETT**

Blisterpakning med 11 × 0,5 mg og 14 x 1 mg vareniklin filmdrasjerte tablett, varmekselet  
pakning

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

CHAMPIX 0,5 mg  
CHAMPIX 1 mg  
vareniklin

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Pfizer Ltd (Logo til MT-innehaver)

**3. UTLØPSDATO**

EXP: MM/ÅÅÅÅ

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch:

**5. ANNET**



**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER) ELLER BRETT**

Blisterpakning med 28 × 1 mg vareniklin filmdrasjerte tabletter, varmekselet pakning

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

CHAMPIX 1 mg  
vareniklin

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Pfizer Ltd (Logo til MT-innehaver)

**3. UTLØPSDATO**

EXP: MM/ÅÅÅÅ

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch:

**5. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJEN**

Tablettboks av høydensitet polyetylen (HDPE) for 56 × 0,5 mg vareniklin filmdrasjerte tabletter

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

CHAMPIX 0,5 mg  
Filmdrasjerte tabletter  
vareniklin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF**

Hver tablett inneholder 0,5 mg vareniklin (som tartrat).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER****4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD**

56 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Til oral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP: MM/ÅÅÅÅ

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT 13 9NJ  
Storbritannia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER**

EU/1/06/360/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch:

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON MED BLINDESKRIFT**

CHAMPIX 0.5 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:  
SN:  
<NN:>

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJEN**

Etikett til boks av høydensitet polyetylen (HDPE) for 56 × 0,5 mg vareniklin filmdrasjerte tablett.

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

CHAMPIX 0,5 mg  
Filmdrasjerte tablett  
vareniklin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF**

Hver tablett inneholder 0,5 mg vareniklin (som tartrat).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER****4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD**

56 filmdrasjerte tablett

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Til oral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP: MM/ÅÅÅÅ

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Pfizer Ltd (Logo til MT-innehaver)

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER**

EU/1/06/360/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch:

**14. GENERELL KLASSEKATEGORI FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON MED BLINDESKRIFT**

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:  
SN:  
<NN:>

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJEN**

Tablettboks av høydensitet polyetylen (HDPE) for 56 × 1 mg vareniklin filmdrasjerte tabletter

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

CHAMPIX 1 mg  
Filmdrasjerte tabletter  
vareniklin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF**

Hver tablett inneholder 1 mg vareniklin (som tartrat).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER****4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD**

56 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Til oral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESEIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP: MM/ÅÅÅÅ

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT 13 9NJ  
Storbritannia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER**

EU/1/06/360/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch:

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON MED BLINDESKRIFT**

CHAMPIX 1 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:  
SN:  
<NN:>

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJEN**

Etikett til boks av høydensitet polyetylen (HDPE) for 56 × 1 mg vareniklin filmdrasjerte tablett.

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

CHAMPIX 1 mg  
Filmdrasjerte tablett  
vareniklin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF**

Hver tablett inneholder 1 mg vareniklin (som tartrat).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER****4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD**

56 filmdrasjerte tablett

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Til oral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP: MM/ÅÅÅÅ

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**



**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Pfizer Ltd (Logo til MT-innehaver)

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER**

EU/1/06/360/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch:

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON MED BLINDESKRIFT**

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:  
SN:  
<NN:>

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

**CHAMPIX 0,5 mg tabletter, filmdrasjerte**  
**CHAMPIX 1 mg tabletter, filmdrasjerte**  
vareniklin

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva CHAMPIX er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker CHAMPIX
3. Hvordan du bruker CHAMPIX
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer CHAMPIX
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva CHAMPIX er og hva det brukes mot**

CHAMPIX inneholder det aktive stoffet vareniklin. CHAMPIX er et legemiddel som brukes hos voksne for å hjelpe dem til å slutte å røyke.

CHAMPIX kan bidra til å lindre røyketrangen og abstinenssymptomene som forbindes med røykeavvenning.

CHAMPIX kan også redusere behaget ved sigarettene dersom du skulle røyke under behandlingen.

#### **2. Hva du må vite før du bruker CHAMPIX**

##### **Bruk ikke CHAMPIX**

- dersom du er allergisk overfor vareniklin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker CHAMPIX.

Det er rapportert om depresjon, selvmordstanker og selvmordsatferd samt selvmordsforsøk hos pasienter som bruker CHAMPIX. Dersom du tar CHAMPIX og opplever at du blir opphisset eller nedstemt, eller at du eller din familie mener at du har endret atferd, eller du utvikler selvmordstanker eller selvmordsatferd, skal du stoppe å ta CHAMPIX og straks kontakte lege for gjennomgang av behandlingen.

### *Virkningene av å slutte å røyke*

I kroppen skjer det forandringer når du slutter å røyke, med eller uten behandling med CHAMPIX, som kan endre måten andre medisiner virker på. Det kan derfor bli nødvendig å justere dosen av disse medisinene. Se avsnittet ”Andre legemidler og CHAMPIX” for ytterligere detaljer.

Hos enkelte kan røykeslutt, med eller uten behandling, være forbundet med en økt risiko for å oppleve atferdsendringer eller endret tankemønster, eller en følelse av depresjon og angst, og kan medvirke til en forverring av psykiatrisk lidelse. Dersom du tidligere har hatt en psykiatrisk lidelse bør du rådføre deg med lege.

### *Hjertesymptomer*

Nye eller forverrede hjerte- eller blodkar- (kardiovaskulære) problemer er primært rapportert hos personer som allerede har kardiovaskulær sykdom. Snakk med legen din dersom du merker noen endringer i symptomer under behandling med CHAMPIX. Oppsøk legevakt eller sykehus umiddelbart dersom du har symptomer på et hjerteinfarkt eller slag.

### *Krampeanfall*

Snakk med legen din før du begynner å bruke CHAMPIX dersom du tidligere har opplevd krampeanfall eller har epilepsi. Noen personer har rapportert om krampeanfall mens de brukte CHAMPIX.

### *Overfølsomhetsreaksjoner*

Slutt å ta CHAMPIX og snakk med legen din umiddelbart hvis du opplever noen av følgende tegn og symptomer som kan tyde på en alvorlig allergisk reaksjon: hevelse i ansikt, lepper, tunge, tannekjøtt, hals eller kropp og/eller pustevansker, tungpustethet.

### *Hudreaksjoner*

Potensielt livstruende hudutslett (Stevens-Johnson syndrom og erythema multiforme) har vært rapportert ved bruk av CHAMPIX. Hvis du utvikler et utslett, eller hvis huden begynner å flasse eller danne blemmer, skal du slutte å ta CHAMPIX og søke medisinsk akutthjelp.

## **Barn og ungdom**

CHAMPIX er ikke anbefalt til bruk hos barn eller ungdom under 18 år, siden sikkerhet og effekt ikke er fastslått for denne aldersgruppen.

## **Andre legemidler og CHAMPIX**

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Det kan i enkelte tilfeller bli nødvendig å justere dosen av andre medisiner som en følge av røykeslutt, med eller uten CHAMPIX. Eksempler inkluderer teofyllin (et legemiddel mot pustebesvær), warfarin (et blodfortynnende legemiddel) og insulin (et legemiddel til bruk ved diabetes). Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Dersom du har alvorlig nyresykdom bør du unngå å bruke cimetidin (et legemiddel for mageproblemer) samtidig med CHAMPIX, da dette kan føre til økte blodnivåer av CHAMPIX.

### *Bruk av CHAMPIX sammen med annen røykesluttbehandling*

Rådfør deg med lege før du bruker CHAMPIX sammen med andre legemidler for å slutte å røyke.

## **Inntak av CHAMPIX sammen med mat og drikke**

Det har vært noen rapporter om økt berusende effekt av alkohol hos pasienter som tar CHAMPIX. Det er imidlertid ikke kjent om CHAMPIX faktisk øker alkoholberuselsen.

## Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Du bør helst unngå bruk av CHAMPIX når du er gravid. Snakk med legen dersom du planlegger å bli gravid.

Selv om det ikke er undersøkt, er det en mulighet for at CHAMPIX kan passere over i morsmelk. Dersom du ammer, bør du rådføre deg med lege eller apotek før du begynner å bruke CHAMPIX.

## Kjøring og bruk av maskiner

CHAMPIX kan forårsake svimmelhet og søvnighet. Du bør ikke kjøre bil, bruke maskiner eller utføre risikofylt arbeide, før du er fortrolig med hvordan legemidlet innvirker på din evne til å utføre disse aktivitetene.

## 3. Hvordan du bruker CHAMPIX

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Du har større sjanser for å lykkes med å slutte å røyke dersom du er motivert. Hos legen og på apoteket kan du få råd, støtte og mer informasjon som kan hjelpe deg til å lykkes bedre i forsøket på å bli røykfri.

Før du starter behandlingen med CHAMPIX, bør du vanligvis fastsette en dato i behandlingens uke 2 (mellom dag 8 og dag 14) som den dagen du slutter å røyke. Dersom du ikke ønsker eller klarer å fastsette en dato for røykeslutt innen 2 uker, kan du velge en ønsket dato for røykeslutt innen 5 uker etter oppstart av behandlingen. Skriv opp denne datoen på pakningen som en påminnelse.

CHAMPIX kommer som hvite tabletter (0,5 mg) og lyseblå tabletter (1 mg). Du starter med den hvite tablett og fortsetter vanligvis med den lyseblå tablett. Se tabellen under for normaldoseringen som du bør følge fra Dag 1.

Uke 1	Dose
Dag 1 – 3	Fra dag 1 til dag 3 skal du ta én hvit CHAMPIX 0,5 mg filmdrasjert tablett én gang daglig.
Dag 4 – 7	Fra dag 4 til dag 7 skal du ta én hvit CHAMPIX 0,5 mg filmdrasjert tablett to ganger daglig, en gang om morgenen og en gang om kvelden, til omtrent samme tid hver dag.
Uke 2	
Dag 8 – 14	Fra dag 8 til dag 14 skal du ta én lyseblå CHAMPIX 1 mg filmdrasjert tablett to ganger daglig, en gang om morgenen og en gang om kvelden, til omtrent samme tid hver dag.
Uke 3 – 12	
Dag 15 - Behandlingslutt	Fra dag 15 til behandlingsslutt skal du ta én lyseblå CHAMPIX 1 mg filmdrasjert tablett to ganger daglig, en gang om morgenen og en gang om kvelden, til omtrent samme tid hver dag.

Dersom du har sluttet å røyke etter 12 ukers behandling, kan det hende legen anbefaler at du fortsetter med CHAMPIX 1 mg filmdrasjerte tabletter to ganger daglig i 12 uker til for å hjelpe deg å unngå å begynne å røyke igjen.

Hvis du ikke klarer eller ønsker å slutte å røyke med én gang, bør du redusere røykingen i løpet av de 12 første ukene med behandling og slutte innen utgangen av denne behandlingsperioden. Du bør deretter fortsette å ta CHAMPIX 1 mg filmdrasjerte tabletter to ganger daglig i ytterligere 12 uker, noe som gir en behandlingstid på totalt 24 uker.

Hvis du opplever bivirkninger som du ikke kan tolerere, kan det være at legen foreslår å redusere dosen din midlertidig eller permanent til 0,5 mg to ganger daglig.

Hvis du har problemer med nyrene, bør du snakke med legen om dette før du begynner å bruke CHAMPIX. Det kan være at du trenger en lavere dose.

CHAMPIX er til oral bruk.

Tablettene bør svelges hele med vann og kan tas med eller uten mat.

### **Dersom du tar for mye av CHAMPIX**

Skulle du ved en feil ta mer CHAMPIX enn legen har forskrevet, må du med én gang søke legehjelp eller oppsøke nærmeste legevakt. Ta med deg medisinpakken.

### **Dersom du har glemt å ta CHAMPIX**

Du skal ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt tablett. Det er viktig at du tar CHAMPIX regelmessig til samme tid hver dag. Skulle du glemme å ta en tablett, kan du ta den så snart du husker det. Hvis det bare er 3-4 timer til du skal ta neste dose, skal du la være å ta den du glemte.

### **Dersom du avbryter behandlingen med CHAMPIX**

Kliniske prøver har vist at dersom man tar alle doser av dette preparatet til riktig tid og i hele den anbefalte behandlingsperioden, øker sjansene for en vellykket røykeavvenning. Det er derfor viktig at du fortsetter å ta CHAMPIX slik det er forskrevet i tabellen ovenfor, hvis ikke legen din har sagt klart fra at du bør avslutte behandlingen.

Ved røykesluttbehandling kan risikoen for å begynne å røyke igjen være forhøyet i en periode umiddelbart etter at behandlingen er avsluttet. Du kan oppleve forbigående økt irritabilitet, røykesug, depresjon og/eller søvnforstyrrelser når du slutter å ta CHAMPIX. Det er mulig at legen din foreslår at CHAMPIX-dosen din reduseres gradvis ved slutten av behandlingen.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Røykeavvenning, med eller uten behandling, kan gi ulike symptomer. Dette kan være humørendringer (som nedstemthet, irritabilitet, frustrasjon eller engstelse), søvnløshet, konsentrasjonsvansker, nedsatt hjerterytme og økt appetitt eller vektøkning.

Under et røykeslutforsøk, med eller uten CHAMPIX, bør du være oppmerksom på en mulig utvikling av alvorlige nevropsykiatriske symptomer, slik som opphisselse, nedstemthet eller atferdsendringer. Kontakt lege eller apotek hvis du opplever slike symptomer.

Alvorlige bivirkninger har forekommet med enten mindre vanlig eller sjelden hyppighet hos personer som prøver å slutte å røyke med CHAMPIX: krampeanfallet, slag, hjerteinfarkt, selvmordstanker, tap av kontakt med virkeligheten og manglende dømmekraft eller evne til å tenke klart (psykose), endret tankemønster og atferd (f.eks. aggresjon og unormal atferd). Det er også rapportert om alvorlige

hudreaksjoner inkludert erythema multiform (en form for utslett) og Stevens-Johnsons syndrom (en alvorlig lidelse med blemmedannelse av huden, munnen, rundt øynene eller i skrittet) og alvorlige allergiske reaksjoner inkludert angioødem (hevelser i ansiktet, munnen eller halsen).

- Svært vanlige: kan ramme mer enn 1 av 10 personer
  - Betennelse i nese og hals, unormale drømmer, søvnproblemer, hodepine
  - Kvalme
- Vanlige: kan ramme opptil 1 av 10 personer
  - Luftveisinfeksjon, bihulebetennelse
  - Vektøkning, nedsatt appetitt, økt appetitt
  - Søvnighet, svimmelhet, smaksforandringer
  - Kortpustethet, hoste
  - Halsbrann, oppkast, forstoppelse, diaré, oppblåsthet, magesmerter, tannpine, fordøyelsesbesvær, luft i magen, munntørrehet
  - Hudutslett, kløe
  - Leddsmerter, muskelsmerter, ryggmerter
  - Brystmerter, tretthet
- Mindre vanlige: kan ramme opptil 1 av 100 personer
  - Soppinfeksjon, virusinfeksjon
  - Panikkfølelse, konsentrasjonsproblemer, rastløshet, humørsvingninger, depresjon, angst, hallusinasjoner, endringer i seksualdrift
  - Krampeanfoll, skjelving, treghetsfølelse, nedsatt følsomhet for berøring
  - Øyekatarr, øyesmerter
  - Øresus
  - Hjertekrampe, rask hjerterytme, hjertebank, økt hjerterytme
  - Økt blodtrykk, hetetokter
  - Betennelse i nese, bihuler og hals, tett nese, hals og bryst, heshet, høysnue, irritasjon i halsen, tette bihuler, for mye slim fra nesen som forårsaker hoste, rennende nese
  - Rødt blod i avføringen, magebesvær, endret tarmfunksjon, raping, munnsår, smerter i gummene
  - Rød hud, kviser, økt svette, svette om natten
  - Muskelkramper, smerter i brystveggen
  - Unormalt hyppig vannlating, vannlating om natten
  - Økt menstruasjonsmengde
  - Ubehag i brystet, influensalignende sykdom, feber, slapphet eller uvelhet
  - Høyt blodsukker
  - Hjerteinfarkt
  - Selvmordstanker
  - Endret tankemønster og atferd (f.eks. aggresjon)
- Sjeldne: kan ramme opptil 1 av 1000 personer
  - Overdreven tørste
  - Uvelhet eller manglende trivsel, treg tankegang
  - Slag
  - Økt muskelspenning, talevansker, koordinasjonsvansker, redusert smakssans, endret søvnmønster
  - Synsforstyrrelser, fargeforandringer i øyet, utvidede pupiller, lysømfintlighet, nærsynthet, rikelig tårevæske
  - Uregelmessig hjerterytme eller forstyrrelser i hjerterytmen
  - Halssmerter, snorking
  - Blodig oppkast, unormal avføring, belegg på tungen

- Stive ledd, smerter i ribbein
- Sukker i urinen, økt urinvolum og hyppigere vannlating
- Vaginal utflod, endringer i seksualevne
- Kuldefølelse, cyste
- Diabetes
- Å gå i søvne
- Tap av kontakt med virkeligheten og manglende dømmekraft eller evne til å tenke klart (psykose)
- Unormal atferd
- Alvorlige hudreaksjoner inkludert erythema multiform (en form for utslett) og Stevens-Johnsons syndrom (en alvorlig lidelse med blemmedannelse av huden, munnen, rundt øynene eller i skrittet)
- Alvorlige allergiske reaksjoner inkludert angioødem (hevelser i ansiktet, munnen eller halsen)

### Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer CHAMPIX

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på pakningen eller esken etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Blisterpakning: Oppbevares ved høyst 30 °C.

Boks: Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av CHAMPIX

- Virkestoffet er vareniklin.
- Hver 0,5 mg filmdrasjerte tablett inneholder 0,5 mg vareniklin (som tartrat).
- Hver 1 mg filmdrasjerte tablett inneholder 1 mg vareniklin (som tartrat).
- Hjelpesoffer er:

Tablettkjerne - CHAMPIX 0,5 mg og 1 mg tabletter, filmdrasjerte
---

Cellulose, mikrokrySTALLINSK Kalsiumhydrogenfosfat, vannfritt Krysskarmellosenatrium Silika, kolloidal vannfri Magnesiumstearat
---



Tablettens filmdrasjering - CHAMPIX 0,5 mg tabletter, filmdrasjerte
Hypromellose Titandioksid (E171) Makrogol 400 Triacetin

Tablettens filmdrasjering - CHAMPIX 1 mg tabletter, filmdrasjerte
Hypromellose Titandioksid (E171) Makrogol 400 Indigokarmin aluminiumlake E132 Triacetin

### Hvordan CHAMPIX ser ut og innholdet i pakningen

- CHAMPIX 0,5 mg filmdrasjerte tabletter er hvite, filmdrasjerte, kapsellignende formet, merket "Pfizer" og "CHX 0.5"
- CHAMPIX 1 mg filmdrasjerte tabletter er lyseblå, filmdrasjerte, kapsellignende formet, merket "Pfizer" og "CHX 1.0"

CHAMPIX finnes tilgjengelig i følgende emballasjeformer:

- En startpakke (behandlingsstart) som inneholder 2 blisterark; 1 gjennomsiktig blisterark med 11 × CHAMPIX 0,5 mg filmdrasjerte tabletter og 1 gjennomsiktig blisterark med 14 × CHAMPIX 1 mg filmdrasjerte tabletter i pakning.
- En startpakke (behandlingsstart) som inneholder 2 blisterark; 1 gjennomsiktig blisterark med 11 × CHAMPIX 0,5 mg og 14 × 1 mg filmdrasjerte tabletter og 1 gjennomsiktig blisterark med 28 × CHAMPIX 1 mg filmdrasjerte tabletter i pakning.
- En oppfølgingspakke (vedlikeholdsbehandling) som inneholder 2 gjennomsiktige blisterark med 14 × CHAMPIX 1 mg filmdrasjerte tabletter i pakning.
- En oppfølgingspakke (vedlikeholdsbehandling) som inneholder 2 gjennomsiktige blisterark med 28 × CHAMPIX 1 mg filmdrasjerte tabletter i pakning.
- En oppfølgingspakke (vedlikeholdsbehandling) som inneholder 2 gjennomsiktige blisterark med 14 × CHAMPIX 0,5 mg filmdrasjerte tabletter i pakning.
- En oppfølgingspakke (vedlikeholdsbehandling) som inneholder 2 gjennomsiktige blisterark med 28 × CHAMPIX 0,5 mg filmdrasjerte tabletter i pakning.
- En startpakke (behandlingsstart) som inneholder 2 blisterark; 1 gjennomsiktig blisterark med 11 × CHAMPIX 0,5 mg filmdrasjerte tabletter og 1 gjennomsiktig blisterark med 14 × CHAMPIX 1 mg filmdrasjerte tabletter i en kartong.
- En oppfølgingspakke (vedlikeholdsbehandling) som inneholder 2 gjennomsiktige blisterark med 14 × CHAMPIX 1 mg filmdrasjerte tabletter i en kartong.
- En oppfølgingspakke (vedlikeholdsbehandling) som inneholder 4 gjennomsiktige blisterark med 14 × CHAMPIX 1 mg filmdrasjerte tabletter i en kartong.
- En oppfølgingspakke (vedlikeholdsbehandling) som inneholder 8 gjennomsiktige blisterark med 14 × CHAMPIX 1 mg filmdrasjerte tabletter i en kartong.
- En oppfølgingspakke (vedlikeholdsbehandling) som inneholder 10 gjennomsiktige blisterark med 14 × CHAMPIX 1 mg filmdrasjerte tabletter i en kartong.
- En forseglet blåhvit plastboks med barnesikker skrukork, i en eske som inneholder 56 × CHAMPIX 1 mg filmdrasjerte tabletter.
- En forseglet blåhvit plastboks med barnesikker skrukork, i en eske som inneholder 56 × CHAMPIX 0,5 mg filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

**Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Storbritannia

**Tilvirker**

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

**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

**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

**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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Simi: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**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

**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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.