

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CHAMPIX 0,5 mg, comprimate filmate

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține vareniclină 0,5 mg (sub formă de tartrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate cu dimensiunile de 4 mm x 8 mm.

Comprimate albe, biconvexe, în formă de capsulă, marcate cu "Pfizer" pe o față și "CHX 0.5" pe cealaltă.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

CHAMPIX este indicat pentru renunțarea la fumat la adulți.

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

Doza recomandată este de 1 mg vareniclină de două ori pe zi, consecutiv creșterii dozei pe durata unei săptămâni, după cum urmează:

Zilele 1-3:	0,5 mg o dată pe zi
Zilele 4-7:	0,5 mg de două ori pe zi
Ziua 8 – Finalul tratamentului	1 mg de două ori pe zi

Pacientul trebuie să stabilească o dată la care va renunța la fumat. Administrarea CHAMPIX trebuie să înceapă de obicei cu 1-2 săptămâni înaintea acestei date (vezi pct. 5.1). Pacienții trebuie tratați cu CHAMPIX timp de 12 săptămâni.

Pentru pacienții care au renunțat cu succes la fumat la sfârșitul celor 12 săptămâni, poate fi luat în considerare un ciclu suplimentar de tratament cu CHAMPIX de 12 săptămâni, cu o doză de 1 mg de două ori pe zi pentru menținerea abstenenței (vezi pct. 5.1).

Pentru pacienții care nu pot sau nu sunt dispuși să renunțe brusc la fumat, trebuie luată în considerare o abordare treptată a renunțării la fumat cu ajutorul CHAMPIX. Pacienții trebuie să reducă fumatul în primele 12 săptămâni de tratament și să renunțe până la sfârșitul acestei perioade de tratament. După aceea, pacienții trebuie să continue administrarea CHAMPIX timp de încă 12 săptămâni, pentru un total de 24 de săptămâni de tratament (vezi pct. 5.1).

Este posibil ca pacienții motivați, care nu au reușit să renunțe la fumat în timpul terapiei anterioare cu CHAMPIX sau care reîncep fumatul după tratament, să beneficieze de o altă încercare de a renunța la fumat sub tratament cu CHAMPIX (vezi pct. 5.1).

În cazul pacienților care nu pot tolera reacțiile adverse ale CHAMPIX, doza poate fi redusă temporar sau permanent la 0,5 mg de două ori pe zi.

În terapia de renunțare la fumat, riscul de recădere este crescut în perioada imediat următoare terminării tratamentului. La pacienții cu risc crescut de recădere, poate fi luată în considerare scăderea progresivă a dozei (vezi pct. 4.4).

#### *Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2). Deoarece vârstnicii prezintă o probabilitate mai mare de a avea funcția renală scăzută, la recomandarea medicamentului trebuie avut în vedere statusul renal al unui pacient vârstnic.

#### *Insuficiență renală*

La pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance estimat al creatininei  $> 50$  ml/min și  $\leq 80$  ml/min) sau moderată (clearance estimat al creatininei  $\geq 30$  ml/min și  $\leq 50$  ml/min) nu este necesară ajustarea dozei.

Pentru pacienții cu insuficiență renală moderată care prezintă reacții adverse intolerabile, doza poate fi scăzută la 1 mg o dată pe zi.

Pentru pacienții cu insuficiență renală severă (clearance estimat al creatininei  $< 30$  ml/min), doza de CHAMPIX recomandată este de 1 mg o dată pe zi. Se va începe prin administrarea unei doze de 0,5 mg o dată pe zi în primele 3 zile și apoi se va crește doza la 1 mg o dată pe zi. Datorită experienței clinice insuficiente cu CHAMPIX la pacienții cu boală renală în stadiu terminal, tratamentul nu este recomandat la această grupă de pacienți.

#### *Insuficiență hepatică*

La pacienții cu insuficiență hepatică nu este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 5.2.).

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea CHAMPIX la copii sau adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la punctul 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind doza.

#### Mod de administrare

CHAMPIX este destinat administrării pe cale orală și comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă. CHAMPIX poate fi administrat cu sau fără alimente.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### **4.4 Atenționări speciale și precauții speciale pentru utilizare**

#### Efectele renunțării la fumat

Modificările fiziologice consecutive renunțării la fumat, cu sau fără tratament cu CHAMPIX, pot influența farmacocinetica sau farmacodinamica unor medicamente, pentru care poate fi necesară ajustarea dozelor (de exemplu teofilina, warfarina și insulina). Deoarece fumatul induce enzima CYP1A2, renunțarea la fumat poate determina creșterea valorilor plasmatiche ale substraturilor care utilizează CYP1A2.

## Simptome neuropsihice

În cadrul experienței după punerea pe piață au fost raportate modificări de comportament sau de gândire, anxietate, psihoze, modificări ale dispoziției, comportament agresiv, depresie, ideea suicidară și comportament suicidar și tentative de suicid la pacienți care au încercat renunțarea la fumat cu CHAMPIX.

A fost efectuat un studiu clinic de dimensiuni mari, randomizat, dublu-orb, controlat cu comparator activ și cu placebo, pentru a compara riscul de reacții neuropsihice grave la pacienții cu și fără antecedente de afecțiuni psihice, tratați pentru renunțarea la fumat cu vareniclină, bupropionă, terapie de substituție nicotinică (TSN) sub formă de plasturi sau placebo. Obiectivul primar de siguranță a fost reprezentat de o combinație de reacții adverse neuropsihice raportate în cadrul experienței ulterioare punerii pe piață.

Utilizarea vareniclinei la pacienții cu și fără istoric de afecțiuni psihice nu a fost asociată cu un risc crescut de reacții adverse neuropsihice în cadrul obiectivului primar combinat, comparativ cu placebo (vezi pct. 5.1 **Proprietăți farmacodinamice – Studiu desfășurat la subiecți cu și fără istoric de afecțiuni psihice**).

Starea depresivă, care poate include rar ideea suicidară și încercări de suicid, poate fi un simptom al întreruperii aportului de nicotină.

Medicii trebuie să fie conștienți de posibila apariție a simptomelor neuropsihice grave la pacienții care încearcă să renunțe la fumat, cu sau fără tratament. Dacă apar simptome neuropsihice grave în timpul tratamentului cu vareniclină, pacienții trebuie să întrerupă imediat administrarea de vareniclină și să contacteze un profesionist din domeniul sănătății pentru reevaluarea tratamentului.

## Antecedente de afecțiuni psihice

Renunțarea la fumat, cu sau fără farmacoterapie, a fost asociată cu exacerbarea bolii psihice concomitente (de exemplu depresie).

Studiile de renunțare la fumat cu CHAMPIX au furnizat date referitoare la pacienții cu antecedente de afecțiuni psihice (vezi pct. 5.1).

În cadrul unui studiu clinic de renunțare la fumat, reacțiile adverse neuropsihice au fost raportate mai frecvent la pacienții cu antecedente de afecțiuni psihice decât la cei care nu aveau aceste antecedente, indiferent de tratament (vezi pct. 5.1).

Se recomandă atenție la pacienții cu antecedente de afecțiuni psihice, iar pacienții trebuie sfătuiți corespunzător.

## Crize convulsive

În studiile clinice și în experiența acumulată după punerea pe piață a medicamentului, au fost raportate crize convulsive la pacienți tratați cu CHAMPIX care prezentau sau nu antecedente de crize convulsive. CHAMPIX trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de crize convulsive sau cu alte afecțiuni care pot micșora pragul convulsivant.

## Întreruperea tratamentului

La sfârșitul tratamentului, întreruperea administrării CHAMPIX a fost asociată cu o amplificare a iritabilității, nevoii imperioase de a fuma, depresiei și/sau insomniei la până la 3% dintre pacienți. Medicul trebuie să informeze pacientul despre acestea și să discute sau să ia în considerare scăderea progresivă a dozei.

### Evenimente cardiovasculare

Pacienții care urmează tratament cu CHAMPIX trebuie instruiți să informeze medicul de apariția unor noi simptome cardiovasculare sau de agravarea celor existente și să solicite imediat îngrijire medicală dacă resimt semnele și simptomele unui infarct miocardic sau accident vascular cerebral (vezi pct. 5.1).

### Reacții de hipersensibilitate

După punerea pe piață, au existat raportări de reacții de hipersensibilitate, incluzând angioedem, la pacienții tratați cu vareniclină. Semnele clinice au inclus umflarea feței, gurii (limbă, buze și gingii), gâtului (glotă și laringe) și a extremităților. Au existat rar rapoarte de angioedem care pune viața în pericol, necesitând atenția medicală de urgență datorită compromiterii funcției respiratorii. Pacienții care manifestă aceste simptome trebuie să întrerupă tratamentul cu vareniclină și să se adreseze imediat unui profesionist din domeniul sănătății.

### Reacții cutanate

De asemenea, după punerea pe piață au existat raportări de reacții cutanate rare, dar severe, incluzând sindrom Stevens-Johnson și eritem polimorf, la pacienții care utilizau vareniclină. Deoarece aceste reacții cutanate pot pune viața în pericol, pacienții trebuie să întrerupă tratamentul la primul semn de erupție cutanată tranzitorie sau reacție cutanată și să se adreseze imediat unui profesionist din domeniul sănătății.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Pe baza caracteristicilor vareniclinei și a experienței clinice de până în prezent, CHAMPIX nu prezintă interacțiuni medicamentoase semnificative clinic. Nu se recomandă ajustarea dozelor de CHAMPIX sau administrarea concomitentă a medicamentelor enumerate mai jos.

Studiile *in vitro* arată că este puțin probabil ca vareniclina să influențeze farmacocinetica compușilor metabolizați în principal de către enzimele citocromului P450.

În plus, deoarece metabolizarea vareniclinei reprezintă mai puțin de 10% din clearance-ul ei este puțin probabil ca substanțele active cunoscute a afecta sistemul citocromului P450 să influențeze farmacocinetica acestora (vezi pct. 5.2) și prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei de CHAMPIX.

Studiile *in vitro* arată că, la concentrații plasmatice terapeutice, vareniclina nu inhibă proteinele umane de transport renal. De aceea, este puțin probabil ca substanțele active care sunt eliminate prin secreție renală (de exemplu metformina – vezi mai jos) să fie afectate de vareniclină.

### Metformina

Vareniclina nu afectează farmacocinetica metforminei. Metformina nu a avut nici un efect asupra farmacocineticii vareniclinei.

### Cimetidina

Administrarea concomitentă de cimetidină și vareniclină a crescut cu 29%, expunerea sistemică la vareniclină datorită unei scăderi a clearance-ului renal al vareniclinei. În cazul administrării concomitente a cimetidinei la pacienții cu funcție renală normală sau la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată nu se recomandă ajustarea dozelor. Trebuie evitată utilizarea concomitentă a cimetidinei și vareniclinei la pacienții cu insuficiență renală severă.

## Digoxina

Vareniclina nu influențează farmacocinetica la starea de echilibru a digoxinei.

## Warfarina

Vareniclina nu influențează farmacocinetica warfarinei. Timpul de protrombină (INR) nu a fost modificat de vareniclină. Renunțarea la fumat în sine poate determina modificări ale farmacocineticii warfarinei (vezi pct. 4.4).

## Alcool etilic

Datele clinice cu privire la orice interacțiune posibilă între alcoolul etilic și vareniclină sunt limitate. După punerea pe piață, au existat raportări de creștere a efectelor intoxicante ale alcoolului etilic la pacienții tratați cu vareniclină. Nu s-a stabilit o relație cauzală între aceste evenimente și vareniclină.

## Utilizarea altor terapii pentru renunțarea la fumat

### *Bupropiona*

Vareniclina nu influențează farmacocinetica la starea de echilibru a bupropionei.

### *Terapia de substituție nicotinică (TSN)*

La fumători, după administrarea concomitentă a vareniclinei și TSN-ului transdermic timp de 12 zile, în ultima zi a studiului s-a observat o scădere semnificativă din punct de vedere statistic a tensiunii arteriale sistolice medii (în medie cu 2,6 mmHg). În acest studiu incidența greței, cefaleei, vărsăturilor, amețelilor, dispepsiei și asteniei a fost mai mare în cazul terapiei combinate comparativ cu TSN singur.

Nu au fost studiate siguranța și eficacitatea administrării CHAMPIX în asociere cu alte tratamente de renunțare la fumat.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Conform unui număr moderat de date privind femeile gravide nu s-au evidențiat efecte malformative sau efecte toxice feto/neo-natale ale vareniclinei (vezi pct. 5.1).

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea vareniclinei în timpul sarcinii (vezi pct. 5.1).

### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă vareniclina este excretată în laptele matern uman. Studiile la animale sugerează că vareniclina se excretă în laptele matern. Decizia fie a continuării/întreruperii alăptării fie a continuării/întreruperii terapiei cu CHAMPIX trebuie luată având în vedere beneficiile alăptării copilului și beneficiile tratamentului cu CHAMPIX pentru mamă.

### Fertilitatea

Nu există date clinice cu privire la efectul vareniclinei asupra fertilității.

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc la oameni pe baza studiilor standard de fertilitate efectuate la femele și masculi de șobolan (vezi pct. 5.3).

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

CHAMPIX poate avea o influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. CHAMPIX poate determina amețeli și somnolență și de aceea poate influența capacitatea de a conduce sau folosi utilaje. Pacienții trebuie sfătuiți să nu conducă, să nu manevreze utilaje sau să se implice în alte activități potențial riscante până când se va ști dacă acest medicament afectează capacitatea de a efectua aceste activități.

#### **4.8 Reacții adverse**

##### Rezumatul profilului de siguranță

Renunțarea la fumat cu sau fără tratament asociază diverse simptome. De exemplu, la pacienții care încercau să renunțe la fumat, au fost raportate: dispoziție disforică sau depresivă; insomnie, iritabilitate, frustrare sau furie; anxietate; dificultăți de concentrare; neliniște; bradicardie; apetit crescut sau creștere ponderală. În niciunul dintre protocoalele sau analizele studiilor cu CHAMPIX nu s-a făcut nicio încercare de a diferenția reacțiile adverse asociate medicamentului studiat față de cele asociate întreruperii nicotinei. Reacțiile adverse la medicament se bazează pe evaluarea datelor obținute din studiile clinice de fază 2-3 efectuate anterior punerii pe piață a medicamentului și au fost actualizate pe baza datelor cumulate obținute din 18 studii clinice placebo controlate, efectuate anterior și după punerea pe piață, care au inclus aproximativ 5000 de pacienți tratați cu vareniclină.

La pacienții tratați cu doza recomandată de 1 mg de două ori pe zi, cel mai frecvent eveniment advers raportat după o perioadă inițială de creștere a dozei, a fost greața (28,6%). În majoritatea cazurilor, greața a apărut precoce în timpul tratamentului și a fost de intensitate ușoară spre medie, dar rareori a determinat întreruperea terapiei.

##### Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel

În tabelul de mai jos sunt enumerate toate reacțiile adverse, care apar cu o frecvență mai mare față de placebo, clasificate pe aparate, sisteme și organe (foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ) și rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ )). În cadrul fiecărui grup, efectele adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

<b>Aparate, Sisteme și Organe</b>	<b>Reacții adverse</b>
<b>Infecții și infestări</b>	
Foarte frecvente	Rinofaringită
Frecvente	Bronșită, sinuzită
Mai puțin frecvente	Infecții fungice, infecții virale
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	
Rare	Scăderea numărului de trombocite
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	
Frecvente	Creștere ponderală, scăderea apetitului alimentar, creșterea apetitului alimentar
Mai puțin frecvente	Hiperglicemie
Rare	Diabet zaharat, polidipsie
<b>Tulburări psihice</b>	
Foarte frecvente	Vise anormale, insomnie
Mai puțin frecvente	Ideație suicidară, agresivitate, reacții de panică, anomalii de gândire, neliniște, modificări ale stării de dispoziție, depresie*, anxietate*, halucinații*, libido crescut, libido scăzut
Rare	Psihoză, somnambulism, comportament anormal, disforie, bradifrenie
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	
Foarte frecvente	Cefalee
Frecvente	Somnolență, amețeli, disgeuzie
Mai puțin frecvente	Crize convulsive, tremor, letargie, hipoestezie
Rare	Accident cerebrovascular, hipertonie, dizartrie, dificultăți de coordonare, hipogeuzie, tulburări ale ritmului circadian
<b>Tulburări oculare</b>	
Mai puțin frecvente	Conjunctivită, durere oculară
Rare	Scotoame, modificări de culoare ale sclerei, midriază, fotofobie, miopie, creșterea lacrimației
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>	
Mai puțin frecvente	Tinitus
<b>Tulburări cardiace</b>	
Mai puțin frecvente	Infarct miocardic, angină pectorală, tahicardie, palpitații, creșterea ritmului cardiac
Rare	Fibrilație atrială, electrocardiogramă: subdenivelarea segmentului ST, scăderea amplitudinii undei T
<b>Tulburări vasculare</b>	
Mai puțin frecvente	Hipertensiune arterială, bufeuri
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	
Frecvente	Dispnee, tuse
Mai puțin frecvente	Inflamația tractului respirator superior, congestia tractului respirator, disfonie, rinită alergică, iritare faringiană, congestie sinusală, sindrom de tuse al tractului respirator superior, rinoree
Rare	Durere faringiană, sforăit



<b>Aparate, Sisteme și Organe</b>	<b>Reacții adverse</b>
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	
Foarte frecvente	Greață
Frecvente	Boală de reflux gastro-esofagian, vărsături, constipație, diaree, distensie abdominală, durere abdominală, durere de dinți, dispepsie, flatulență, xerostomie
Mai puțin frecvente	Hematochezie, gastrită, modificări de tranzit intestinal, eructații, stomatită aftoasă, durere gingivală,
Rare	Hematemeză, materii fecale anormale, limbă încărcată
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	
Frecvente	Erupții cutanate tranzitorii, prurit
Mai puțin frecvente	Eritem, acnee, hiperhidroză, transpirații nocturne
Rare	Reacții cutanate severe, incluzând sindrom Stevens Johnson și eritem polimorf, angioedem
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	
Frecvente	Artralgie, mialgie, dureri dorsale
Mai puțin frecvente	Spasme musculare, durere toracică musculoscheletală
Rare	Rigiditate articulară, costocondrită
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	
Mai puțin frecvente	Polakiurie, nocturie
Rare	Glicozurie, poliurie
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>	
Mai puțin frecvente	Menoragie
Rare	Secreție vaginală, disfuncții sexuale
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	
Frecvente	Durere toracică, fatigabilitate
Mai puțin frecvente	Disconfort toracic, boală pseudogripală, febră, astenie, stare generală de rău
Rare	Frisoane, chisturi
<b>Investigații diagnostice</b>	
Frecvente	Anomalii ale testelor funcției hepatice
Rare	Anomalii ale analizei spermei, creșterea proteinei C-reactive, scăderea valorii calciului plasmatic
*Frecvențele sunt estimate dintr-un studiu observațional de cohortă realizat după punerea pe piață a medicamentului	

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

#### **4.9 Supradozaj**

În studiile clinice anterioare punerii pe piață a medicamentului nu au fost raportate cazuri de supradozaj.

În caz de supradozaj, trebuie instituite măsurile standard de susținere.

S-a demonstrat că vareniclina poate fi dializată la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (vezi pct. 5.2); cu toate acestea, nu există experiență privind utilizarea dializei în caz de supradozaj.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente cu acțiune asupra sistemului nervos; Medicamente utilizate pentru tratamentul dependenței; Medicamente utilizate în dependența de nicotină, codul ATC: N07BA03

#### Mecanism de acțiune

Vareniclina se leagă cu afinitate și selectivitate mare de receptorii acetilcolinici nicotiniци neuronali de tip  $\alpha 4\beta 2$ , la nivelul cărora acționează ca agonist parțial – un compus care are atât activitate agonistă, cu eficacitate intrinsecă mai scăzută decât nicotina, cât și activitate antagonistă în prezența nicotinei.

Studiile electrofiziologice *in vitro* și studiile neurochimice *in vivo* au demonstrat că vareniclina se leagă de receptorii acetilcolinici nicotiniци neuronali  $\alpha 4\beta 2$  și stimulează activitatea mediată de receptor, dar la un nivel semnificativ mai mic față de nicotină. La om, nicotina competiționează pentru același situs de legare  $\alpha 4\beta 2$  nAChR pentru care vareniclina are afinitate mai mare. Astfel, vareniclina poate bloca eficient capacitatea nicotinei de a activa complet receptorii  $\alpha 4\beta 2$  și sistemul dopaminergic mezolimbic, mecanismul neuronal care stă la baza proceselor de consolidare și recompensă care întrețin fumatul. Vareniclina este înalt selectivă și se leagă mai puternic de receptorul  $\alpha 4\beta 2$  ( $K_i=0.15$  nM) decât de alți receptori nicotiniци comuni ( $\alpha 3\beta 4$   $K_i=84$  nM,  $\alpha 7$   $K_i=620$  nM,  $\alpha 1\beta\gamma\delta$   $K_i=3,400$  nM) sau decât de receptorii și transportorii non-nicotiniци ( $K_i > 1\mu\text{M}$ , cu excepția receptorilor 5-HT3:  $K_i=350$  nM).

#### Efecte farmacodinamice

Eficacitatea CHAMPIX în renunțarea la fumat rezultă din activitatea parțial agonistă a vareniclinei asupra receptorului nicotinic  $\alpha 4\beta 2$ , unde, consecutiv legării, produce un efect suficient pentru atenuarea simptomelor de dorință de a fuma și de întrerupere a fumatului (activitate agonistă), în timp ce determină simultan reducerea efectelor de consolidare și recompensă ale fumatului prin prevenirea legării nicotinei de receptorii  $\alpha 4\beta 2$  (activitate antagonistă).

#### Eficacitate și siguranță clinică

Terapiile pentru renunțarea la fumat au șanse mai mari de succes la pacienții care sunt motivați să întrerupă fumatul și cărora li se oferă sprijin și sfaturi suplimentare.

Eficacitatea CHAMPIX în renunțarea la fumat a fost demonstrată în 3 studii clinice care au inclus fumători cronici de țigarete ( $\geq 10$  țigarete pe zi). Două mii șase sute nouăsprezece (2619) pacienți au utilizat CHAMPIX 1 mg de două ori pe zi (doză crescută pe durata primei săptămâni), 669 pacienți au utilizat bupropionă 150 mg de două ori pe zi (doză crescută de asemenea) și 684 pacienți au utilizat placebo.

#### *Studii clinice comparative*

Două studii clinice dublu-orb prospective identice au comparat eficacitatea CHAMPIX (1 mg de două ori pe zi), bupropionei cu eliberare prelungită (150 mg de două ori pe zi) și placebo în vederea renunțării la fumat. În aceste studii cu durata de 52 de săptămâni, pacienții au primit tratament timp de 12 săptămâni, urmate de o etapă de 40 de săptămâni fără tratament.

Obiectivul primar al celor două studii a fost renunțarea totală la fumat timp de 4 săptămâni (4W-CQR) confirmată prin valorile de monoxid de carbon (CO), între săptămânile 9 și 12. Obiectivul primar pentru CHAMPIX a demonstrat superioritate statistică față de bupropionă și placebo.

După etapa de 40 de săptămâni fără tratament, un obiectiv secundar cheie pentru ambele studii a fost Rata de Întrerupere Continuă (ÎC) în săptămâna 52. ÎC a fost definită ca proporția subiecților tratați care nu au fumat (nici măcar un fum sau o țigară) începând din săptămâna 9 până în săptămâna 52 iar valoarea CO exhalat nu a depășit > 10 ppm. 4W-CQR (între săptămânile 9 și 12) și rata ÎC (între săptămânile 9 și 52) din studiile 1 și 2 sunt incluse în următorul tabel:

	Studiul 1 (n=1022)		Studiul 2 (n=1023)	
	4W CQR	ÎC Săpt 9-52	4W CQR	ÎC Săpt 9-52
CHAMPIX	44,4%	22,1%	44,0%	23,0%
Bupropionă	29,5%	16,4%	30,0%	15,0%
Placebo	17,7%	8,4%	17,7%	10,3%
Risc relativ CHAMPIX față de placebo	3,91 p < 0,0001	3,13 p < 0,0001	3,85 p < 0,0001	2,66 p < 0,0001
Risc relativ CHAMPIX față de bupropionă	1,96 p < 0,0001	1,45 p=0,0640	1,89 p < 0,0001	1,72 p=0,0062

*Simptomele de întrerupere, dorință de a fuma și reflexul condiționat prin fumat raportate de pacienți*  
În ambele studii (1 și 2), pe durata tratamentului activ, simptomele de întrerupere și dorință de a fuma au fost semnificativ reduse la pacienții randomizați la CHAMPIX comparativ cu placebo. De asemenea, comparativ cu placebo, CHAMPIX reduce semnificativ reflexul condiționat de "recompensă" prin fumat care poate întreține acest comportament la pacienții care fumează în timpul tratamentului. Efectul vareniclinei asupra dorinței de a fuma, simptomelor legate de întrerupere și asupra mecanismului de condiționare ale fumatului nu au fost măsurate în timpul perioadei de urmărire pe termen lung fără terapie.

#### *Studiul de menținere a abstenenței*

Al treilea studiu a evaluat beneficiile terapiei cu CHAMPIX pe o durată suplimentară de 12 săptămâni asupra menținerii abstenenței. Studiul a fost deschis, iar pacienții (n= 1927) au utilizat 1 mg de CHAMPIX de două ori pe zi timp de 12 săptămâni. Pacienții care au renunțat la fumat până la săptămâna 12 au fost apoi randomizați să utilizeze CHAMPIX 1 mg de două ori pe zi sau placebo pentru încă 12 săptămâni, pentru o durată totală a studiului de 52 de săptămâni.

Obiectivul primar al studiului a fost rata de întrerupere continuă confirmată prin CO, începând cu săptămâna 13 până în săptămâna 24, într-un stadiu de tratament dublu orb. Un obiectiv secundar cheie a fost rata abstenenței continue (ÎC) din săptămâna 13 până în săptămâna 52.

Acest studiu a demonstrat beneficiile unei terapii suplimentare de 12 săptămâni cu CHAMPIX 1 mg de două ori pe zi pentru menținerea renunțării la fumat comparativ cu placebo: superioritatea față de placebo, din punct de vedere al ÎC, s-a menținut până la săptămâna 52. Rezultatele cheie sunt expuse în tabelul următor:

#### **Ratele de întrerupere continuă a fumatului la subiecții tratați cu Champix versus placebo**

	CHAMPIX n=602	Placebo N=604	Diferența (ÎÎ 95%)	Risc relativ (ÎÎ 95%)
ÎC* Săpt 13-24	70,6%	49,8%	20,8% (15,4%, 26,2%)	2,47 (1,95, 3,15)
ÎC* Săpt 13-52	44,0%	37,1%	6,9% (1,4%, 12,5%)	1,35 (1,07, 1,70)

\*ÎC: Rata de întrerupere continuă a fumatului

Experiența clinică cu CHAMPIX la populația de origine africană este limitată astfel încât eficacitate clinică nu a fost determinată.

### *Data flexibilă de renunțare între săptămânile 1 și 5*

Eficacitatea și siguranța vareniclinei a fost evaluată la fumători care au avut flexibilitatea de a renunța între săptămânile de tratament 1 și 5. În timpul acestui studiu cu durata de 24 de săptămâni, pacienților li s-a administrat tratament timp de 12 săptămâni, urmate de o perioadă de monitorizare de 12 de săptămâni, fără tratament. Rata de renunțare totală la fumat timp de 4 săptămâni (între săptămânile 9 și 12) (4W CQR) pentru vareniclină și placebo a fost de 53,9% și respectiv 19,4% (diferența=34,5%, 95 % ÎI: 27,0%-42,0%) și rata de întrerupere continuă a fumatului (ÎC) între săptămânile 9-24 a fost de 35,2% (vareniclină) comparativ cu 12,7% (placebo) (diferența=22,5%, 95% ÎI: 15,8% - 29,1%). Pacienților care nu doresc sau nu sunt capabili să stabilească o dată țintă de renunțare în primele 1-2 săptămâni de tratament, li se poate propune să înceapă tratamentul și apoi să își aleagă propria dată țintă de renunțare în decurs de 5 săptămâni.

### *Studiu efectuat la pacienți re-tratați cu CHAMPIX*

CHAMPIX a fost evaluat într-un studiu dublu-orb, placebo controlat, efectuat la 494 pacienți care avuseseră o încercare anterioară de a renunța la fumat cu ajutorul CHAMPIX și care fie nu reușiseră să renunțe la fumat, fie reîncepuseră să fumeze după tratament. Au fost excluși subiecții la care apăruse un eveniment advers îngrijorător în timpul tratamentului anterior. Subiecții au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra CHAMPIX 1 mg, de două ori pe zi (N=249) sau placebo (N=245) pe o perioadă de tratament de 12 săptămâni și au fost urmăriți timp de 40 săptămâni după tratament. Pacienții incluși în acest studiu utilizaseră anterior CHAMPIX pentru a încerca să renunțe la fumat (pe o durată totală a tratamentului de minim două săptămâni), cu cel puțin trei luni înainte de intrarea în studiu și fumau de cel puțin patru săptămâni.

La pacienții tratați cu CHAMPIX, rata de întrerupere confirmată prin CO a fost superioară între săptămânile 9 și 12, precum și între săptămânile 9 și 52 comparativ cu subiecții la care s-a administrat placebo. Rezultatele principale sunt rezumate în tabelul următor:

#### **Ratele de întrerupere continuă a fumatului la subiecții tratați cu Champix versus placebo**

	CHAMPIX n=249	Placebo n=245	Risc relativ (ÎI 95%), valoarea p
ÎC* Săpt 9-12	45,0%	11,8%	7,08 (4,34, 11,55), p<0,0001
ÎC* Săpt 9-52	20,1%	3,3%	9,00 (3,97, 20,41), p<0,0001

\*ÎC: Rata de întrerupere continuă a fumatului

### *Abordarea treptată a renunțării la fumat*

CHAMPIX a fost evaluat în cadrul unui studiu dublu-orb, placebo controlat, cu durata de 52 de săptămâni, cu 1510 subiecți care nu au putut sau nu au fost dispuși să renunțe la fumat în decurs de patru săptămâni, dar au fost dispuși să reducă treptat fumatul, pe o perioadă de 12 săptămâni, până la renunțare. Subiecții au fost randomizați pentru a li se administra fie CHAMPIX 1 mg de două ori pe zi (n=760), fie placebo (n=750) timp de 24 de săptămâni, fiind urmăriți ulterior tratamentului până în săptămâna 52. Subiecții au fost instruiți să scadă numărul țigărilor fumate cu cel puțin 50% până la finalul primelor 4 săptămâni de tratament, urmând o scădere suplimentară de 50% din săptămâna a patra până în săptămâna a opta de tratament, cu scopul atingerii abstinentei complete în 12 săptămâni. După faza de scădere inițială, cu durata de 12 săptămâni, subiecții au continuat tratamentul timp de încă 12 săptămâni. Subiecții tratați cu CHAMPIX au înregistrat o rată de întrerupere continuă a fumatului semnificativ mai mare comparativ cu placebo; rezultatele principale sunt rezumate în tabelul următor:

### **Ratele de întrerupere continuă a fumatului la subiecții tratați cu Champix versus placebo**

	CHAMPIX n=760	Placebo n=750	Risc relativ (ÎI 95%), valoarea p
ÎC* Săpt 15-24	32,1%	6,9%	8,74 (6,09, 12,53), p<0,0001
ÎC* Săpt 21-52	27,0%	9,9%	4,02 (2,94, 5,50), p<0,0001

\*ÎC: Rata de întrerupere continuă a fumatului

Profilul de siguranță al CHAMPIX în acest studiu a fost concordant cu cel din studiile anterioare punerii pe piață.

#### *Pacienți cu afecțiuni cardiovasculare*

CHAMPIX a fost evaluat într-un studiu randomizat, dublu-orb, placebo controlat la pacienți cu boală cardiovasculară stabilă (alta decât hipertensiune arterială sau în plus față de hipertensiune arterială) diagnosticată de mai mult de 2 luni. Pacienții au fost randomizați la CHAMPIX 1 mg de două ori pe zi (n=353) sau placebo (n=350) timp de 12 săptămâni și apoi au fost supravegheați timp de 40 de săptămâni după terminarea tratamentului. Rata de renunțare totală la fumat timp de 4 săptămâni (4W CQR) pentru vareniclină și placebo a fost 47,3% și respectiv 14,3%, iar rata de întrerupere continuă (ÎC) în săptămânile 9 – 52 a fost 19,8% (vareniclină) față de 7,4% (placebo).

Decesele și evenimentele cardiovasculare grave au fost atribuite în orb de către o comisie independentă. Următoarele evenimente atribuite au apărut cu o frecvență  $\geq 1\%$  în ambele grupuri de tratament în timpul tratamentului (sau în perioada de 30 de zile post-tratament): infarct miocardic nonletal (1,1% față de 0,3% pentru CHAMPIX respectiv pentru placebo) și spitalizare pentru angină pectorală (0,6% față de 1,1%). În afara tratamentului în cadrul fazei de urmărire până la săptămâna 52, evenimentele atribuite au inclus revascularizare coronariană (2,0% față de 0,6%), spitalizare pentru angină pectorală (1,7% față de 1,1%) și boală vasculară periferică nou diagnosticată sau internarea în vederea unei proceduri pentru o boală vasculară periferică (1,4% față de 0,6%). Unii dintre pacienții care au necesitat revascularizare, au fost supuși procedurii în cadrul managementului infarctului miocardic nonletal și spitalizării pentru angină pectorală. Pe parcursul studiului de 52 de săptămâni, la 0,3% dintre pacienții din brațul de tratament cu CHAMPIX s-au înregistrat decese de origine cardiovasculară și la 0,6% dintre pacienții din brațul placebo.

O meta-analiză a 15 studii clinice cu durată de tratament  $\geq 12$  săptămâni, în care au fost incluși 7002 pacienți (4190 CHAMPIX, 2812 placebo), a fost realizată pentru a evalua sistematic siguranța cardiovasculară a CHAMPIX. În meta-analiză a fost inclus studiul la pacienții cu boli cardiovasculare stabile, descris mai sus.

Principala analiză a siguranței cardiovasculare a inclus frecvența și momentul de apariție pentru un criteriu final compozit reprezentat de Evenimente Adverse Cardiovasculare Majore (EACM), definite prin: deces de natură cardiovasculară, infarct miocardic neletal și accident vascular cerebral neletal. Aceste evenimente incluse în criteriul final au fost atribuite în orb de către un comitet independent. Per ansamblu, s-a înregistrat un număr mic de EACM în timpul tratamentului (CHAMPIX 7 [0,17%]; placebo 2 [0,07%]) în studiile incluse în meta-analiză. În plus, un număr mic de EACM au fost înregistrate la cel mult 30 de zile de la încheierea tratamentului (CHAMPIX 13 [0,31%]; placebo 6 [0,21%]).

Meta-analiza a arătat că expunerea la CHAMPIX a determinat un indice de risc pentru EACM de 2,83 (interval de încredere 95% de la 0,76 la 10,55, p=0,12) la pacienții aflați în timpul tratamentului și de 1,95 (interval de încredere 95% de la 0,79 la 4,82, p=0,15) la pacienții aflați la cel mult 30 de zile de la încheierea tratamentului. Aceste valori sunt echivalente cu o creștere estimată a expunerii de 6,5 evenimente EACM respectiv 6,3 evenimente EACM la 1000 de pacienți – ani. Indicele de risc pentru EACM a fost mai ridicat la pacienții cu factori de risc cardiovascular în plus față de fumat în comparație cu pacienții fără alți factori de risc cardiovascular în afara de fumat. În

cadrul meta-analizei, ratele de mortalitate de orice cauză (CHAMPIX 6 [0,14%]; placebo 7 [0,25%]) și respectiv de natură cardiovasculară (CHAMPIX 2 [0,05%]; placebo 2 [0,07%]) au fost similare în brațele de tratament cu CHAMPIX și brațele placebo.

*Studiu de evaluare a siguranței cardiovasculare la subiecți cu și fără istoric de afecțiuni psihice*  
Siguranța cardiovasculară (CV) a CHAMPIX a fost evaluată în studiul efectuat la subiecți cu și fără istoric de afecțiuni psihice (studiul original; vezi pct. 5.1 – *Siguranța neuropsihică*) și extensia sa fără tratament, Studiul de evaluare a siguranței cardiovasculare, care a înrolat 4595 dintre cei 6293 de subiecți care au încheiat studiul original (N=8058) și i-a urmărit până în săptămâna 52. Dintre toți pacienții tratați în studiul original, 1749 (21,7%) au avut un risc CV mediu și 644 (8,0%) au avut un risc CV crescut, așa cum este definit de scorul Framingham.

Criteriul de evaluare final principal CV a fost timpul până la evenimentele adverse cardiovasculare majore (EACM), definite ca deces de natură cardiovasculară, infarct miocardic neletal sau accident vascular cerebral neletal în timpul tratamentului. Decesele și evenimentele cardiovasculare au fost atribuite de către o comisie independentă, în regim de evaluare de tip orb.

Tabelul următor prezintă incidența EACM și a Indicilor de risc față de placebo, pentru toate grupele de tratament, în timpul tratamentului și cumulativ pentru tratament plus 30 de zile și până la sfârșitul studiului.

	<b>CHAMPIX N=2016</b>	<b>Bupropionă N=2006</b>	<b>TSN N=2022</b>	<b>Placebo N=2014</b>
<b><i>În timpul tratamentului</i></b>				
EACM, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
<i>Indicele de risc (ÎI 95%) față de placebo</i>	0,29 (0,05, 1,68)	0,50 (0,10, 2,50)	0,29 (0,05, 1,70)	
<b><i>În timpul tratamentului plus 30 de zile</i></b>				
EACM, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
<i>Indicele de risc (ÎI 95%) față de placebo</i>	0,29 (0,05, 1,70)	0,51 (0,10, 2,51)	0,50 (0,10, 2,48)	
<b><i>Până la sfârșitul studiului</i></b>				
EACM, n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
<i>Indicele de risc (ÎI 95%) față de placebo</i>	0,39 (0,12, 1,27)	1,09 (0,42, 2,83)	0,75 (0,26, 2,13)	

Utilizarea CHAMPIX, a bupropionei și a TSN nu a fost asociată cu un risc crescut de EA CV la fumătorii tratați timp de până la 12 săptămâni și urmăriți timp de până la 1 an, comparativ cu placebo, deși din cauza numărului relativ redus de evenimente per total, o asociere nu poate fi complet exclusă.

*Pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) ușoară până la moderată*

În cadrul unui studiu clinic dublu-orb, randomizat, placebo controlat, efectuat la pacienți cu BPOC ușoară până la moderată au fost demonstrate eficacitatea și siguranța medicamentului CHAMPIX (1 mg administrat de 2 ori pe zi) pentru renunțarea la fumat. Pe parcursul acestui studiu cu durata de 52 de săptămâni, pacienților li s-a administrat tratament timp de 12 săptămâni, urmate de o perioadă de monitorizare de 40 de săptămâni, fără tratament. Criteriul de evaluare final principal al studiului a fost rata de abținere continuă în ultimele 4 săptămâni de tratament (4S RAC), din săptămâna a 9-a până la sfârșitul săptămânii a 12-a confirmată prin măsurarea CO în aerul expirat și un criteriu de evaluare final secundar important a constat în rata de abținere continuă (AC) din săptămâna a 9-a până în săptămâna a 52-a. Profilul de siguranță al vareniclinei, inclusiv la nivelul aparatului respirator, a fost comparabil cu raportările din alte studii clinice efectuate la populația generală. Rezultatele pentru 4S RAC (săptămânile 9-12) și rata AC (săptămânile 9-52) sunt prezentate în tabelul următor:

	<b>4S RAC</b>	<b>AC S 9-52</b>
CHAMPIX, (n = 248)	42,3%	18,5%
Placebo, (n = 251)	8,8%	5,6%
Risc relativ (CHAMPIX față de Placebo)	8,40 p < 0,0001	4,04 p < 0,0001

#### *Studiu la pacienți cu antecedente de afecțiuni depresive majore*

Eficacitatea vareniclinei a fost confirmată într-un studiu randomizat, controlat cu placebo, la 525 subiecți cu antecedente de depresie majoră în ultimii 2 ani sau care urmau în acel moment un tratament stabil. Ratele de întrerupere la acești pacienți au fost similare cu cele înregistrate la populația generală. Rata de abținere continuă între săptămânile 9-12 a fost 35,9% în grupul de tratament cu vareniclină față de 15,6% în grupul placebo (Risc relativ 3,35 (ÎI 95%, 2,16-5,21)) iar între săptămânile 9-52 a fost 20,3% față de respectiv 10,4% (Risc relativ 2,36 (ÎI 95%, 1.40-3.98)). Cele mai frecvente reacții adverse ( $\geq 10\%$ ) la pacienții care au utilizat vareniclină au fost greață (27,0% comparativ cu 10,4% la cei cu placebo), cefalee (16,8% comparativ cu 11,2%), vise anormale (11,3% comparativ cu 8,2%), insomnie (10,9% comparativ cu 4,8%) și iritabilitate (10,9% comparativ cu 8,2%). Evaluările psihiatrice au demonstrat că nu există nicio diferență între grupul cu vareniclină și cel cu placebo și că, pe parcursul studiului, nu s-a înregistrat agravarea depresiei sau alte simptome psihiatrice, în niciunul dintre grupurile de tratament.

#### *Studiu la pacienți cu schizofrenie stabilă sau tulburare schizoafectivă*

Siguranța și tolerabilitatea vareniclinei au fost evaluate într-un studiu dublu orb la 128 de fumători cu schizofrenie stabilă sau tulburare schizoafectivă, care urmau tratament cu antipsihotice, randomizați în raport 2:1 la vareniclină (1 mg de două ori pe zi) sau placebo timp de 12 săptămâni, urmate de o perioadă de urmărire fără tratament de 12 săptămâni.

Cele mai frecvente evenimente adverse la pacienții cărora li s-a administrat vareniclină au fost greață (23,8% față de 14,0% pentru placebo), cefalee (10,7% față de 18,6% pentru placebo) și vărsături (10,7% față de 9,3% pentru placebo). Dintre evenimentele adverse neuropsihiatrice raportate, insomnia a fost singurul eveniment raportat în ambele grupuri de tratament la  $\geq 5\%$  dintre pacienți, cu o incidență mai mare în grupul de tratament cu vareniclină față de grupul placebo (9,5% față de 4,7%)

Per ansamblu, nu a fost înregistrată înrăutățirea schizofreniei conform scalelor psihiatrice în niciunul dintre grupurile de tratament și nu au existat modificări generale ale semnelor extrapiramidale. Comparativ cu placebo, în grupul de tratament cu vareniclină o proporție mai mare de pacienți au raportat ideea de suicid sau comportament suicidar înainte de înrolare (de-a lungul vieții) și după încheierea perioadei de tratament activ (din Ziua 33 până în Ziua 85 după ultima doză de tratament). Pe parcursul perioadei de tratament activ, incidența evenimentelor legate de suicid a fost asemănătoare la pacienții tratați cu vareniclină și la cei cu placebo (11 față de 9,3 %). Procentul de pacienți cu evenimente legate de suicid pe parcursul perioadei de tratament activ față de perioada post-tratament, a rămas neschimbat în grupul de tratament cu vareniclină, în cazul grupului placebo acest procent fiind mai scăzut în perioada post-tratament. Cu toate că nu au existat suiciduri finalizate, a fost înregistrată o tentativă de suicid la un pacient din grupul de tratament cu vareniclină, care pe parcursul vieții avusese mai multe tentative similare. Datele limitate disponibile din acest unic studiu cu privire la renunțarea la fumat nu sunt suficiente pentru a permite tragerea unei concluzii definitive în ceea ce privește siguranța la pacienții cu schizofrenie sau tulburare schizoafectivă.

#### *Studiu de siguranță neuropsihică desfășurat la subiecți cu și fără antecedente de afecțiuni psihice*

Vareniclina a fost evaluată în cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu comparator activ și cu placebo, care a inclus subiecți ce aveau antecedente de afecțiuni psihice (cohortă psihiatrică, N=4074) și subiecți care nu aveau asemenea antecedente (cohortă non-psihiatrică, N=3984). Subiecții cu vârste cuprinse între 18 și 75 ani, care fumau 10 sau mai multe țigarete pe zi, au fost randomizați în raportul 1:1:1:1 pentru a li se administra vareniclină 1 mg de două ori pe zi, bupropionă SR 150 mg de două ori pe zi, terapie de substituție nicotinică (TSN) 21 mg/zi cu scădere treptată a dozei sau placebo

pe o perioadă de tratament de 12 săptămâni; ulterior, au fost supuși unei perioade de urmărire de încă 12 săptămâni.

Obiectivul primar de siguranță a fost reprezentat de o combinație a următoarelor reacții adverse neuropsihice (NPS): reacții severe de anxietate, depresie, senzație de anormalitate sau ostilitate și/sau reacții moderate sau severe de agitație, agresivitate, iluzii, halucinații, ideație criminală, manie, panică, paranoia, psihoză, ideație suicidară, comportament suicidar sau suicid finalizat.

Tabelul de mai jos prezintă ratele obiectivului primar compozit alcătuit din reacții adverse neuropsihice (NPS) pe grupe de tratament și diferențele de risc (DR) (ÎI 95%) față de placebo, în **cohorta non-psihiatrică**.

În plus, tabelul prezintă subsetul obiectivului compozit alcătuit din reacții adverse (RA) NPS de intensitate severă:

	<b>Cohortă non-psihiatrică N=3984</b>			
	<b>Vareniclină</b>	<b>Bupropionă</b>	<b>TSN</b>	<b>Placebo</b>
<b>Număr de pacienți tratați</b>	990	989	1006	999
<b>Obiectiv primar compozit alcătuit din RA NPS, n (%)</b>	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
<b>DR (ÎI 95%) față de placebo</b>	-1,28 (-2,40, -0,15)	-0,08 (-1,37, 1,21)	-0,21 (-1,54, 1,12)	
<b>Obiectiv compozit alcătuit din RA NPS de intensitate severă, n (%)</b>	1 (0,1)	4 (0,4)	3 (0,3)	5 (0,5)

RA = reacție adversă; TSN = Terapie de substituție nicotinică sub formă de plasturi

Ratele reacțiilor care alcătuiesc obiectivul compozit au fost mici la toate grupurile de tratament și au fost similare sau mai mici pentru fiecare dintre tratamentele active comparativ cu placebo. Utilizarea vareniclinei, bupropionei și TSN în cohorta non-psihiatrică nu s-a asociat cu un risc crescut semnificativ de reacții adverse NPS din cadrul obiectivului primar compozit comparativ cu placebo (valorile ÎI 95% au fost mai mici sau egale cu zero).

Procentul subiecților cu ideație suicidară și/sau comportament suicidar, conform scalei Columbia de evaluare a severității pentru suicid (Columbia-Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS) a fost similar în grupul cu vareniclină și cel cu placebo în perioada tratamentului și în cea a urmăririi fără tratament, după cum este indicat în următorul tabel:



	<b>Cohortă non-psihiatrică N=3984</b>			
	<b>Vareniclină</b>  <b>N=990 n (%)</b>	<b>Bupropionă</b>  <b>N=989 n (%)</b>	<b>TSN</b>  <b>N=1006 n (%)</b>	<b>Placebo</b>  <b>N=999 n (%)</b>
<b>În timpul tratamentului</b>				
Număr de pacienți evaluați	988	983	996	995
Comportament și/sau ideeație suicidar(ă)	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Comportament suicidar	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Ideație suicidară	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
<b>În timpul urmăririi</b>				
Număr de pacienți evaluați	807	816	800	805
Comportament și/sau ideeație suicidar(ă)	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Comportament suicidar	0	1 (0,1)	0	0
Ideație suicidară	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

TSN=terapie de substituție nicotinică sub formă de plasturi

A existat un caz de suicid finalizat, care a intervenit în timpul tratamentului unui subiect din cohorta non-psihiatrică, tratat cu placebo.

Tabelul de mai jos prezintă ratele obiectivului primar compozit alcătuit din reacții adverse NPS pe grupe și DR-urile (ÎI 95%) față de placebo, în **cohorta psihiatrică**. De asemenea, sunt prezentate și componentele individuale ale obiectivului.

În plus, tabelul prezintă subsetul obiectivului compozit alcătuit din RA NPS de intensitate severă:

	<b>Cohortă psihiatrică N=4074</b>			
	<b>Vareniclină</b>	<b>Bupropionă</b>	<b>TSN</b>	<b>Placebo</b>
<b>Număr de pacienți tratați</b>	1026	1017	1016	1015
<b>Obiectiv primar compozit alcătuit din RA NPS, n (%)</b>	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
<b>DR (ÎI 95%) față de placebo</b>	1,59 (-0,42, 3,59)	1,78 (-0,24, 3,81)	0,37 (-1,53, 2,26)	
<b>Componentele obiectivului primar alcătuit din RA NPS, n (%):</b>				
Anxietate <sup>a</sup>	5 (0,5)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Depresie <sup>a</sup>	6 (0,6)	4 (0,4)	7 (0,7)	6 (0,6)
Senzație de anormalitate <sup>a</sup>	0	1 (0,1)	0	0
Ostilitate <sup>a</sup>	0	0	0	0
Agitație <sup>b</sup>	25 (2,4)	29 (2,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
Agresivitate <sup>b</sup>	14 (1,4)	9 (0,9)	7 (0,7)	8 (0,8)
Iluzii <sup>b</sup>	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Halucinații <sup>b</sup>	5 (0,5)	4 (0,4)	2 (0,2)	2 (0,2)
Ideație criminală <sup>b</sup>	0	0	0	0
Manie <sup>b</sup>	7 (0,7)	9 (0,9)	3 (0,3)	6 (0,6)
Panică <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)
Psihoză <sup>b</sup>	4 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,3)	1 (0,1)
Comportament suicidar <sup>b</sup>	1 (0,1)	1 (0,1)	0	1 (0,1)
Ideație suicidară <sup>b</sup>	5 (0,5)	2 (0,2)	3 (0,3)	2 (0,2)
Suicid finalizat <sup>b</sup>	0	0	0	0
<b>Obiectiv compozit alcătuit din RA NPS de intensitate severă, n (%)</b>	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

RA = reacție adversă; Grad<sup>a</sup> = RA de intensitate severă; Grad<sup>b</sup> = RA de intensitate moderată și severă; TSN = Terapie de substituție nicotinică sub formă de plasturi

Au existat mai multe reacții raportate la pacienții din cohorta psihiatrică, în fiecare grup de tratament, comparativ cu cohorta non-psihiatrică, iar incidența reacțiilor care alcătuiesc obiectivul compozit a fost mai mare pentru fiecare dintre tratamentele active comparativ cu placebo. Cu toate acestea, utilizarea vareniclinei, bupropionei și TSN în cohorta psihiatrică nu s-a asociat cu un risc crescut semnificativ de reacții adverse NPS din cadrul obiectivului primar compozit, comparativ cu placebo (valorile ÎI 95% au inclus zero).

În cohorta psihiatrică, procentul subiecților cu ideație suicidară și/sau comportament suicidar, conform scalei Columbia de evaluare a severității pentru suicid (Columbia-Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS) a fost similar în grupul cu vareniclină și cel cu placebo în perioada tratamentului și în cea a urmăririi fără tratament, după cum este indicat în următorul tabel:

	<b>Cohortă psihiatrică N=4074</b>			
	<b>Vareniclină</b>  N=1026 n (%)	<b>Bupropionă</b>  N=1017 n (%)	<b>TSN</b>  N=1016 n (%)	<b>Placebo</b>  N=1015 n (%)
<b>În timpul tratamentului</b>				
Număr de pacienți evaluați	1017	1012	1006	1006
Comportament și/sau ideeație suicidar(ă)	27 ( 2.7)	15 ( 1.5)	20 (2.0)	25 ( 2.5)
Comportament suicidar	0	1 (0.1)	0	2 (0.2)
Ideație suicidară	27 ( 2.7)	15 ( 1.5)	20 (2.0)	25 ( 2.5)
<b>În timpul urmăririi</b>				
Număr de pacienți evaluați	833	836	824	791
Comportament și/sau ideeație suicidar(ă)	14 (1.7)	4 (0.5)	9 (1.1)	11 (1.4)
Comportament suicidar	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Ideație suicidară	14 (1.7)	4 (0.5)	9 (1.1)	11 (1.4)

TSN = Terapie de substituție nicotinică sub formă de plasturi

În cohorta psihiatrică nu au existat cazuri de suicid finalizat.

Cele mai frecvent raportate reacții adverse la subiecții tratați cu vareniclină în acest studiu au fost similare cu cele observate în studiile anterioare punerii pe piață.

În ambele cohorte, subiecții tratați cu vareniclină au prezentat superioritate statistică în privința ratei de întrerupere continuă, confirmată prin CO, în intervalul dintre săptămânile 9 și 12 și dintre săptămânile 9 și 24 comparativ cu subiecții tratați cu bupropionă, plasturi cu nicotină și placebo (vezi tabelul de mai jos).

Rezultatele esențiale în privința eficacității sunt sumarizate în următorul tabel:

	<b>Cohortă non-psihiatrică</b>	<b>Cohortă psihiatrică</b>
<b>ÎC 9-12 n/N (%)</b>		
Vareniclină	382/1005 (38,0%)	301/1032 (29,2%)
Bupropionă	261/1001 (26,1%)	199/1033 (19,3%)
TSN	267/1013 (26,4%)	209/1025 (20,4%)
Placebo	138/1009 (13,7%)	117/1026 (11,4%)
<b>Comparații terapeutice: Risc relativ (ÎI 95%), valoarea p</b>		
Vareniclină față de placebo	4,00 (3,20, 5,00), P<0,0001	3,24 (2,56, 4,11), P<0,0001
Bupropionă față de placebo	2,26 (1,80, 2,85), P<0,0001	1,87 (1,46, 2,39), P<0,0001
TSN față de placebo	2,30 (1,83, 2,90), P<0,0001	2,00 (1,56, 2,55), P<0,0001
Vareniclină față de bupropionă	1,77 (1,46, 2,14), P<0,0001	1,74 (1,41, 2,14), P<0,0001
Vareniclină față de TSN	1,74 (1,43, 2,10), P<0,0001	1,62 (1,32, 1,99), P<0,0001
<b>ÎC 9-24 n/N (%)</b>		
Vareniclină	256/1005 (25,5%)	189/1032 (18,3%)
Bupropionă	188/1001 (18,8%)	142/1033 (13,7%)
TSN	187/1013 (18,5%)	133/1025 (13,0%)
Placebo	106/1009 (10,5%)	85/1026 (8,3%)
<b>Comparații terapeutice: Risc relativ (ÎI 95%), valoarea p</b>		
Vareniclină față de placebo	2,99 (2,33, 3,83), P<0,0001	2,50 (1,90, 3,29), P<0,0001
Bupropionă față de placebo	2,00 (1,54, 2,59), P<0,0001	1,77 (1,33, 2,36), P<0,0001
TSN față de placebo	1,96 (1,51, 2,54), P<0,0001	1,65 (1,24, 2,20), P=0,0007
Vareniclină față de bupropionă	1,49 (1,20, 1,85), P=0,0003	1,41 (1,11, 1,79), P=0,0047
Vareniclină față de TSN	1,52 (1,23, 1,89), P=0,0001	1,51 (1,19, 1,93), P=0,0008

ÎC = întrerupere continuă; ÎI = interval de încredere; TSN = Terapie de substituție nicotinică sub formă de plasturi

#### *Metaanalize și studii observaționale privind siguranța neuropsihiatrică*

Analizele datelor obținute din studii clinice nu au arătat dovezi ale unui risc crescut de evenimente neuropsihiatrice grave la administrarea de vareniclină comparativ cu placebo. În plus, studiile observaționale independente nu au susținut un risc crescut de evenimente neuropsihiatrice grave la pacienții tratați cu vareniclină comparativ cu pacienții cărora li s-a prescris terapie de substituție nicotinică (TSN) sau bupropionă.

#### *Întreruperea tratamentului*

Frecvența de întrerupere a tratamentului din cauza reacțiilor adverse a fost de 11,4% pentru vareniclină comparativ cu 9,7% pentru placebo. În acest grup, frecvențele de întrerupere a tratamentului pentru cele mai frecvente reacții adverse la pacienții tratați cu vareniclină au fost următoarele: greață (2,7% față de 0,6% pentru placebo), cefalee (0,6% față de 1,0% pentru placebo), insomnie (1,3% față de 1,2% pentru placebo) și vise anormale (0,2% față de 0,2% pentru placebo).

#### *Analizele studiilor clinice*

O meta-analiză a 5 studii randomizate, în regim dublu-orb, placebo controlate, care au inclus 1907 pacienți (1130 vareniclină, 777 placebo), a fost desfășurată pentru a evalua ideea suicidară și comportamentul suicidar pe Scala Columbia de evaluare a severității riscului suicidar (SESRS-C). Această meta-analiză a inclus un studiu (N=127) la pacienți cu antecedente de schizofrenie sau tulburare schizoafectivă și un alt studiu (N=525) la pacienți cu antecedente de depresie. Rezultatele nu au demonstrat nicio creștere a incidenței ideeații suicidare și/sau comportamentului suicidar la

pacienții tratați cu vareniclină comparativ cu cei la care s-a administrat placebo, după cum se arată în tabelul de mai jos. Dintre cei 55 de pacienți care au raportat ideea de suicidare sau comportament suicidar, 48 (24 vareniclină, 24 placebo) au fost din cele două studii care au înrolat pacienți cu antecedente de schizofrenie/tulburare schizoafectivă sau de depresie. Puțini pacienți au raportat aceste evenimente în celelalte trei studii (4 vareniclină, 3 placebo).

**Numărul de pacienți și rata de risc pentru ideea de suicidare și/sau comportament suicidar, raportată pe SESRS-C, într-o meta-analiză a 5 studii clinice de comparație a vareniclinei cu placebo:**

	<b>Vareniclină</b> (N=1130)	<b>Placebo</b> (N=777)
Pacienți cu ideea de suicidare și/sau comportament suicidar* [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Expunere pacient-ani	325	217
Rată de risc # (RR; ÎI 95%)	0,79 (0,46, 1,36)	

\* Dintre aceștia, câte un pacient din fiecare braț de tratament a raportat comportament suicidar

\*\* Pacienți cu evenimente până la 30 de zile după tratament; % nu sunt ponderate în funcție de studiu

# RR a ratelor de incidență per 100 pacient-ani

O meta-analiză a 18 studii clinice în regim dublu-orb, randomizate, placebo controlate, a fost efectuată pentru a evalua siguranța neuropsihiatrică a vareniclinei. Aceste studii au inclus cele 5 studii descrise mai sus, care au utilizat SESRS-C, și un total de 8521 pacienți (5072 vareniclină, 3449 placebo), dintre care unii prezentau afecțiuni psihiatrice. Rezultatele au arătat o incidență similară a evenimentelor adverse neuropsihiatrice combinate, excluzând tulburările de somn, la pacienții tratați cu vareniclină comparativ cu cei tratați cu placebo, cu o rată de risc (RR) de 1,01 (ÎI 95%: 0,89-1,15). Datele cumulate din aceste 18 studii au arătat o rată de incidență similară a categoriilor individuale de evenimente psihiatrice la pacienții tratați cu vareniclină comparativ cu cei la care s-a administrat placebo. Tabelul de mai jos descrie cel mai frecvent raportate ( $\geq 1\%$ ) categorii de evenimente adverse asociate cu siguranța psihiatrică, excluzând tulburările de somn și perturbările somnului.

**Evenimente adverse psihiatrice apărute la  $\geq 1\%$  din pacienți, din datele cumulate a 18 studii clinice:**

	<b>Vareniclină</b> (N=5072)	<b>Placebo</b> (N=3449)
Tulburări și simptome de anxietate	253 (5,0)	206 (6,0)
Tulburări și perturbări asociate dispoziției depresive	179 (3,5)	108 (3,1)
Tulburări și perturbări asociate dispoziției NCA*	116 (2,3)	53 (1,5)

\* NCA = neclasificate altfel

Numerele (procentajele) corespund numărului de pacienți care au raportat evenimentul

**Studii observaționale**

Patru studii observaționale, fiecare incluzând între 10000 și 30000 de utilizatori de vareniclină în analizele ajustate, au comparat riscul de evenimente neuropsihiatrice grave, inclusiv spitalizări neuropsihiatrice și autovătămare letală și neletală, la pacienții tratați cu vareniclină comparativ cu pacienții cărora li s-a prescris TSN sau bupropionă. Toate studiile au fost studii retrospective de cohortă și au inclus pacienți cu și fără antecedente psihiatrice. Toate studiile au utilizat metode statistice pentru controlul factorilor de confuzie, inclusiv prescrierea preferențială de vareniclină la pacienții mai sănătoși, deși există posibilitatea unei confuzii reziduale.

Două dintre studii nu au constatat nicio diferență în ceea ce privește riscul de spitalizări neuropsihiatrice între utilizatorii de vareniclină și utilizatorii de plasturi cu nicotină (Risc relativ [RR] 1,14; Interval de încredere [ÎI] 95%: 0,56-2,34 în primul studiu și 0,76; ÎI 95%: 0,40-1,46 în al doilea studiu). Puterea de detectare a diferențelor în aceste studii a fost limitată. Al treilea studiu nu a raportat nicio diferență privind riscul de evenimente adverse psihiatrice diagnosticate în cadrul unei

vizite la secția de urgență sau la internarea unui pacient între utilizatorii de vareniclină și utilizatorii de bupropionă (RR 0,85; ÎI 95%: 0,55-1,30). Pe baza raportărilor după punerea pe piață, bupropiona poate fi asociată cu evenimente adverse neuropsihiatrice.

Al patrulea studiu nu a arătat nicio dovadă a unui risc crescut de autovătămare letală și neletală (RR de 0,88; ÎI 95%: 0,52-1,49) la pacienții cărora li s-a prescris vareniclină comparativ cu pacienții cărora li s-a prescris TSN. Incidența suicidurilor detectate a fost rară în cele trei luni după inițierea oricărui tratament medicamentos de către pacienți (două cazuri din 31.260 utilizatori de vareniclină și șase cazuri din 81.545 utilizatori de TSN).

#### Studiu de cohortă privind sarcina

Un studiu de cohortă bazat pe grupuri de pacienți a comparat sugari expuși la CHAMPIX *in utero* (N=335) cu sugari născuți de mame care au fumat în timpul sarcinii (N=78412) și sugari născuți de mame nefumătoare (N=806438). În cadrul acestui studiu, la sugarii expuși la CHAMPIX *in utero*, comparativ cu sugarii născuți de mame care au fumat în timpul sarcinii s-au constatat incidențe mai scăzute de malformații congenitale (3,6% față de 4,3%), feți născuți morți (0,3% față de 0,5%), nașteri premature (7,5% față de 7,9%), feți mici pentru vârsta gestațională (12,5% față de 17,1%) și ruptură prematură a membranelor (3,6% față de 5,4%).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

Concentrațiile plasmatice maxime ale vareniclinei au apărut în mod tipic la 3-4 ore după administrarea orală. Consecutiv administrării de doze orale multiple la voluntari sănătoși, concentrațiile la starea de echilibru au fost atinse în 4 zile. Absorbția este teoretic completă după administrare orală și disponibilitatea sistemică este mare. Biodisponibilitatea orală a vareniclinei nu este afectată de alimente sau momentul administrării.

### Distribuție

Vareniclina se distribuie în țesuturi, inclusiv în creier. Volumul aparent de distribuție este în medie de 415 litri la starea de echilibru (VD%=50). Legarea de proteinele plasmatice a vareniclinei este scăzută ( $\leq 20\%$ ) și independentă de funcția renală sau vârstă. La rozătoare, vareniclina traversează bariera feto-placentară și se elimină în lapte.

### Metabolizare

Vareniclina este metabolizată minim, fiind 92% excretată sub formă nemodificată în urină și mai puțin de 10% excretată sub formă de metaboliți. Metaboliții minori în urină includ N-carbamoilglucuronid și hidroxivareniclină. În circulație, vareniclina reprezintă 91% din substanțele legate de medicament. Metaboliții minori în circulație includ N-carbamoilglucuronid și N-glucozilvareniclină.

Studiile *in vitro* au demonstrat că vareniclina nu inhibă enzimele citocromului P450 (ÎI<sub>50</sub> > 6400 ng/ml). A fost testată inhibiția următoarelor enzime P450: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 și 3A4/5. De asemenea, pe hepatocitele umane *in vitro*, s-a demonstrat că vareniclina nu induce activitatea enzimelor 1A2 și 3A4 ale citocromului P450. Prin urmare, este puțin probabil ca vareniclina să modifice farmacocinetica compușilor care sunt metabolizați primar prin enzimele citocromului P450.

## Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică al vareniclinei este de aproximativ 24 de ore. Eliminarea renală a vareniclinei se face în principal prin filtrare glomerulară și secreție tubulară activă prin transportor cationic organic, OCT2 (vezi pct. 4.5).

## Liniaritate/Non-liniaritate

Vareniclina prezintă o cinetică lineară după administrarea în doză unică (0,1 - 3 mg) sau în doze repetate (1-3 mg pe zi).

## Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Nu există diferențe clinice semnificative ale profilurilor farmacocinetice ale vareniclinei în funcție de vârstă, rasă, sex, statut de fumător, sau utilizarea concomitentă a altor medicamente, după cum a fost demonstrat în studii specifice de farmacocinetică și prin analize farmacocinetice populaționale.

### *Insuficiență hepatică*

Datorită faptului că metabolizarea hepatică nu este semnificativă, farmacocinetica vareniclinei nu ar trebui să fie modificată la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2).

### *Insuficiență renală*

Farmacocinetica vareniclinei a rămas nemodificată la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance estimat al creatininei  $> 50$  ml/min și  $\leq 80$  ml/min). La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance estimat al creatininei  $\geq 30$  ml/min și  $\leq 50$  ml/min), expunerea la vareniclină a crescut de 1,5 ori comparativ cu subiecții cu funcție renală normală (clearance estimat al creatininei  $> 80$  ml/min). La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance estimat al creatininei  $< 30$  ml/min), expunerea la vareniclină a crescut de 2,1 ori. La pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST), vareniclina a fost îndepărtată eficient prin dializă (vezi pct. 4.2).

### *Vârstnici*

Farmacocinetica vareniclinei la pacienții vârstnici cu funcție renală normală (cu vârste între 65-75 de ani) este similară cu cea a subiecților adulți tineri (vezi pct. 4.2). Pentru cazul pacienților vârstnici cu funcție renală redusă vezi pct. 4.2.

### *Copii și adolescenți*

La copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani (inclusiv) a fost investigată farmacocinetica vareniclinei după administrarea de doze unice și repetate și a fost aproximativ proporțională cu doza, în intervalul de doze luat în studiu, 0,5 mg – 2 mg pe zi. Concentrația plasmatică la starea de echilibru după expunerea sistemică zilnică la pacienții adolescenți cu greutate corporală  $> 55$  kg, determinată prin ASC (0-24), a fost comparabilă cu concentrația plasmatică la starea de echilibru la adulți, pentru aceleași doze. În urma administrării a 5 mg vareniclină de 2 ori pe zi, concentrația plasmatică la starea de echilibru după expunerea sistemică zilnică a fost, în medie, mai mare (cu aproximativ 40%) la pacienții adolescenți cu greutate corporală  $\leq 55$  kg decât cea înregistrată la pacienții adulți. Siguranța și eficacitatea nu au fost demonstrate la copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani și nu se pot face recomandări cu privire la doze (vezi pct. 4.2).

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele preclinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere. La șobolanii masculi cărora li s-a administrat vareniclină timp de 2 ani, s-a observat o creștere proporțională cu doza, a incidenței hibernomului (tumoră a grăsimii brune).

La feții de șobolani proveniți de la mame tratate cu vareniclină în timpul sarcinii, s-au observat scăderi ale fertilității și creșteri ale reacției bruște la zgomot (vezi pct. 4.6). Aceste efecte au fost observate numai după expunerile considerate semnificativ superioare expunerii umane maxime, indicând o relevanță clinică minimă. Datele preclinice sugerează că vareniclina are proprietăți de condiționare deși cu o intensitate mai mică decât nicotina. În studiile clinice la om, vareniclina a avut un potențial de abuz scăzut.

## **6. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleul comprimatelor

Celuloză, microcristalină  
Hidrogenofosfat de calciu, anhidru  
Croscarmeloză sodică  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Stearat de magneziu

#### Filmul de acoperire

Hipromeloză  
Dioxid de titan (E171)  
Macrogol 400  
Triacetină

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

Flacoane: 2 ani  
Blistere: 3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Blistere: A se păstra la temperaturi sub 30°C.  
Flacon din PEİD: Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

#### Pachet de întreținere a terapiei

Blistere din PVC-PCTFE/folie de aluminiu într-un pachet care conține 28 comprimate filmate a 0,5 mg în ambalaj secundar tip cartelă sigilat la căldură.

Blistere din PVC-PCTFE/folie de aluminiu într-un pachet care conține 56 comprimate filmate a 0,5 mg în ambalaj secundar tip cartelă sigilat la căldură.

Blistere din PVC/folie de aluminiu într-un pachet care conține 28 comprimate filmate a 0,5 mg în ambalaj secundar tip cartelă sigilat la căldură.

Blistere din PVC/folie de aluminiu într-un pachet care conține 56 comprimate filmate a 0,5 mg în ambalaj secundar tip cartelă sigilat la căldură.



Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii și sigiliu obținut prin inducție între polietilenă și folia de aluminiu, conținând 56 de comprimate filmate a 0,5 mg.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

#### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Marea Britanie

#### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 26 Septembrie 2006  
Data ultimei reînnoiri: 29 Iunie 2016

#### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CHAMPIX 1 mg, comprimate filmate

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține vareniclină 1 mg (sub formă de tartrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate cu dimensiunile de 5 mm x 10 mm.

Comprimate albastru deschis biconvexe, în formă de capsulă, marcate cu "Pfizer" pe o față și "CHX 1.0" pe cealaltă.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

CHAMPIX este indicat pentru renunțarea la fumat la adulți.

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

Doza recomandată este de 1 mg vareniclină de două ori pe zi, consecutiv creșterii dozei pe durata unei săptămâni, după cum urmează:

Zilele 1-3:	0,5 mg o dată pe zi
Zilele 4-7:	0,5 mg de două ori pe zi
Ziua 8 – Finalul tratamentului	1 mg de două ori pe zi

Pacientul trebuie să stabilească o dată la care va renunța la fumat. Administrarea CHAMPIX trebuie să înceapă de obicei cu 1-2 săptămâni înaintea acestei date (vezi pct. 5.1). Pacienții trebuie tratați cu CHAMPIX timp de 12 săptămâni.

Pentru pacienții care au renunțat cu succes la fumat la sfârșitul celor 12 săptămâni, poate fi luat în considerare un ciclu suplimentar de tratament cu CHAMPIX de 12 săptămâni, cu o doză de 1 mg de două ori pe zi pentru menținerea abstenenței (vezi pct. 5.1).

Pentru pacienții care nu pot sau nu sunt dispuși să renunțe brusc la fumat, trebuie luată în considerare o abordare treptată a renunțării la fumat cu ajutorul CHAMPIX. Pacienții trebuie să reducă fumatul în primele 12 săptămâni de tratament și să renunțe până la sfârșitul acestei perioade de tratament. După aceea, pacienții trebuie să continue administrarea CHAMPIX timp de încă 12 săptămâni, pentru un total de 24 de săptămâni de tratament (vezi pct. 5.1).

Este posibil ca pacienții motivați, care nu au reușit să renunțe la fumat în timpul terapiei anterioare cu CHAMPIX sau care reîncep fumatul după tratament, să beneficieze de o altă încercare de a renunța la fumat sub tratament cu CHAMPIX (vezi pct. 5.1).

În cazul pacienților care nu pot tolera reacțiile adverse ale CHAMPIX, doza poate fi redusă temporar sau permanent la 0,5 mg de două ori pe zi.

În terapia de renunțare la fumat, riscul de recădere este crescut în perioada imediat următoare terminării tratamentului. La pacienții cu risc crescut de recădere, poate fi luată în considerare scăderea progresivă a dozei (vezi pct. 4.4).

#### *Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2). Deoarece vârstnicii prezintă o probabilitate mai mare de a avea funcția renală scăzută, la recomandarea medicamentului trebuie avut în vedere statusul renal al unui pacient vârstnic.

#### *Insuficiență renală*

La pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance estimat al creatininei  $> 50$  ml/min și  $\leq 80$  ml/min) sau moderată (clearance estimat al creatininei  $\geq 30$  ml/min și  $\leq 50$  ml/min) nu este necesară ajustarea dozei.

Pentru pacienții cu insuficiență renală moderată care prezintă reacții adverse intolerabile, doza poate fi scăzută la 1 mg o dată pe zi.

Pentru pacienții cu insuficiență renală severă (clearance estimat al creatininei  $< 30$  ml/min), doza de CHAMPIX recomandată este de 1 mg o dată pe zi. Se va începe prin administrarea unei doze de 0,5 mg o dată pe zi în primele 3 zile și apoi se va crește doza la 1 mg o dată pe zi. Datorită experienței clinice insuficiente cu CHAMPIX la pacienții cu boală renală în stadiu terminal, tratamentul nu este recomandat la această grupă de pacienți.

#### *Insuficiență hepatică*

La pacienții cu insuficiență hepatică nu este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 5.2.).

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea CHAMPIX la copii sau adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la punctul 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind doza.

#### Mod de administrare

CHAMPIX este destinat administrării pe cale orală și comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă. CHAMPIX poate fi administrat cu sau fără alimente.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### **4.4 Atenționări speciale și precauții speciale pentru utilizare**

#### Efectele renunțării la fumat

Modificările fiziologice consecutive renunțării la fumat, cu sau fără tratament cu CHAMPIX, pot influența farmacocinetica sau farmacodinamica unor medicamente, pentru care poate fi necesară ajustarea dozelor (de exemplu teofilina, warfarina și insulina). Deoarece fumatul induce enzima CYP1A2, renunțarea la fumat poate determina creșterea valorilor plasmatice ale substraturilor care utilizează CYP1A2.

## Simptome neuropsihice

În cadrul experienței după punerea pe piață au fost raportate modificări de comportament sau de gândire, anxietate, psihoze, modificări ale dispoziției, comportament agresiv, depresie, ideea suicidară și comportament suicidar și tentative de suicid la pacienți care au încercat renunțarea la fumat cu CHAMPIX.

A fost efectuat un studiu clinic de dimensiuni mari, randomizat, dublu-orb, controlat cu comparator activ și cu placebo, pentru a compara riscul de reacții neuropsihice grave la pacienții cu și fără antecedente de afecțiuni psihice, tratați pentru renunțarea la fumat cu vareniclină, bupropionă, terapie de substituție nicotinică (TSN) sub formă de plasturi sau placebo. Obiectivul primar de siguranță a fost reprezentat de o combinație de reacții adverse neuropsihice raportate în cadrul experienței ulterioare punerii pe piață.

Utilizarea vareniclinei la pacienții cu și fără istoric de afecțiuni psihice nu a fost asociată cu un risc crescut de reacții adverse neuropsihice în cadrul obiectivului primar combinat comparativ cu placebo (vezi pct. 5.1 **Proprietăți farmacodinamice – Studiu desfășurat la subiecți cu și fără istoric de afecțiuni psihice**).

Starea depresivă, care poate include rar ideea suicidară și încercări de suicid, poate fi un simptom al întreruperii aportului de nicotină.

Medicii trebuie să fie conștienți de posibila apariție a simptomelor neuropsihice grave la pacienții care încearcă să renunțe la fumat, cu sau fără tratament. Dacă apar simptome neuropsihice grave în timpul tratamentului cu vareniclină, pacienții trebuie să întrerupă imediat administrarea de vareniclină și să contacteze un profesionist din domeniul sănătății pentru reevaluarea tratamentului.

## Antecedente de afecțiuni psihice

Renunțarea la fumat, cu sau fără farmacoterapie, a fost asociată cu exacerbarea bolii psihice concomitente (de exemplu depresie).

Studiile de renunțare la fumat cu CHAMPIX au furnizat date referitoare la pacienții cu antecedente de afecțiuni psihice (vezi pct. 5.1).

În cadrul unui studiu clinic de renunțare la fumat, reacțiile adverse neuropsihice au fost raportate mai frecvent la pacienții cu antecedente de afecțiuni psihice decât la cei care nu aveau aceste antecedente, indiferent de tratament (vezi pct. 5.1).

Se recomandă atenție la pacienții cu antecedente de afecțiuni psihice, iar pacienții trebuie sfătuiți corespunzător.

## Crize convulsive

În studiile clinice și în experiența acumulată după punerea pe piață a medicamentului, au fost raportate crize convulsive la pacienți tratați cu CHAMPIX care prezentau sau nu antecedente de crize convulsive. CHAMPIX trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de crize convulsive sau cu alte afecțiuni care pot micșora pragul convulsivant.

## Întreruperea tratamentului

La sfârșitul tratamentului, întreruperea administrării CHAMPIX a fost asociată cu o amplificare a iritabilității, nevoii imperioase de a fuma, depresiei și/sau insomniei la până la 3% dintre pacienți. Medicul trebuie să informeze pacientul despre acestea și să discute sau să ia în considerare scăderea progresivă a dozei.

### Evenimente cardiovasculare

Pacienții care urmează tratament cu CHAMPIX trebuie instruiți să informeze medicul de apariția unor noi simptome cardiovasculare sau de agravarea celor existente și să solicite imediat îngrijire medicală dacă resimt semnele și simptomele unui infarct miocardic sau accident vascular cerebral (vezi pct. 5.1).

### Reacții de hipersensibilitate

După punerea pe piață, au existat raportări de reacții de hipersensibilitate, incluzând angioedem, la pacienții tratați cu vareniclină. Semnele clinice au inclus umflarea feței, gurii (limbă, buze și gingii), gâtului (glotă și laringe) și a extremităților. Au existat rar rapoarte de angioedem care pune viața în pericol, necesitând atenția medicală de urgență datorită compromiterii funcției respiratorii. Pacienții care manifestă aceste simptome trebuie să întrerupă tratamentul cu vareniclină și să se adreseze imediat unui profesionist din domeniul sănătății.

### Reacții cutanate

De asemenea, după punerea pe piață au existat raportări de reacții cutanate rare, dar severe, incluzând sindrom Stevens-Johnson și eritem polimorf, la pacienții care utilizau vareniclină. Deoarece aceste reacții cutanate pot pune viața în pericol, pacienții trebuie să întrerupă tratamentul la primul semn de erupție cutanată tranzitorie sau reacție cutanată și să se adreseze imediat unui profesionist din domeniul sănătății.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Pe baza caracteristicilor vareniclinei și a experienței clinice de până în prezent, CHAMPIX nu prezintă interacțiuni medicamentoase semnificative clinic. Nu se recomandă ajustarea dozelor de CHAMPIX sau administrarea concomitentă a medicamentelor enumerate mai jos.

Studiile *in vitro* arată că este puțin probabil ca vareniclina să influențeze farmacocinetica compușilor metabolizați în principal de către enzimele citocromului P450.

În plus, deoarece metabolizarea vareniclinei reprezintă mai puțin de 10% din clearance-ul ei este puțin probabil ca substanțele active cunoscute a afecta sistemul citocromului P450 să influențeze farmacocinetica acestora (vezi pct. 5.2) și prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei de CHAMPIX.

Studiile *in vitro* arată că, la concentrații plasmatice terapeutice, vareniclina nu inhibă proteinele umane de transport renal. De aceea, este puțin probabil ca substanțele active care sunt eliminate prin secreție renală (de exemplu metformina – vezi mai jos) să fie afectate de vareniclină.

### Metformina

Vareniclina nu afectează farmacocinetica metforminei. Metformina nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii vareniclinei.

### Cimetidina

Administrarea concomitentă de cimetidină și vareniclină a crescut cu 29% expunerea sistemică la vareniclină, datorită unei scăderi a clearance-ului renal al vareniclinei. În cazul administrării concomitente a cimetidinei la pacienții cu funcție renală normală sau la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată nu se recomandă ajustarea dozelor. Trebuie evitată utilizarea concomitentă a cimetidinei și vareniclinei la pacienții cu insuficiență renală severă.

## Digoxina

Vareniclina nu influențează farmacocinetica la starea de echilibru a digoxinei.

## Warfarina

Vareniclina nu influențează farmacocinetica warfarinei. Timpul de protrombină (INR) nu a fost modificat de vareniclină. Renunțarea la fumat în sine poate determina modificări ale farmacocineticii warfarinei (vezi pct. 4.4).

## Alcool etilic

Datele clinice cu privire la orice interacțiune posibilă între alcoolul etilic și vareniclină sunt limitate. După punerea pe piață, au existat rapoartări de creștere a efectelor intoxicante ale alcoolului etilic la pacienții tratați cu vareniclină. Nu s-a stabilit o relație cauzală între aceste evenimente și vareniclină.

## Utilizarea altor terapii pentru renunțarea la fumat

### *Bupropiona*

Vareniclina nu influențează farmacocinetica la starea de echilibru a bupropionei.

### *Terapia de substituție nicotinică (TSN)*

La fumători, după administrarea concomitentă a vareniclinei și TSN-ului transdermic timp de 12 zile, în ultima zi a studiului s-a observat o scădere semnificativă din punct de vedere statistic a tensiunii arteriale sistolice medii (în medie cu 2,6 mmHg). În acest studiu incidența greței, cefaleei, vărsăturilor, amețelilor, dispepsiei și asteniei a fost mai mare în cazul terapiei combinate comparativ cu TSN singur.

Nu au fost studiate siguranța și eficacitatea administrării CHAMPIX în asociere cu alte tratamente de renunțare la fumat.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Conform unui număr moderat de date privind femeile gravide nu s-au evidențiat efecte malformative sau efecte toxice fetoneonatale ale vareniclinei (vezi pct. 5.1).

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea vareniclinei în timpul sarcinii (vezi pct. 5.1).

### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă vareniclina este excretată în laptele matern uman. Studiile la animale sugerează că vareniclina se excretă în laptele matern. Decizia fie a continuării/întreruperii alăptării fie a continuării/întreruperii terapiei cu CHAMPIX trebuie luată având în vedere beneficiile alăptării copilului și beneficiile tratamentului cu CHAMPIX pentru mamă.

### Fertilitatea

Nu există date clinice cu privire la efectul vareniclinei asupra fertilității.

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc la oameni pe baza studiilor standard de fertilitate efectuate la femele și masculi de șobolan (vezi pct. 5.3).

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

CHAMPIX poate avea o influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. CHAMPIX poate determina amețeli și somnolență și de aceea poate influența capacitatea de a conduce sau folosi utilaje. Pacienții trebuie sfătuiți să nu conducă, să nu manevreze utilaje sau să se implice în alte activități potențial riscante până când se va ști dacă acest medicament afectează capacitatea de a efectua aceste activități.

#### **4.8 Reacții adverse**

##### Rezumatul profilului de siguranță

Renunțarea la fumat cu sau fără tratament asociază diverse simptome. De exemplu, la pacienții care încercau să renunțe la fumat, au fost raportate: dispoziție disforică sau depresivă; insomnie, iritabilitate, frustrare sau furie; anxietate; dificultăți de concentrare; neliniște; bradicardie; apetit crescut sau creștere ponderală. În niciunul dintre protocoalele sau analizele studiilor cu CHAMPIX nu s-a făcut nicio încercare de a diferenția reacțiile adverse asociate medicamentului studiat față de cele asociate întreruperii nicotinei. Reacțiile adverse la medicament se bazează pe evaluarea datelor obținute din studiile clinice de fază 2-3 efectuate anterior punerii pe piață a medicamentului și au fost actualizate pe baza datelor cumulate obținute din 18 studii clinice placebo controlate, efectuate anterior și după punerea pe piață, care au inclus aproximativ 5000 de pacienți tratați cu vareniclină.

La pacienții tratați cu doza recomandată de 1 mg de două ori pe zi, cel mai frecvent eveniment advers raportat după o perioadă inițială de creștere a dozei, a fost greața (28,6%). În majoritatea cazurilor, greața a apărut precoce în timpul tratamentului și a fost de intensitate ușoară spre medie dar rareori a determinat întreruperea terapiei.

##### Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel

În tabelul de mai jos sunt enumerate toate reacțiile adverse, care apar cu o frecvență mai mare față de placebo, clasificate pe aparate, sisteme și organe (foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ) și rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ )). În cadrul fiecărui grup, efectele adverse sunt prezentate în ordinea inversă a gravității.

<b>Aparate, Sisteme și Organe</b>	<b>Reacții adverse</b>
<b>Infecții și infestări</b>	
Foarte frecvente	Rinofaringită
Frecvente	Bronșită, sinuzită
Mai puțin frecvente	Infecții fungice, infecții virale
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	
Rare	Scăderea numărului de trombocite
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	
Frecvente	Creștere ponderală, scăderea apetitului alimentar, creșterea apetitului alimentar
Mai puțin frecvente	Hiperglicemie
Rare	Diabet zaharat, polidipsie
<b>Tulburări psihice</b>	
Foarte frecvente	Vise anormale, insomnie
Mai puțin frecvente	Ideație suicidară, agresivitate, reacții de panică, anomalii de gândire, neliniște, modificări ale stării de dispoziție, depresie*, anxietate*, halucinații*, libido crescut, libido scăzut
Rare	Psihoză, somnambulism, comportament anormal, disforie, bradifrenie
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	
Foarte frecvente	Cefalee
Frecvente	Somnolență, amețeli, disgeuzie
Mai puțin frecvente	Crize convulsive, tremor, letargie, hipoestezie
Rare	Accident cerebrovascular, hipertonie, dizartrie, dificultăți de coordonare, hipogeuzie, tulburări ale ritmului circadian
<b>Tulburări oculare</b>	
Mai puțin frecvente	Conjunctivită, durere oculară
Rare	Scotoame, modificări de culoare ale sclerei, midriază, fotofobie, miopie, creșterea lacrimației
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>	
Mai puțin frecvente	Tinitus
<b>Tulburări cardiace</b>	
Mai puțin frecvente	Infarct miocardic, angină pectorală, tahicardie, palpitații, creșterea ritmului cardiac
Rare	Fibrilație atrială, electrocardiogramă: subdenivelarea segmentului ST, scăderea amplitudinii undei T
<b>Tulburări vasculare</b>	
Mai puțin frecvente	Hipertensiune arterială, bufeuri
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	
Frecvente	Dispnee, tuse
Mai puțin frecvente	Inflamația tractului respirator superior, congestia tractului respirator, disfonie, rinită alergică, iritare faringiană, congestie sinusală, sindrom de tuse al tractului respirator superior, rinoree
Rare	Durere faringiană, sforăit



<b>Aparate, Sisteme și Organe</b>	<b>Reacții adverse</b>
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	
Foarte frecvente	Greață
Frecvente	Boală de reflux gastro-esofagian, vărsături, constipație, diaree, distensie abdominală, durere abdominală, durere de dinți, dispepsie, flatulență, xerostomie
Mai puțin frecvente	Hematochezie, gastrită, modificări de tranzit intestinal, eructații, stomatită aftoasă, durere gingivală,
Rare	Hematemeză, materii fecale anormale, limbă încărcată
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	
Frecvente	Erupții cutanate, prurit
Mai puțin frecvente	Eritem, acnee, hiperhidroză, transpirații nocturne
Rare	Reacții cutanate severe, incluzând sindrom Stevens Johnson și eritem polimorf, angioedem
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	
Frecvente	Artralgie, mialgie, dureri dorsale
Mai puțin frecvente	Spasme musculare, durere toracică musculoscheletală
Rare	Rigiditate articulară , costocondrită
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	
Mai puțin frecvente	Polakiurie, nocturie
Rare	Glicozurie, poliurie
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>	
Mai puțin frecvente	Menoragie
Rare	Secreție vaginală, disfuncții sexuale
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	
Frecvente	Durere toracică, fatigabilitate
Mai puțin frecvente	Disconfort toracic, boală pseudogripală, febră, astenie, stare generală de rău
Rare	Frisoane, chisturi
<b>Investigații diagnostice</b>	
Frecvente	Anomalii ale testelor funcției hepatice
Rare	Anomalii ale analizei spermei, creșterea proteinei C-reactive, scăderea valorii calciului plasmatic
*Frecvențele sunt estimate dintr-un studiu observațional de cohortă realizat după punerea pe piață a medicamentului	

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

#### **4.9 Supradozaj**

În studiile clinice anterioare punerii pe piață a medicamentului nu au fost raportate cazuri de supradozaj.

În caz de supradozaj, trebuie instituite măsurile standard de susținere.

S-a demonstrat că vareniclina poate fi dializată la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (vezi pct. 5.2); cu toate acestea, nu există experiență privind utilizarea dializei în caz de supradozaj.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente cu acțiune asupra sistemului nervos; Medicamente utilizate pentru tratamentul dependenței; Medicamente utilizate în dependența de nicotină, codul ATC: N07BA03

#### Mecanism de acțiune

Vareniclina se leagă cu afinitate și selectivitate mare de receptorii acetilcolinici nicotinici neuronali de tip  $\alpha 4\beta 2$ , la nivelul cărora acționează ca agonist parțial – un compus care are atât activitate agonistă, cu eficacitate intrinsecă mai scăzută decât nicotina, cât și activitate antagonistă în prezența nicotinei.

Studiile electrofiziologice *in vitro* și studiile neurochimice *in vivo* au demonstrat că vareniclina se leagă de receptorii acetilcolinici nicotinici neuronali  $\alpha 4\beta 2$  și stimulează activitatea mediată de receptor, dar la un nivel semnificativ mai mic față de nicotină. La om, nicotina competiționează pentru același situs de legare  $\alpha 4\beta 2$  nAChR pentru care vareniclina are afinitate mai mare. Astfel, vareniclina poate bloca eficient capacitatea nicotinei de a activa complet receptorii  $\alpha 4\beta 2$  și sistemul dopaminergic mezolimbic, mecanismul neuronal care stă la baza proceselor de consolidare și recompensă care întrețin fumatul. Vareniclina este înalt selectivă și se leagă mai puternic de receptorul  $\alpha 4\beta 2$  ( $K_i=0.15$  nM) decât de alți receptori nicotinici comuni ( $\alpha 3\beta 4$   $K_i=84$  nM,  $\alpha 7$   $K_i=620$  nM,  $\alpha 1\beta\gamma\delta$   $K_i=3,400$  nM) sau decât de receptorii și transportorii non-nicotinici ( $K_i > 1\mu\text{M}$ , cu excepția receptorilor 5-HT3:  $K_i=350$  nM).

#### Efecte farmacodinamice

Eficacitatea CHAMPIX în renunțarea la fumat rezultă din activitatea parțial agonistă a vareniclinei asupra receptorului nicotinic  $\alpha 4\beta 2$ , unde, consecutiv legării, produce un efect suficient pentru atenuarea simptomelor de dorință de a fuma și de întrerupere a fumatului (activitate agonistă), în timp ce determină simultan reducerea efectelor de consolidare și recompensă ale fumatului prin prevenirea legării nicotinei de receptorii  $\alpha 4\beta 2$  (activitate antagonistă).

#### Eficacitate și siguranță clinică

Terapiile pentru renunțarea la fumat au șanse mai mari de succes la pacienții care sunt motivați să întrerupă fumatul și cărora li se oferă sprijin și sfaturi suplimentare.

Eficacitatea CHAMPIX în renunțarea la fumat a fost demonstrată în 3 studii clinice care au inclus fumători cronici de țigarete ( $\geq 10$  țigarete pe zi). Două mii șase sute nouăsprezece (2619) pacienți au utilizat CHAMPIX 1 mg de două ori pe zi (doză crescută pe durata primei săptămâni), 669 pacienți au utilizat bupropionă 150 mg de două ori pe zi (doză crescută de asemenea) și 684 pacienți au utilizat placebo.

#### *Studii clinice comparative*

Două studii clinice dublu-orb prospective identice au comparat eficacitatea CHAMPIX (1 mg de două ori pe zi), bupropionei cu eliberare prelungită (150 mg de două ori pe zi) și placebo în vederea renunțării la fumat. În aceste studii cu durata de 52 de săptămâni, pacienții au primit tratament timp de 12 săptămâni, urmate de o etapă de 40 de săptămâni fără tratament.

Obiectivul primar al celor două studii a fost renunțarea totală la fumat timp de 4 săptămâni (4W-CQR) confirmată prin valorile de monoxid de carbon (CO), între săptămânile 9 și 12. Obiectivul primar pentru CHAMPIX a demonstrat superioritate statistică față de bupropionă și placebo.

După etapa de 40 de săptămâni fără tratament, un obiectiv secundar cheie pentru ambele studii a fost Rata de Întrerupere Continuă (ÎC) în săptămâna 52. ÎC a fost definită ca proporția subiecților tratați care nu au fumat (nici măcar un fum sau o țigară) începând din săptămâna 9 până în săptămâna 52 iar valoarea CO exhalat nu a depășit > 10 ppm. 4W-CQR (între săptămânile 9 și 12) și rata ÎC (între săptămânile 9 și 52) din studiile 1 și 2 sunt incluse în următorul tabel:

	Studiul 1 (n=1022)		Studiul 2 (n=1023)	
	4W CQR	ÎC Săpt 9-52	4W CQR	ÎC Săpt 9-52
CHAMPIX	44,4%	22,1%	44,0%	23,0%
Bupropionă	29,5%	16,4%	30,0%	15,0%
Placebo	17,7%	8,4%	17,7%	10,3%
Risc relativ CHAMPIX față de placebo	3,91 p < 0,0001	3,13 p < 0,0001	3,85 p < 0,0001	2,66 p < 0,0001
Risc relativ CHAMPIX față de bupropionă	1,96 p < 0,0001	1,45 p = 0,0640	1,89 p < 0,0001	1,72 p = 0,0062

*Simptomele de întrerupere, dorință de a fuma și reflexul condiționat prin fumat raportate de pacienți*  
În ambele studii (1 și 2), pe durata tratamentului activ, simptomele de întrerupere și dorință de a fuma au fost semnificativ reduse la pacienții randomizați la CHAMPIX comparativ cu placebo. De asemenea, comparativ cu placebo, CHAMPIX reduce semnificativ reflexul condiționat de "recompensă" prin fumat care poate întreține acest comportament la pacienții care fumează în timpul tratamentului. Efectul vareniclinei asupra dorinței de a fuma, simptomelor legate de întrerupere și asupra mecanismului de condiționare ale fumatului nu au fost măsurate în timpul perioadei de urmărire pe termen lung fără terapie.

#### *Studiul de menținere a abstenenței*

Al treilea studiu a evaluat beneficiile terapiei cu CHAMPIX pe o durată suplimentară de 12 săptămâni asupra menținerii abstenenței. Studiul a fost deschis, iar pacienții (n= 1927) au utilizat 1 mg de CHAMPIX de două ori pe zi timp de 12 săptămâni. Pacienții care au renunțat la fumat până la săptămâna 12 au fost apoi randomizați să utilizeze CHAMPIX 1 mg de două ori pe zi sau placebo pentru încă 12 săptămâni, pentru o durată totală a studiului de 52 de săptămâni.

Obiectivul primar al studiului a fost rata de întrerupere continuă confirmată prin CO, începând cu săptămâna 13 până în săptămâna 24, într-un stadiu de tratament dublu orb. Un obiectiv secundar cheie a fost rata abstenenței continue (ÎC) din săptămâna 13 până în săptămâna 52.

Acest studiu a demonstrat beneficiile unei terapii suplimentare de 12 săptămâni cu CHAMPIX 1 mg de două ori pe zi pentru menținerea renunțării la fumat comparativ cu placebo: superioritatea față de placebo, din punct de vedere al ÎC, s-a menținut până la săptămâna 52. Rezultatele cheie sunt expuse în tabelul următor:

#### **Ratele de întrerupere continuă a fumatului la subiecții tratați cu Champix versus placebo**

	CHAMPIX n=602	Placebo N=604	Diferența (ÎI95%)	Risc relativ (ÎI95%)
ÎC* Săpt 13-24	70,6%	49,8%	20,8% (15,4%, 26,2%)	2,47 (1,95, 3,15)
ÎC* Săpt 13-52	44,0%	37,1%	6,9% (1,4%, 12,5%)	1,35 (1,07, 1,70)

ÎC: Rata de întrerupere continuă a fumatului

Experiența clinică cu CHAMPIX la populația de origine africană este limitată astfel încât eficacitate clinică nu a fost determinată.

### *Data flexibilă de renunțare între săptămânile 1 și 5*

Eficacitatea și siguranța vareniclinei a fost evaluată la fumători care au avut flexibilitatea de a renunța între săptămânile de tratament 1 și 5. În timpul acestui studiu cu durata de 24 de săptămâni, pacienților li s-a administrat tratament timp de 12 săptămâni, urmate de o perioadă de monitorizare de 12 de săptămâni, fără tratament. Rata de renunțare totală la fumat timp de 4 săptămâni (între săptămânile 9 și 12) (4W CQR) pentru vareniclină și placebo a fost de 53,9% și respectiv 19,4% (diferența=34,5%, 95% ÎI: 27,0%-42,0%) și rata de întrerupere continuă a fumatului (ÎC) între săptămânile 9-24 a fost de 35,2% (vareniclină) comparativ cu 12,7% (placebo) (diferența=22,5%, 95% ÎI: 15,8% - 29,1%). Pacienților care nu doresc sau nu sunt capabili să stabilească o dată țintă de renunțare în primele 1-2 săptămâni de tratament, li se poate propune să înceapă tratamentul și apoi să își aleagă propria dată țintă de renunțare în decurs de 5 săptămâni.

### *Studiu efectuat la pacienți re-tratați cu CHAMPIX*

CHAMPIX a fost evaluat într-un studiu dublu-orb, placebo controlat, efectuat la 494 pacienți care avuseseră o încercare anterioară de a renunța la fumat cu ajutorul CHAMPIX și care fie nu reușiseră să renunțe la fumat, fie reîncepuseră să fumeze după tratament. Au fost excluși subiecții la care apăruse un eveniment advers îngrijorător în timpul tratamentului anterior. Subiecții au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra CHAMPIX 1 mg, de două ori pe zi (N=249) sau placebo (N=245) pe o perioadă de tratament de 12 săptămâni și au fost urmăriți timp de 40 săptămâni după tratament. Pacienții incluși în acest studiu utilizaseră anterior CHAMPIX pentru a încerca să renunțe la fumat (pe o durată totală a tratamentului de minim două săptămâni), cu cel puțin trei luni înainte de intrarea în studiu și fumau de cel puțin patru săptămâni.

La pacienții tratați cu CHAMPIX, rata de întrerupere confirmată prin CO a fost superioară între săptămânile 9 și 12, precum și între săptămânile 9 și 52 comparativ cu subiecții la care s-a administrat placebo. Rezultatele principale sunt rezumate în tabelul următor:

#### **Ratele de întrerupere continuă a fumatului la subiecții tratați cu Champix versus placebo**

	CHAMPIX n=249	Placebo n=245	Risc relativ (ÎI 95%), valoarea p
ÎC* Săpt 9-12	45,0%	11,8%	7,08 (4,34, 11,55), p<0,0001
ÎC* Săpt 9-52	20,1%	3,3%	9,00 (3,97, 20,41), p<0,0001

\*ÎC: Rata de întrerupere continuă a fumatului

### *Abordarea treptată a renunțării la fumat*

CHAMPIX a fost evaluat în cadrul unui studiu dublu-orb, placebo controlat, cu durata de 52 de săptămâni, cu 1.510 subiecți care nu au putut sau nu au fost dispuși să renunțe la fumat în decurs de patru săptămâni, dar au fost dispuși să reducă treptat fumatul, pe o perioadă de 12 săptămâni, până la renunțare. Subiecții au fost randomizați pentru a li se administra fie CHAMPIX 1 mg de două ori pe zi (n=760), fie placebo (n=750) timp de 24 de săptămâni, fiind urmăriți ulterior tratamentului până în săptămâna 52. Subiecții au fost instruiți să scadă numărul țigărilor fumate cu cel puțin 50% până la finalul primelor 4 săptămâni de tratament, urmând o scădere suplimentară de 50% din săptămâna a patra până în săptămâna a opta de tratament, cu scopul atingerii abstenenței complete în 12 săptămâni. După faza de scădere inițială, cu durata de 12 săptămâni, subiecții au continuat tratamentul timp de încă 12 săptămâni. Subiecții tratați cu CHAMPIX au înregistrat o rată de întrerupere continuă a fumatului semnificativ mai mare comparativ cu placebo; rezultatele principale sunt rezumate în tabelul următor:

### **Ratele de întrerupere continuă a fumatului la subiecții tratați cu Champix versus placebo**

	CHAMPIX n=760	Placebo n=750	Risc relativ (ÎI 95%), valoarea p
ÎC* Săpt 15-24	32,1%	6,9%	8,74 (6,09, 12,53) p<0,0001
ÎC* Săpt 21-52	27,0%	9,9%	4,02 (2,94, 5,50) p<0,0001

\*ÎC: Rata de întrerupere continuă a fumatului

Profilul de siguranță al CHAMPIX în acest studiu a fost concordant cu cel din studiile anterioare punerii pe piață.

#### *Pacienți cu afecțiuni cardiovasculare*

CHAMPIX a fost evaluat într-un studiu randomizat, dublu-orb, placebo controlat la pacienți cu afecțiuni cardiovasculare stabile (altele decât hipertensiune arterială sau în plus față de hipertensiune arterială) diagnosticate de mai mult de 2 luni. Pacienții au fost randomizați la CHAMPIX 1 mg de două ori pe zi (n=353) sau placebo (n=350) timp de 12 săptămâni și apoi au fost supravegheați timp de 40 de săptămâni după terminarea tratamentului. Rata de renunțare totală la fumat timp de 4 săptămâni (4W CQR) pentru vareniclină și placebo a fost 47,3% și respectiv 14,3% iar rata de întrerupere continuă (ÎC) în săptămânile 9 – 52 a fost 19,8% (vareniclină) față de 7,4% (placebo).

Decesele și evenimentele cardiovasculare grave au fost atribuite în orb de către o comisie independentă. Următoarele evenimente atribuite au apărut cu o frecvență  $\geq 1\%$  în ambele grupuri de tratament în timpul tratamentului (sau în perioada de 30 de zile post-tratament): infarct miocardic nonletal (1,1% față de 0,3% pentru CHAMPIX respectiv pentru placebo) și spitalizare pentru angină pectorală (0,6% față de 1,1%). În afara tratamentului în cadrul fazei de urmărire până la săptămâna 52, evenimentele atribuite au inclus revascularizare coronariană (2,0% față de 0,6%), spitalizare pentru angină pectorală (1,7% față de 1,1%) și boală vasculară periferică nou diagnosticată sau internarea în vederea unei proceduri pentru o boală vasculară periferică (1,4% față de 0,6%). Unii dintre pacienții care au necesitat revascularizare, au fost supuși procedurii în cadrul managementului infarctului miocardic nonletal și spitalizării pentru angină pectorală. Pe parcursul studiului de 52 de săptămâni, la 0,3% dintre pacienții din brațul de tratament cu CHAMPIX s-au înregistrat decese de origine cardiovasculară și la 0,6% dintre pacienții din brațul placebo.

O meta-analiză a 15 studii clinice cu durată de tratament  $\geq 12$  săptămâni, în care au fost incluși 7002 pacienți (4190 CHAMPIX, 2812 placebo), a fost realizată pentru a evalua sistematic siguranța cardiovasculară a CHAMPIX. În meta-analiză a fost inclus studiul la pacienții cu boli cardiovasculare stabile, descris mai sus.

Principala analiză a siguranței cardiovasculare a inclus frecvența și momentul de apariție pentru un criteriu final compozit reprezentat de Evenimente Adverse Cardiovasculare Majore (EACM), definite prin: deces de natură cardiovasculară, infarct miocardic neletal și accident vascular cerebral neletal. Aceste evenimente incluse în criteriul final au fost atribuite în orb de către un comitet independent. Per ansamblu, s-a înregistrat un număr mic de EACM în timpul tratamentului (CHAMPIX 7 [0,17%]; placebo 2 [0,07%]) în studiile incluse în meta-analiză. În plus, un număr mic de EACM au fost înregistrate la cel mult 30 de zile de la încheierea tratamentului (CHAMPIX 13 [0,31%]; placebo 6 [0,21%]).

Meta-analiza a arătat că expunerea la CHAMPIX a determinat un indice de risc pentru EACM de 2,83 (interval de încredere 95% de la 0,76 la 10,55,  $p=0,12$ ) la pacienții aflați în timpul tratamentului și de 1,95 (interval de încredere 95% de la 0,79 la 4,82,  $p=0,15$ ) la pacienții aflați la cel mult 30 de zile de la încheierea tratamentului. Aceste valori sunt echivalente cu o creștere estimată a expunerii de 6,5 evenimente EACM respectiv 6,3 evenimente EACM la 1000 de pacienți – ani. Indicele de risc pentru EACM a fost mai ridicat la pacienții cu factori de risc cardiovascular în plus față de fumat în comparație cu pacienții fără alți factori de risc cardiovascular în afara de fumat. În cadrul meta-analizei, ratele de mortalitate de orice cauză (CHAMPIX 6 [0,14%]; placebo 7 [0,25%]) și respectiv

de natură cardiovasculară (CHAMPIX 2 [0,05%]; placebo 2 [0,07%]) au fost similare în brațele de tratament cu CHAMPIX și brațele placebo.

*Studiul de evaluare a siguranței cardiovasculare la subiecți cu și fără istoric de afecțiuni psihice*  
Siguranța cardiovasculară (CV) a CHAMPIX a fost evaluată în studiul efectuat la subiecți cu și fără istoric de afecțiuni psihice (studiul original; vezi pct. 5.1 – *Siguranța neuropsihică*) și extensia sa fără tratament, Studiul de evaluare a siguranței cardiovasculare, care a înrolat 4595 dintre cei 6293 de subiecți care au încheiat studiul original (N=8058) și i-a urmărit până în săptămâna 52. Dintre toți pacienții tratați în studiul original, 1749 (21,7%) au avut un risc CV mediu și 644 (8,0%) au avut un risc CV crescut, așa cum este definit de scorul Framingham.

Criteriul de evaluare final principal CV a fost timpul până la evenimentele adverse cardiovasculare majore (EACM), definite ca deces de natură cardiovasculară, infarct miocardic neletal sau accident vascular cerebral neletal în timpul tratamentului. Decesele și evenimentele cardiovasculare au fost atribuite de către o comisie independentă, în regim de evaluare de tip orb.

Tabelul următor prezintă incidența EACM și a Indicilor de risc față de placebo, pentru toate grupele de tratament, în timpul tratamentului și cumulativ pentru tratament plus 30 de zile și până la sfârșitul studiului.

	<b>CHAMPIX N=2016</b>	<b>Bupropionă N=2006</b>	<b>TSN N=2022</b>	<b>Placebo N=2014</b>
<b><i>În timpul tratamentului</i></b>				
EACM, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
<i>Indicele de risc (ÎI 95%) față de placebo</i>	0,29 (0,05, 1,68)	0,50 (0,10, 2,50)	0,29 (0,05, 1,70)	
<b><i>În timpul tratamentului plus 30 de zile</i></b>				
EACM, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
<i>Indicele de risc (ÎI 95%) față de placebo</i>	0,29 (0,05, 1,70)	0,51 (0,10, 2,51)	0,50 (0,10, 2,48)	
<b><i>Până la sfârșitul studiului</i></b>				
EACM, n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
<i>Indicele de risc (ÎI 95%) față de placebo</i>	0,39 (0,12, 1,27)	1,09 (0,42, 2,83)	0,75 (0,26, 2,13)	

Utilizarea CHAMPIX, a bupropionei și a TSN nu a fost asociată cu un risc crescut de EA CV la fumătorii tratați timp de până la 12 săptămâni și urmăriți timp de până la 1 an, comparativ cu placebo, deși din cauza numărului relativ redus de evenimente per total, o asociere nu poate fi complet exclusă.

*Pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) ușoară până la moderată*

În cadrul unui studiu clinic dublu-orb, randomizat, placebo controlat, efectuat la pacienți cu BPOC ușoară până la moderată au fost demonstrate eficacitatea și siguranța medicamentului CHAMPIX (1 mg administrat de 2 ori pe zi) pentru renunțarea la fumat. Pe parcursul acestui studiu cu durata de 52 de săptămâni, pacienților li s-a administrat tratament timp de 12 săptămâni, urmate de o perioadă de monitorizare de 40 de săptămâni, fără tratament. Criteriul de evaluare final principal al studiului a fost rata de abținere continuă în ultimele 4 săptămâni de tratament (4S RAC), din săptămâna a 9-a până la sfârșitul săptămânii a 12-a confirmată prin măsurarea CO în aerul expirat și un criteriu de evaluare final secundar important a constat în rata de abținere continuă (AC) din săptămâna a 9-a până în săptămâna a 52-a. Profilul de siguranță al vareniclinei, inclusiv la nivelul aparatului respirator, a fost comparabil cu raportările din alte studii clinice efectuate la populația generală. Rezultatele pentru 4S RAC (săptămânile 9-12) și rata AC (săptămânile 9-52) sunt prezentate în tabelul următor:

	<b>4S RAC</b>	<b>AC S 9-52</b>
CHAMPIX, (n = 248)	42,3%	18,5%
Placebo, (n = 251)	8,8%	5,6%
Risc relativ (CHAMPIX față de Placebo)	8,40 p < 0,0001	4,04 p < 0,0001

#### *Studiu la pacienți cu antecedente de afecțiuni depresive majore*

Eficacitatea vareniclinei a fost confirmată într-un studiu randomizat, controlat cu placebo, la 525 subiecți cu antecedente de depresie majoră în ultimii 2 ani sau care urmau în acel moment un tratament stabil. Ratele de întrerupere la acești pacienți au fost similare cu cele înregistrate la populația generală. Rata de abținere continuă între săptămânile 9-12 a fost 35,9% în grupul de tratament cu vareniclină față de 15,6% în grupul placebo (Risc relativ 3,35 (ÎI 95%, 2,16-5,21)) iar între săptămânile 9-52 a fost 20,3% față de respectiv 10,4% (Risc relativ 2,36 (ÎI 95%, 1.40-3.98)). Cele mai frecvente reacții adverse ( $\geq 10\%$ ) la pacienții care au utilizat vareniclină au fost greață (27,0% comparativ cu 10,4% la cei cu placebo), cefalee (16,8% comparativ cu 11,2%), vise anormale (11,3% comparativ cu 8,2%), insomnie (10,9% comparativ cu 4,8%) și iritabilitate (10,9% comparativ cu 8,2%). Evaluările psihiatrice au demonstrat că nu există nicio diferență între grupul cu vareniclină și cel cu placebo și că, pe parcursul studiului, nu s-a înregistrat agravarea depresiei sau alte simptome psihiatrice, în niciunul dintre grupurile de tratament.

#### *Studiu la pacienți cu schizofrenie stabilă sau tulburare schizoafectivă*

Siguranța și tolerabilitatea vareniclinei au fost evaluate într-un studiu dublu orb la 128 de fumători cu schizofrenie stabilă sau tulburare schizoafectivă, care urmau tratament cu antipsihotice, randomizați în raport 2:1 la vareniclină (1 mg de două ori pe zi) sau placebo timp de 12 săptămâni, urmate de o perioadă de urmărire fără tratament de 12 săptămâni.

Cele mai frecvente evenimente adverse la pacienții cărora li s-a administrat vareniclină au fost greață (23,8% față de 14,0% pentru placebo), cefalee (10,7% față de 18,6% pentru placebo) și vărsături (10,7% față de 9,3% pentru placebo). Dintre evenimentele adverse neuropsihiatrice raportate, insomnia a fost singurul eveniment raportat în ambele grupuri de tratament la  $\geq 5\%$  dintre pacienți, cu o incidență mai mare în grupul de tratament cu vareniclină față de grupul placebo (9,5% față de 4,7%)

Per ansamblu, nu a fost înregistrată înrăutățirea schizofreniei conform scalelor psihiatrice în niciunul dintre grupurile de tratament și nu au existat modificări generale ale semnelor extrapiramidale. Comparativ cu placebo, în grupul de tratament cu vareniclină o proporție mai mare de pacienți au raportat ideea de suicid sau comportament suicidar înainte de înrolare (de-a lungul vieții) și după încheierea perioadei de tratament activ (din Ziua 33 până în Ziua 85 după ultima doză de tratament). Pe parcursul perioadei de tratament activ, incidența evenimentelor legate de suicid a fost asemănătoare la pacienții tratați cu vareniclină și la cei cu placebo (11 față de 9,3 %). Procentul de pacienți cu evenimente legate de suicid pe parcursul perioadei de tratament activ față de perioada post-tratament, a rămas neschimbat în grupul de tratament cu vareniclină, în cazul grupului placebo acest procent fiind mai scăzut în perioada post-tratament. Cu toate că nu au existat suiciduri finalizate, a fost înregistrată o tentativă de suicid la un pacient din grupul de tratament cu vareniclină, care pe parcursul vieții avusese mai multe tentative similare. Datele limitate disponibile din acest unic studiu cu privire la renunțarea la fumat nu sunt suficiente pentru a permite tragerea unei concluzii definitive în ceea ce privește siguranța la pacienții cu schizofrenie sau tulburare schizoafectivă.

#### *Studiu de siguranță neuropsihică desfășurat la subiecți cu și fără antecedente de afecțiuni psihice*

Vareniclina a fost evaluată în cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu comparator activ și cu placebo, care a inclus subiecți ce aveau antecedente de afecțiuni psihice (cohortă psihiatrică, N=4074) și subiecți care nu aveau asemenea antecedente (cohortă non-psihiatrică, N=3984). Subiecții cu vârste cuprinse între 18 și 75 ani, care fumau 10 sau mai multe țigarete pe zi, au fost randomizați în raportul 1:1:1:1 pentru a li se administra vareniclină 1 mg de două ori pe zi, bupropionă SR 150 mg de două ori pe zi, terapie de substituție nicotinică (TSN) 21 mg/zi cu scădere treptată a dozei sau placebo pe o perioadă de tratament de 12 săptămâni; ulterior, au fost supuși unei perioade de urmărire de încă 12 săptămâni.

Obiectivul primar de siguranță a fost reprezentat de o combinație a următoarelor reacții adverse neuropsihice (NPS): reacții severe de anxietate, depresie, senzație de anormalitate sau ostilitate și/sau reacții moderate sau severe de agitație, agresivitate, iluzii, halucinații, ideație criminală, manie, panică, paranoia, psihoză, ideație suicidară, comportament suicidar sau suicid finalizat.

Tabelul de mai jos prezintă ratele obiectivului primar compozit alcătuit din reacții adverse neuropsihice (NPS) pe grupe de tratament și diferențele de risc (DR) (Î 95%) față de placebo, în **cohorta non-psihiatrică**.

În plus, tabelul prezintă subsetul obiectivului compozit alcătuit din reacții adverse (RA) NPS de intensitate severă:

	<b>Cohortă non-psihiatrică</b>			
	<b>N=3984</b>			
	<b>Vareniclină</b>	<b>Bupropionă</b>	<b>TSN</b>	<b>Placebo</b>
<b>Număr de pacienți tratați</b>	990	989	1006	999
<b>Obiectiv primar compozit alcătuit din RA NPS, n (%)</b>	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
<b>DR (Î 95%) față de placebo</b>	-1,28 (-2,40, -0,15)	-0,08 (-1,37, 1,21)	-0,21 (-1,54, 1,12)	
<b>Obiectiv compozit alcătuit din RA NPS de intensitate severă, n (%)</b>	1 (0,1)	4 (0,4)	3 (0,3)	5 (0,5)

RA = reacție adversă; TSN = Terapie de substituție nicotinică sub formă de plasturi

Ratele reacțiilor care alcătuiesc obiectivul compozit au fost mici la toate grupurile de tratament și au fost similare sau mai mici pentru fiecare dintre tratamentele active comparativ cu placebo. Utilizarea vareniclinei, bupropionei și TSN în cohorta non-psihiatrică nu s-a asociat cu un risc crescut semnificativ de reacții adverse NPS din cadrul obiectivului primar compozit comparativ cu placebo (valorile Î 95% au fost mai mici sau egale cu zero).

Procentul subiecților cu ideație suicidară și/sau comportament suicidar, conform scalei Columbia de evaluare a severității pentru suicid (Columbia-Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS) a fost similar în grupul cu vareniclină și cel cu placebo în perioada tratamentului și în cea a urmăririi fără tratament, după cum este indicat în următorul tabel:



	<b>Cohortă non-psihiatrică N=3984</b>			
	<b>Vareniclină</b>  <b>N=990 n (%)</b>	<b>Bupropionă</b>  <b>N=989 n (%)</b>	<b>TSN</b>  <b>N=1006 n (%)</b>	<b>Placebo</b>  <b>N=999 n (%)</b>
<b>În timpul tratamentului</b>				
Număr de pacienți evaluați	988	983	996	995
Comportament și/sau ideeație suicidar(ă)	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Comportament suicidar	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Ideație suicidară	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
<b>În timpul urmăririi</b>				
Număr de pacienți evaluați	807	816	800	805
Comportament și/sau ideeație suicidar(ă)	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Comportament suicidar	0	1 (0,1)	0	0
Ideație suicidară	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

TSN = Terapie de substituție nicotinică sub formă de plasturi

A existat un caz de suicid finalizat, care a intervenit în timpul tratamentului unui subiect din cohorta non-psihiatrică, tratat cu placebo.

Tabelul de mai jos prezintă ratele obiectivului primar compozit alcătuit din reacții adverse NPS pe grupe și DR-urile (Î 95%) față de placebo, în **cohorta psihiatrică**. De asemenea, sunt prezentate și componentele individuale ale obiectivului.

În plus, tabelul prezintă subsetul obiectivului compozit alcătuit din RA NPS de intensitate severă:

	<b>Cohortă psihiatrică N=4074</b>			
	<b>Vareniclină</b>	<b>Bupropionă</b>	<b>TSN</b>	<b>Placebo</b>
<b>Număr de pacienți tratați</b>	1026	1017	1016	1015
<b>Obiectiv primar compozit alcătuit din RA NPS, n (%)</b>	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
<b>DR (Î 95%) față de placebo</b>	1,59 (-0,42, 3,59)	1,78 (-0,24, 3,81)	0,37 (-1,53, 2,26)	
<b>Componentele obiectivului primar alcătuit din RA NPS, n (%):</b>				
Anxietate <sup>a</sup>	5 (0,5)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Depresie <sup>a</sup>	6 (0,6)	4 (0,4)	7 (0,7)	6 (0,6)
Senzație de anormalitate <sup>a</sup>	0	1 (0,1)	0	0
Ostilitate <sup>a</sup>	0	0	0	0
Agitație <sup>b</sup>	25 (2,4)	29 (2,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
Agresivitate <sup>b</sup>	14 (1,4)	9 (0,9)	7 (0,7)	8 (0,8)
Iluzii <sup>b</sup>	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Halucinații <sup>b</sup>	5 (0,5)	4 (0,4)	2 (0,2)	2 (0,2)
Ideație criminală <sup>b</sup>	0	0	0	0
Manie <sup>b</sup>	7 (0,7)	9 (0,9)	3 (0,3)	6 (0,6)
Panică <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)
Psihoză <sup>b</sup>	4 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,3)	1 (0,1)
Comportament suicidar <sup>b</sup>	1 (0,1)	1 (0,1)	0	1 (0,1)
Ideație suicidară <sup>b</sup>	5 (0,5)	2 (0,2)	3 (0,3)	2 (0,2)
Suicid finalizat <sup>b</sup>	0	0	0	0
<b>Obiectiv compozit alcătuit din RA NPS de intensitate severă, n (%)</b>	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

RA = reacție adversă; Grad <sup>a</sup> = RA de intensitate severă; Grad <sup>b</sup> = RA de intensitate moderată și severă; TSN = Terapie de substituție nicotinică sub formă de plasturi

Au existat mai multe reacții raportate la pacienții din cohorta psihiatrică, în fiecare grup de tratament, comparativ cu cohorta non-psihiatrică, iar incidența reacțiilor care alcătuiesc obiectivul compozit a fost mai mare pentru fiecare dintre tratamentele active comparativ cu placebo. Cu toate acestea, utilizarea vareniclinei, bupropionei și TSN în cohorta psihiatrică nu s-a asociat cu un risc crescut semnificativ de reacții adverse NPS din cadrul obiectivului primar compozit, comparativ cu placebo (valorile Î 95% au inclus zero).

În cohorta psihiatrică, procentul subiecților cu ideație suicidară și/sau comportament suicidar, conform scalei Columbia de evaluare a severității pentru suicid (Columbia-Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS) a fost similar în grupul cu vareniclină și cel cu placebo în perioada tratamentului și în cea a urmăririi fără tratament, după cum este indicat în următorul tabel:

	<b>Cohortă psihiatrică N=4074</b>			
	<b>Vareniclină</b>	<b>Bupropionă</b>	<b>TSN</b>	<b>Placebo</b>
	<b>N=1026 n (%)</b>	<b>N=1017 n (%)</b>	<b>N=1016 n (%)</b>	<b>N=1015 n (%)</b>
<b>În timpul tratamentului</b>				
Număr de pacienți evaluați	1017	1012	1006	1006
Comportament și/sau ideeație suicidar(ă)	27 ( 2.7)	15 ( 1.5)	20 (2.0)	25 ( 2.5)
Comportament suicidar	0	1 (0.1)	0	2 (0.2)
Ideație suicidară	27 ( 2.7)	15 ( 1.5)	20 (2.0)	25 ( 2.5)
<b>În timpul urmăririi</b>				
Număr de pacienți evaluați	833	836	824	791
Comportament și/sau ideeație suicidar(ă)	14 (1.7)	4 (0.5)	9 (1.1)	11 (1.4)
Comportament suicidar	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Ideație suicidară	14 (1.7)	4 (0.5)	9 (1.1)	11 (1.4)

TSN = Terapie de substituție nicotinică sub formă de plasturi

În cohorta psihiatrică nu au existat cazuri de suicid finalizat.

Cele mai frecvent raportate reacții adverse la subiecții tratați cu vareniclină în acest studiu au fost similare cu cele observate în studiile anterioare punerii pe piață.

În ambele cohorte, subiecții tratați cu vareniclină au demonstrat superioritate statistică în privința ratei de întrerupere continuă, confirmată prin CO, în intervalul dintre săptămânile 9 și 12 și dintre săptămânile 9 și 24 comparativ cu subiecții tratați cu bupropionă, plasturi cu nicotină și placebo (vezi tabelul de mai jos).

Rezultatele esențiale în privința eficacității sunt sumarizate în următorul tabel:

	<b>Cohortă non-psihiatrică</b>	<b>Cohortă psihiatrică</b>
<b>ÎC 9-12 n/N (%)</b>		
Vareniclină	382/1005 (38,0%)	301/1032 (29,2%)
Bupropionă	261/1001 (26,1%)	199/1033 (19,3%)
TSN	267/1013 (26,4%)	209/1025 (20,4%)
Placebo	138/1009 (13,7%)	117/1026 (11,4%)
<b>Comparații terapeutice: Risc relativ (ÎI 95%), valoarea p</b>		
Vareniclină față de placebo	4,00 (3,20, 5,00), P<0,0001	3,24 (2,56, 4,11), P<0,0001
Bupropionă față de placebo	2,26 (1,80, 2,85), P<0,0001	1,87 (1,46, 2,39), P<0,0001
TSN față de placebo	2,30 (1,83, 2,90), P<0,0001	2,00 (1,56, 2,55), P<0,0001
Vareniclină față de bupropionă	1,77 (1,46, 2,14), P<0,0001	1,74 (1,41, 2,14), P<0,0001
Vareniclină față de TSN	1,74 (1,43, 2,10), P<0,0001	1,62 (1,32, 1,99), P<0,0001
<b>ÎC 9-24 n/N (%)</b>		
Vareniclină	256/1005 (25,5%)	189/1032 (18,3%)
Bupropionă	188/1001 (18,8%)	142/1033 (13,7%)
TSN	187/1013 (18,5%)	133/1025 (13,0%)
Placebo	106/1009 (10,5%)	85/1026 (8,3%)
<b>Comparații terapeutice: Risc relativ (ÎI 95%), valoarea p</b>		
Vareniclină față de placebo	2,99 (2,33, 3,83), P<0,0001	2,50 (1,90, 3,29), P<0,0001
Bupropionă față de placebo	2,00 (1,54, 2,59), P<0,0001	1,77 (1,33, 2,36), P<0,0001
TSN față de placebo	1,96 (1,51, 2,54), P<0,0001	1,65 (1,24, 2,20), P=0,0007
Vareniclină față de bupropionă	1,49 (1,20, 1,85), P=0,0003	1,41 (1,11, 1,79), P=0,0047
Vareniclină față de TSN	1,52 (1,23, 1,89), P=0,0001	1,51 (1,19, 1,93), P=0,0008

ÎC = întrerupere continuă; ÎI = interval de încredere; TSN = Terapie de substituție nicotinică sub formă de plasturi

#### *Metaanalize și studii observaționale privind siguranța neuropsihiatrică*

Analizele datelor obținute din studii clinice nu au arătat dovezi ale unui risc crescut de evenimente neuropsihiatrice grave la administrarea de vareniclină comparativ cu placebo. În plus, studiile observaționale independente nu au susținut un risc crescut de evenimente neuropsihiatrice grave la pacienții tratați cu vareniclină comparativ cu pacienții cărora li s-a prescris terapie de substituție nicotinică (TSN) sau bupropionă.

#### *Întreruperea tratamentului*

Frecvența de întrerupere a tratamentului din cauza reacțiilor adverse a fost de 11,4% pentru vareniclină comparativ cu 9,7% pentru placebo. În acest grup, frecvențele de întrerupere a tratamentului pentru cele mai frecvente reacții adverse la pacienții tratați cu vareniclină au fost următoarele: greață (2,7% față de 0,6% pentru placebo), cefalee (0,6% față de 1,0% pentru placebo), insomnie (1,3% față de 1,2% pentru placebo) și vise anormale (0,2% față de 0,2% pentru placebo).

#### Analizele studiilor clinice

O meta-analiză a 5 studii randomizate, în regim dublu-orb, placebo controlate, care au inclus 1907 pacienți (1130 vareniclină, 777 placebo), a fost desfășurată pentru a evalua ideea suicidară și comportamentul suicidar pe Scala Columbia de evaluare a severității riscului suicidar (SESRS-C). Această meta-analiză a inclus un studiu (N=127) la pacienți cu antecedente de schizofrenie sau tulburare schizoafectivă și un alt studiu (N=525) la pacienți cu antecedente de depresie. Rezultatele

nu au demonstrat nicio creștere a incidenței ideății suicidare și/sau comportamentului suicidar la pacienții tratați cu vareniclină comparativ cu cei la care s-a administrat placebo, după cum se arată în tabelul de mai jos. Dintre cei 55 de pacienți care au raportat ideăție suicidară sau comportament suicidar, 48 (24 vareniclină, 24 placebo) au fost din cele două studii care au înrolat pacienți cu antecedente de schizofrenie/tulburare schizoafectivă sau de depresie. Puțini pacienți au raportat aceste evenimente în celelalte trei studii (4 vareniclină, 3 placebo)

**Numărul de pacienți și rata de risc pentru ideăție suicidară și/sau comportament suicidar, raportată pe SESRS-C, într-o meta-analiză a 5 studii clinice de comparație a vareniclinei cu placebo:**

	<b>Vareniclină</b> (N=1130)	<b>Placebo</b> (N=777)
Pacienți cu ideăție suicidară și/sau comportament suicidar* [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Expunere pacient-ani	325	217
Rată de risc # (RR; ÎI 95%)	0,79 (0,46, 1,36)	

\* Dintre aceștia, câte un pacient din fiecare braț de tratament a raportat comportament suicidar

\*\* Pacienți cu evenimente până la 30 de zile după tratament; % nu sunt ponderate în funcție de studiu

# RR a ratelor de incidență per 100 pacienți-ani

O meta-analiză a 18 studii clinice în regim dublu-orb, randomizate, placebo controlate, a fost efectuată pentru a evalua siguranța neuropsihiatrică a vareniclinei. Aceste studii au inclus cele 5 studii descrise mai sus, care au utilizat SESRS-C și un total de 8521 pacienți (5072 vareniclină, 3449 placebo), dintre care unii prezentau afecțiuni psihiatrice. Rezultatele au arătat o incidență similară a evenimentelor adverse neuropsihiatrice combinate, excluzând tulburările de somn, la pacienții tratați cu vareniclină comparativ cu cei tratați cu placebo, cu o rată de risc (RR) de 1,01 (ÎI 95%: 0,89-1,15). Datele cumulate din aceste 18 studii au arătat o rată de incidență similară a categoriilor individuale de evenimente psihiatrice la pacienții tratați cu vareniclină comparativ cu cei la care s-a administrat placebo. Tabelul de mai jos descrie cel mai frecvent raportate ( $\geq 1\%$ ) categorii de evenimente adverse asociate cu siguranța psihiatrică, excluzând tulburările de somn și perturbările somnului.

**Evenimente adverse psihiatrice apărute la  $\geq 1\%$  din pacienți, din datele cumulate a 18 studii clinice:**

	<b>Vareniclină</b> (N=5072)	<b>Placebo</b> (N=3449)
Tulburări și simptome de anxietate	253 (5,0)	206 (6,0)
Tulburări și perturbări asociate dispoziției depresive	179 (3,5)	108 (3,1)
Tulburări și perturbări asociate dispoziției NCA*	116 (2,3)	53 (1,5)

\* NCA = neclasificate altfel

Numerele (procentajele) corespund numărului de pacienți care au raportat evenimentul

**Studii observaționale**

Patru studii observaționale, fiecare incluzând între 10000 și 30000 de utilizatori de vareniclină în analizele ajustate, au comparat riscul de evenimente neuropsihiatrice grave, inclusiv spitalizări neuropsihiatrice și autovătămare letală și neletală, la pacienții tratați cu vareniclină comparativ cu pacienții cărora li s-a prescris TSN sau bupropionă. Toate studiile au fost studii retrospective de cohortă și au inclus pacienți cu și fără antecedente psihiatrice. Toate studiile au utilizat metode statistice pentru controlul factorilor de confuzie, inclusiv prescrierea preferențială de vareniclină la pacienții mai sănătoși, deși există posibilitatea unei confuzii reziduale.

Două dintre studii nu au constatat nicio diferență în ceea ce privește riscul de spitalizări neuropsihiatrice între utilizatorii de vareniclină și utilizatorii de plasturi cu nicotină (Risc relativ [RR] 1,14; Interval de încredere [ÎI] 95%: 0,56-2,34 în primul studiu și 0,76; ÎI 95%: 0,40-1,46 în al doilea studiu). Puterea de detectare a diferențelor în aceste studii a fost limitată. Al treilea studiu nu a

raportat nicio diferență privind riscul de evenimente adverse psihiatrice diagnosticate în cadrul unei vizite la secția de urgență sau la internarea unui pacient între utilizatorii de vareniclină și utilizatorii de bupropionă (RR 0,85; ÎI 95%: 0,55-1,30). Pe baza raportărilor după punerea pe piață, bupropiona poate fi asociată cu evenimente adverse neuropsihiatrice.

Al patrulea studiu nu a arătat nicio dovadă a unui risc crescut de autovătămare letală și neletală (RR de 0,88; ÎI 95%: 0,52-1,49) la pacienții cărora li s-a prescris vareniclină comparativ cu pacienții cărora li s-a prescris TSN. Incidența suicidurilor detectate a fost rară în cele trei luni după inițierea oricărui tratament medicamentos de către pacienți (două cazuri din 31.260 utilizatori de vareniclină și șase cazuri din 81.545 utilizatori de TSN).

#### Studiu de cohortă privind sarcina

Un studiu de cohortă bazat pe grupuri de pacienți a comparat sugari expuși la CHAMPIX *in utero* (N=335) cu sugari născuți de mame care au fumat în timpul sarcinii (N=78412) și sugari născuți de mame nefumătoare (N=806438). În cadrul acestui studiu, la sugarii expuși la CHAMPIX *in utero*, comparativ cu sugarii născuți de mame care au fumat în timpul sarcinii s-au constatat incidențe mai scăzute de malformații congenitale (3,6% față de 4,3%), feți născuți morți (0,3% față de 0,5%), nașteri premature (7,5% față de 7,9%), feți mici pentru vârsta gestațională (12,5% față de 17,1%) și ruptură prematură a membranelor (3,6% față de 5,4%).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

Concentrațiile plasmatice maxime ale vareniclinei au apărut în mod tipic la 3-4 ore după administrarea orală. Consecutiv administrării de doze orale multiple la voluntari sănătoși, concentrațiile la starea de echilibru au fost atinse în 4 zile. Absorbția este teoretic completă după administrare orală și disponibilitatea sistemică este mare. Biodisponibilitatea orală a vareniclinei nu este afectată de alimente sau momentul administrării.

### Distribuție

Vareniclina se distribuie în țesuturi, inclusiv în creier. Volumul aparent de distribuție este în medie de 415 litri la starea de echilibru (VD%=50). Legarea de proteinele plasmatice a vareniclinei este scăzută ( $\leq 20\%$ ) și independentă de funcția renală sau vârstă. La rozătoare, vareniclina traversează bariera feto-placentară și se elimină în lapte.

### Metabolizare

Vareniclina este metabolizată minim, fiind 92% excretată sub formă nemodificată în urină și mai puțin de 10% excretată sub formă de metaboliți. Metaboliții minori în urină includ N-carbamoilglucuronid și hidroxivareniclină. În circulație, vareniclina reprezintă 91% din substanțele legate de medicament. Metaboliții minori în circulație includ N-carbamoilglucuronid și N-glucozilvareniclină.

Studiile *in vitro* au demonstrat că vareniclina nu inhibă enzimele citocromului P450 (ÎI50 > 6400 ng/ml). A fost testată inhibiția următoarelor enzime P450: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 și 3A4/5. De asemenea, pe hepatocitele umane *in vitro*, s-a demonstrat că vareniclina nu induce activitatea enzimelor 1A2 și 3A4 ale citocromului P450. Prin urmare, este puțin probabil ca vareniclina să modifice farmacocinetica compușilor care sunt metabolizați primar prin enzimele citocromului P450.

## Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică al vareniclinei este de aproximativ 24 de ore. Eliminarea renală a vareniclinei se face în principal prin filtrare glomerulară și secreție tubulară activă prin transportor cationic organic, OCT2 (vezi pct. 4.5).

## Liniaritate/Non-liniaritate

Vareniclina prezintă o cinetică lineară după administrarea în doză unică (0,1 - 3 mg) sau în doze repetate (1-3 mg pe zi).

## Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Nu există diferențe clinice semnificative ale profilurilor farmacocinetice ale vareniclinei în funcție de vârstă, rasă, sex, statut de fumător, sau utilizarea concomitentă a altor medicamente, după cum a fost demonstrat în studii specifice de farmacocinetică și prin analize farmacocinetice populaționale.

### *Insuficiență hepatică*

Datorită faptului că metabolizarea hepatică nu este semnificativă, farmacocinetica vareniclinei nu ar trebui să fie modificată la pacienții cu insuficiență hepatică. (vezi pct. 4.2).

### *Insuficiență renală*

Farmacocinetica vareniclinei a rămas nemodificată la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance estimat al creatininei  $> 50$  ml/min și  $\leq 80$  ml/min). La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance estimat al creatininei  $\geq 30$  ml/min și  $\leq 50$  ml/min), expunerea la vareniclină a crescut de 1,5 ori comparativ cu subiecții cu funcție renală normală (clearance estimat al creatininei  $> 80$  ml/min). La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance estimat al creatininei  $< 30$  ml/min), expunerea la vareniclină a crescut de 2,1 ori. La pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST), vareniclina a fost îndepărtată eficient prin dializă (vezi pct. 4.2).

### *Vârstnici*

Farmacocinetica vareniclinei la pacienții vârstnici cu funcție renală normală (cu vârste între 65-75 de ani) este similară cu cea a subiecților adulți tineri (vezi pct. 4.2). Pentru cazul pacienților vârstnici cu funcție renală redusă vezi pct. 4.2.

### *Copii și adolescenți*

La copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani (inclusiv) a fost investigată farmacocinetica vareniclinei după administrarea de doze unice și repetate și a fost aproximativ proporțională cu doza, în intervalul de doze luat în studiu, 0,5 mg – 2 mg pe zi. Concentrația plasmatică la starea de echilibru după expunerea sistemică zilnică la pacienții adolescenți cu greutate corporală  $> 55$  kg, determinată prin ASC (0-24), a fost comparabilă cu concentrația plasmatică la starea de echilibru la adulți, pentru aceleași doze. În urma administrării a 5 mg vareniclină de 2 ori pe zi, concentrația plasmatică la starea de echilibru după expunerea sistemică zilnică a fost, în medie, mai mare (cu aproximativ 40%) la pacienții adolescenți cu greutate corporală  $\leq 55$  kg decât cea înregistrată la pacienții adulți. Siguranța și eficacitatea nu au fost demonstrate la copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani și nu se pot face recomandări cu privire la doze (vezi pct. 4.2).

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele preclinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere. La șobolani masculi cărora li s-a administrat vareniclină timp de 2 ani, s-a observat o creștere proporțională cu doza, a incidenței hibernomului (tumoră a grăsimii brune).

La feții de șobolani proveniți de la mame tratate cu vareniclină în timpul sarcinii, s-au observat scăderi ale fertilității și creșteri ale reacției bruște la zgomot (vezi pct. 4.6). Aceste efecte au fost observate numai după expunerile considerate semnificativ superioare expunerii umane maxime, indicând o relevanță clinică minimă. Datele preclinice sugerează că vareniclina are proprietăți de condiționare deși cu o intensitate mai mică decât nicotina. În studiile clinice la om, vareniclina a avut un potențial de abuz scăzut.

## **6. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleul comprimatelor

Celuloză, microcristalină  
Hidrogenofosfat de calciu, anhidru  
Croscarmeloză sodică  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Stearat de magneziu

#### Filmul de acoperire

Hipromeloză  
Dioxid de titan (E171)  
Macrogol 400  
Lac de aluminiu indigo carmin E132  
Triacetină

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

Flacoane: 2 ani  
Blistere: 3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Blistere: A se păstra la temperaturi sub 30°C.  
Flacon din PEID: Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

#### Pachet de întreținere a terapiei

Blistere din PVC-PCTFE/fole de aluminiu într-un pachet care conține 28 comprimate filmate a 1 mg în ambalaj secundar de tip cartelă sigilat la căldură.

Blistere din PVC-PCTFE/fole de aluminiu într-un pachet care conține 56 comprimate filmate a 1 mg în ambalaj secundar tip cartelă sigilat la căldură.

Blistere din PVC-PCTFE/fole de aluminiu într-un pachet care conține 28 comprimate filmate a 1 mg în cutie de carton.

Blistere din PVC-PCTFE/fole de aluminiu într-un pachet care conține 56 comprimate filmate a 1 mg în cutie de carton.



Blistere din PVC-PCTFE/fole de aluminiu într-un pachet care conține 112 comprimate filmate a 1 mg în cutie de carton.

Blistere din PVC-PCTFE/fole de aluminiu într-un pachet care conține 140 comprimate filmate a 1 mg în cutie de carton.

Blistere din PVC/fole de aluminiu într-un pachet care conține 28 comprimate filmate a 1 mg în ambalaj secundar de tip cartelă sigilat la căldură.

Blistere din PVC/fole de aluminiu într-un pachet care conține 56 comprimate filmate a 1 mg în ambalaj secundar de tip cartelă sigilat la căldură.

Blistere din PVC/fole de aluminiu într-un pachet care conține 28 comprimate filmate a 1 mg în cutie de carton.

Blistere din PVC/fole de aluminiu într-un pachet care conține 56 comprimate filmate a 1 mg în cutie de carton.

Blistere din PVC/fole de aluminiu într-un pachet care conține 112 comprimate filmate a 1 mg în cutie de carton.

Blistere din PVC/fole de aluminiu într-un pachet care conține 140 comprimate filmate a 1 mg în cutie de carton.

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii și sigiliu obținut prin inducție între polietilenă și folia de aluminiu, conținând 56 de comprimate filmate a 1 mg.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Marea Britanie

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 26 Septembrie 2006  
Data ultimei reînnoiri: 29 Iunie 2016

#### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CHAMPIX 0,5 mg comprimate filmate

CHAMPIX 1 mg comprimate filmate

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține vareniclină 0,5 mg (sub formă de tartrat).

Fiecare comprimat filmat conține vareniclină 1 mg (sub formă de tartrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate

Comprimate filmate 0,5 mg cu dimensiunile de 4 mm x 8 mm: comprimate albe, biconvexe, în formă de capsulă, marcate cu "Pfizer" pe o față și "CHX 0.5" pe cealaltă.

Comprimate filmate 1 mg cu dimensiunile de 5 mm x 10 mm: comprimate albastru deschis biconvexe, în formă de capsulă, marcate cu "Pfizer" pe o față și "CHX 1.0" pe cealaltă.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

CHAMPIX este indicat pentru renunțarea la fumat la adulți.

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

Doza recomandată este de 1 mg vareniclină de două ori pe zi, consecutiv creșterii dozei pe durata unei săptămâni, după cum urmează:

Zilele 1-3:	0,5 mg o dată pe zi
Zilele 4-7:	0,5 mg de două ori pe zi
Ziua 8 – Finalul tratamentului	1 mg de două ori pe zi

Pacientul trebuie să stabilească o dată la care va renunța la fumat. Administrarea CHAMPIX trebuie să înceapă de obicei cu 1-2 săptămâni înaintea acestei date (vezi pct. 5.1). Pacienții trebuie tratați cu CHAMPIX timp de 12 săptămâni.

Pentru pacienții care au renunțat cu succes la fumat la sfârșitul celor 12 săptămâni, poate fi luat în considerare un ciclu suplimentar de tratament cu CHAMPIX de 12 săptămâni, cu o doză de 1 mg de două ori pe zi pentru menținerea abstenenței (vezi pct. 5.1).

Pentru pacienții care nu pot sau nu sunt dispuși să renunțe brusc la fumat, trebuie luată în considerare o abordare treptată a renunțării la fumat cu ajutorul CHAMPIX. Pacienții trebuie să reducă fumatul în primele 12 săptămâni de tratament și să renunțe până la sfârșitul acestei perioade de tratament. După aceea, pacienții trebuie să continue administrarea CHAMPIX timp de încă 12 săptămâni, pentru un total de 24 de săptămâni de tratament (vezi pct. 5.1).

Este posibil ca pacienții motivați, care nu au reușit să renunțe la fumat în timpul terapiei anterioare cu CHAMPIX sau care reîncep fumatul după tratament, să beneficieze de o altă încercare de a renunța la fumat sub tratament cu CHAMPIX (vezi pct. 5.1).

În cazul pacienților care nu pot tolera reacțiile adverse ale CHAMPIX, doza poate fi redusă temporar sau permanent la 0,5 mg de două ori pe zi.

În terapia de renunțare la fumat, riscul de recădere este crescut în perioada imediat următoare terminării tratamentului. La pacienții cu risc crescut de recădere, poate fi luată în considerare scăderea progresivă a dozei (vezi pct. 4.4).

#### *Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2). Deoarece vârstnicii prezintă o probabilitate mai mare de a avea funcția renală scăzută, la recomandarea medicamentului trebuie avut în vedere statusul renal al unui pacient vârstnic.

#### *Insuficiență renală*

La pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance estimat al creatininei > 50 ml/min și ≤ 80 ml/min) sau moderată (clearance estimat al creatininei ≥ 30 ml/min și ≤ 50 ml/min) nu este necesară ajustarea dozei.

Pentru pacienții cu insuficiență renală moderată care prezintă reacții adverse intolerabile, doza poate fi scăzută la 1 mg o dată pe zi.

Pentru pacienții cu insuficiență renală severă (clearance estimat al creatininei < 30 ml/min), doza de CHAMPIX recomandată este de 1 mg o dată pe zi. Se va începe prin administrarea unei doze de 0,5 mg o dată pe zi în primele 3 zile și apoi se va crește doza la 1 mg o dată pe zi. Datorită experienței clinice insuficiente cu CHAMPIX la pacienții cu boală renală în stadiu terminal, tratamentul nu este recomandat la această grupă de pacienți.

#### *Insuficiență hepatică*

La pacienții cu insuficiență hepatică nu este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 5.2.).

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea CHAMPIX la copii sau adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la punctul 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind doza.

#### Mod de administrare

CHAMPIX este destinat administrării pe cale orală și comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă. CHAMPIX poate fi administrat cu sau fără alimente.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### **4.4 Atenționări speciale și precauții speciale pentru utilizare**

#### Efectele renunțării la fumat

Modificările fiziologice consecutive renunțării la fumat, cu sau fără tratament cu CHAMPIX, pot influența farmacocinetica sau farmacodinamica unor medicamente, pentru care poate fi necesară ajustarea dozelor (de exemplu teofilina, warfarina și insulina). Deoarece fumatul induce enzima CYP1A2, renunțarea la fumat poate determina creșterea valorilor plasmatiche ale substraturilor care utilizează CYP1A2.

## Simptome neuropsihice

În cadrul experienței după punerea pe piață au fost raportate modificări de comportament sau de gândire, anxietate, psihoze, modificări ale dispoziției, comportament agresiv, depresie, ideeație suicidară și comportament suicidar și tentative de suicid la pacienți care au încercat renunțarea la fumat cu CHAMPIX.

A fost efectuat un studiu clinic de dimensiuni mari, randomizat, dublu-orb, controlat cu comparator activ și cu placebo, pentru a compara riscul de reacții neuropsihice grave la pacienții cu și fără antecedente de afecțiuni psihice, tratați pentru renunțarea la fumat cu vareniclină, bupropionă, terapie de substituție nicotinică (TSN) sub formă de plasturi sau placebo. Obiectivul primar de siguranță a fost reprezentat de o combinație de reacții adverse neuropsihice raportate în cadrul experienței ulterioare punerii pe piață.

Utilizarea vareniclinei la pacienții cu și fără istoric de afecțiuni psihice nu a fost asociată cu un risc crescut de reacții adverse neuropsihice în cadrul obiectivului primar combinat comparativ cu placebo (vezi pct. 5.1 **Proprietăți farmacodinamice** – *Studiu desfășurat la subiecți cu și fără istoric de afecțiuni psihice*).

Starea depresivă, care poate include rar ideeație suicidară și încercări de suicid, poate fi un simptom al întreruperii aportului de nicotină.

Medicii trebuie să fie conștienți de posibila apariție a simptomelor neuropsihice grave la pacienții care încearcă să renunțe la fumat, cu sau fără tratament. Dacă apar simptome neuropsihice grave în timpul tratamentului cu vareniclină, pacienții trebuie să întrerupă imediat administrarea de vareniclină și să contacteze un profesionist din domeniul sănătății pentru reevaluarea tratamentului.

## Antecedente de afecțiuni psihice

Renunțarea la fumat, cu sau fără farmacoterapie, a fost asociată cu exacerbarea bolii psihice concomitente (de exemplu depresie).

Studiile de renunțare la fumat cu CHAMPIX au furnizat date referitoare la pacienții cu antecedente de afecțiuni psihice (vezi pct. 5.1).

În cadrul unui studiu clinic de renunțare la fumat, reacțiile adverse neuropsihice au fost raportate mai frecvent la pacienții cu antecedente de afecțiuni psihice decât la cei care nu aveau aceste antecedente, indiferent de tratament (vezi pct. 5.1).

Se recomandă atenție la pacienții cu antecedente de afecțiuni psihice, iar pacienții trebuie sfătuiți corespunzător.

## Crize convulsive

În studiile clinice și în experiența acumulată după punerea pe piață a medicamentului, au fost raportate crize convulsive la pacienți tratați cu CHAMPIX care prezentau sau nu antecedente de crize convulsive. CHAMPIX trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de crize convulsive sau cu alte afecțiuni care pot micșora pragul convulsivant.

## Întreruperea tratamentului

La sfârșitul tratamentului, întreruperea administrării CHAMPIX a fost asociată cu o amplificare a iritabilității, nevoii imperioase de a fuma, depresiei și/sau insomniei la până la 3% dintre pacienți. Medicul trebuie să informeze pacientul despre acestea și să discute sau să ia în considerare scăderea progresivă a dozei.

### Evenimente cardiovasculare

Pacienții care urmează tratament cu CHAMPIX trebuie instruiți să informeze medicul de apariția unor noi simptome cardiovasculare sau de agravarea celor existente și să solicite imediat îngrijire medicală dacă resimt semnele și simptomele unui infarct miocardic sau accident vascular cerebral (vezi pct. 5.1).

### Reacții de hipersensibilitate

După punerea pe piață, au existat raportări de reacții de hipersensibilitate, incluzând angioedem, la pacienții tratați cu vareniclină. Semnele clinice au inclus umflarea feței, gurii (limbă, buze și gingii), gâtului (glotă și laringe) și a extremităților. Au existat rar rapoarte de angioedem care pune viața în pericol, necesitând atenția medicală de urgență datorită compromiterii funcției respiratorii. Pacienții care manifestă aceste simptome trebuie să întrerupă tratamentul cu vareniclină și să se adreseze imediat unui profesionist din domeniul sănătății.

### Reacții cutanate

De asemenea, după punerea pe piață au existat raportări de reacții cutanate rare, dar severe, incluzând sindrom Stevens-Johnson și eritem polimorf, la pacienții care utilizau vareniclină. Deoarece aceste reacții cutanate pot pune viața în pericol, pacienții trebuie să întrerupă tratamentul la primul semn de erupție cutanată tranzitorie sau reacție cutanată și să se adreseze imediat unui profesionist din domeniul sănătății.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Pe baza caracteristicilor vareniclinei și a experienței clinice de până în prezent, CHAMPIX nu prezintă interacțiuni medicamentoase semnificative clinic. Nu se recomandă ajustarea dozelor de CHAMPIX sau administrarea concomitentă a medicamentelor enumerate mai jos.

Studiile *in vitro* arată că este puțin probabil ca vareniclina să influențeze farmacocinetica compușilor metabolizați în principal de către enzimele citocromului P450.

În plus, deoarece metabolizarea vareniclinei reprezintă mai puțin de 10% din clearance-ul ei este puțin probabil ca substanțele active cunoscute a afecta sistemul citocromului P450 să influențeze farmacocinetica acestuia (vezi pct. 5.2) și prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei de CHAMPIX.

Studiile *in vitro* arată că, la concentrații plasmatice terapeutice, vareniclina nu inhibă proteinele umane de transport renal. De aceea, este puțin probabil ca substanțele active care sunt eliminate prin secreție renală (de exemplu metformina – vezi mai jos) să fie afectate de vareniclină.

### Metformina

Vareniclina nu afectează farmacocinetica metforminei. Metformina nu a avut nici un efect asupra farmacocineticii vareniclinei.

### Cimetidina

Administrarea concomitentă de cimetidină și vareniclină a crescut cu 29%, expunerea sistemică la vareniclină datorită unei scăderi a clearance-ului renal al vareniclinei. În cazul administrării concomitente a cimetidinei la pacienții cu funcție renală normală sau la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată nu se recomandă ajustarea dozelor. Trebuie evitată utilizarea concomitentă a cimetidinei și vareniclinei la pacienții cu insuficiență renală severă.

## Digoxina

Vareniclina nu influențează farmacocinetica la starea de echilibru a digoxinei.

## Warfarina

Vareniclina nu influențează farmacocinetica warfarinei. Timpul de protrombină (INR) nu a fost modificat de vareniclină. Renunțarea la fumat în sine poate determina modificări ale farmacocineticii warfarinei (vezi pct. 4.4).

## Alcool etilic

Datele clinice cu privire la orice interacțiune posibilă între alcoolul etilic și vareniclină sunt limitate. După punerea pe piață, au existat raportări de creștere a efectelor intoxicante ale alcoolului etilic la pacienții tratați cu vareniclină. Nu s-a stabilit o relație cauzală între aceste evenimente și vareniclină.

## Utilizarea altor terapii pentru renunțarea la fumat

### *Bupropiona*

Vareniclina nu influențează farmacocinetica la starea de echilibru a bupropionei.

### *Terapia de substituție nicotinică (TSN)*

La fumători, după administrarea concomitentă a vareniclinei și TSN-ului transdermic timp de 12 zile, în ultima zi a studiului s-a observat o scădere semnificativă din punct de vedere statistic a tensiunii arteriale sistolice medii (în medie cu 2,6 mmHg). În acest studiu incidența greței, cefaleei, vărsăturilor, amețelilor, dispepsiei și asteniei a fost mai mare în cazul terapiei combinate comparativ cu TSN singur.

Nu au fost studiate siguranța și eficacitatea administrării CHAMPIX în asociere cu alte tratamente de renunțare la fumat.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Conform unui număr moderat de date privind femeile gravide nu s-au evidențiat efecte malformative sau efecte toxice feto/neo-natale ale vareniclinei (vezi pct. 5.1).

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea vareniclinei în timpul sarcinii (vezi pct. 5.1).

### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă vareniclina este excretată în laptele matern uman. Studiile la animale sugerează că vareniclina se excretă în laptele matern. Decizia fie a continuării/întreruperii alăptării fie a continuării/întreruperii terapiei cu CHAMPIX trebuie luată având în vedere beneficiile alăptării copilului și beneficiile tratamentului cu CHAMPIX pentru mamă.

### Fertilitatea

Nu există date clinice cu privire la efectul vareniclinei asupra fertilității.

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc la oameni pe baza studiilor standard de fertilitate efectuate la femele și masculi de șobolan (vezi pct. 5.3).

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

CHAMPIX poate avea o influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. CHAMPIX poate determina amețeli și somnolență și de aceea poate influența capacitatea de a conduce sau folosi utilaje. Pacienții trebuie sfătuiți să nu conducă, să nu manevreze utilaje sau să se implice în alte activități potențial riscante până când se va ști dacă acest medicament afectează capacitatea de a efectua aceste activități.

#### **4.8 Reacții adverse**

##### Rezumatul profilului de siguranță

Renunțarea la fumat cu sau fără tratament asociază diverse simptome. De exemplu, la pacienții care încercau să renunțe la fumat, au fost raportate: dispoziție disforică sau depresivă; insomnie, iritabilitate, frustrare sau furie; anxietate; dificultăți de concentrare; neliniște; bradicardie; apetit crescut sau creștere ponderală. În nici unul dintre protocoalele sau analizele studiilor cu CHAMPIX nu s-a făcut nici o încercare de a diferenția reacțiile adverse asociate medicamentului studiat față de cele asociate întreruperii nicotinei. Reacțiile adverse la medicament se bazează pe evaluarea datelor obținute din studiile clinice de fază 2-3 efectuate anterior punerii pe piață a medicamentului și au fost actualizate pe baza datelor cumulate obținute din 18 studii clinice placebo controlate, efectuate anterior și după punerea pe piață, care au inclus aproximativ 5000 de pacienți tratați cu vareniclină.

La pacienții tratați cu doza recomandată de 1 mg de două ori pe zi, cel mai frecvent eveniment advers raportat după o perioadă inițială de creștere a dozei, a fost greața (28,6%). În majoritatea cazurilor, greața a apărut precoce în timpul tratamentului și a fost de intensitate ușoară spre medie dar rareori a determinat întreruperea terapiei.

##### Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel

În tabelul de mai jos sunt enumerate toate reacțiile adverse, care apar cu o frecvență mai mare față de placebo, clasificate pe aparate, sisteme și organe (foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ) și rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ )). În cadrul fiecărui grup, efectele adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.



<b>Aparate, Sisteme și Organe</b>	<b>Reacții adverse</b>
<b>Infecții și infestări</b>	
Foarte frecvente	Rinofaringită
Frecvente	Bronșită, sinuzită
Mai puțin frecvente	Infecții fungice, infecții virale
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	
Rare	Scăderea numărului de trombocite
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	
Frecvente	Creștere ponderală, scăderea apetitului alimentar, creșterea apetitului alimentar
Mai puțin frecvente	Hiperglicemie
Rare	Diabet zaharat, polidipsie
<b>Tulburări psihice</b>	
Foarte frecvente	Vise anormale, insomnie
Mai puțin frecvente	Ideație suicidară, agresivitate, reacții de panică, anomalii de gândire, neliniște, modificări ale stării de dispoziție, depresie*, anxietate*, halucinații*, libido crescut, libido scăzut
Rare	Psihoză, somnambulism, comportament anormal, disforie, bradifrenie
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	
Foarte frecvente	Cefalee
Frecvente	Somnolență, amețeli, disgeuzie
Mai puțin frecvente	Crize convulsive, tremor, letargie, hipoestezie
Rare	Accident cerebrovascular, hipertonie, dizartrie, dificultăți de coordonare, hipogeuzie, tulburări ale ritmului circadian
<b>Tulburări oculare</b>	
Mai puțin frecvente	Conjunctivită, durere oculară
Rare	Scotoame, modificări de culoare ale sclerei, midriază, fotofobie, miopie, creșterea lacrimației
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>	
Mai puțin frecvente	Tinitus
<b>Tulburări cardiace</b>	
Mai puțin frecvente	Infarct miocardic, angină pectorală, tahicardie, palpitații, creșterea ritmului cardiac
Rare	Fibrilație atrială, electrocardiogramă: subdenivelarea segmentului ST, scăderea amplitudinii undei T
<b>Tulburări vasculare</b>	
Mai puțin frecvente	Hipertensiune arterială, bufeuri
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	
Frecvente	Dispnee, tuse
Mai puțin frecvente	Inflamația tractului respirator superior, congestia tractului respirator, disfonie, rinită alergică, iritare faringiană, congestie sinusală, sindrom de tuse al tractului respirator superior, rinoree
Rare	Durere faringiană, sforăit

<b>Aparate, Sisteme și Organe</b>	<b>Reacții adverse</b>
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	
Foarte frecvente	Greață
Frecvente	Boală de reflux gastro-esofagian, vărsături, constipație, diaree, distensie abdominală, durere abdominală, durere de dinți, dispepsie, flatulență, xerostomie
Mai puțin frecvente	Hematochezie, gastrită, modificări de tranzit intestinal, eructații, stomatită aftoasă, durere gingivală,
Rare	Hematemeză, materii fecale anormale, limbă încărcată
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	
Frecvente	Erupții cutanate, prurit
Mai puțin frecvente	Eritem, acnee, hiperhidroză, transpirații nocturne
Rare	Reacții cutanate severe, incluzând sindrom Stevens Johnson și eritem polimorf, angioedem
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	
Frecvente	Artralgie, mialgie, dureri dorsale
Mai puțin frecvente	Spasme musculare, durere toracică musculoscheletală
Rare	Rigiditate articulară, costochondrită
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	
Mai puțin frecvente	Polakiurie, nocturie
Rare	Glicozurie, poliurie
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>	
Mai puțin frecvente	Menoragie
Rare	Secreție vaginală, disfuncții sexuale
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	
Frecvente	Durere toracică, fatigabilitate
Mai puțin frecvente	Disconfort toracic, boală pseudogripală, febră, astenie, stare generală de rău
Rare	Frisoane, chisturi
<b>Investigații diagnostice</b>	
Frecvente	Anomalii ale testelor funcției hepatice
Rare	Anomalii ale analizei spermei, creșterea proteinei C-reactive, scăderea valorii calciului plasmatic
*Frecvențele sunt estimate dintr-un studiu observațional de cohortă realizat după punerea pe piață a medicamentului	

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

#### **4.9 Supradozaj**

În studiile clinice anterioare punerii pe piață a medicamentului nu au fost raportate cazuri de supradozaj.

În caz de supradozaj, trebuie instituite măsurile standard de susținere.

S-a demonstrat că vareniclina poate fi dializată la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (vezi pct. 5.2); cu toate acestea, nu există experiență privind utilizarea dializei în caz de supradozaj.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente cu acțiune asupra sistemului nervos; Medicamente utilizate pentru tratamentul dependenței; Medicamente utilizate în dependența de nicotină, codul ATC: N07BA03

#### Mecanism de acțiune

Vareniclina se leagă cu afinitate și selectivitate mare de receptorii acetilcolinici nicotiniци neuronali de tip  $\alpha 4\beta 2$ , la nivelul cărora acționează ca agonist parțial – un compus care are atât activitate agonistă, cu eficacitate intrinsecă mai scăzută decât nicotina, cât și activitate antagonistă în prezența nicotinei.

Studiile electrofiziologice *in vitro* și studiile neurochimice *in vivo* au demonstrat că vareniclina se leagă de receptorii acetilcolinici nicotiniци neuronali  $\alpha 4\beta 2$  și stimulează activitatea mediată de receptor, dar la un nivel semnificativ mai mic față de nicotină. La om, nicotina competiționează pentru același situs de legare  $\alpha 4\beta 2$  nAChR pentru care vareniclina are afinitate mai mare. Astfel, vareniclina poate bloca eficient capacitatea nicotinei de a activa complet receptorii  $\alpha 4\beta 2$  și sistemul dopaminergic mezolimbic, mecanismul neuronal care stă la baza proceselor de consolidare și recompensă care întrețin fumatul. Vareniclina este înalt selectivă și se leagă mai puternic de receptorul  $\alpha 4\beta 2$  ( $K_i=0.15$  nM) decât de alți receptori nicotiniци comuni ( $\alpha 3\beta 4$   $K_i=84$  nM,  $\alpha 7$   $K_i=620$  nM,  $\alpha 1\beta\gamma\delta$   $K_i=3,400$  nM) sau decât de receptorii și transportorii non-nicotiniци ( $K_i > 1\mu\text{M}$ , cu excepția receptorilor 5-HT3:  $K_i=350$  nM).

#### Efecte farmacodinamice

Eficacitatea CHAMPIX în renunțarea la fumat rezultă din activitatea parțial agonistă a vareniclinei asupra receptorului nicotinic  $\alpha 4\beta 2$ , unde, consecutiv legării, produce un efect suficient pentru atenuarea simptomelor de dorință de a fuma și de întrerupere a fumatului (activitate agonistă), în timp ce determină simultan reducerea efectelor de consolidare și recompensă ale fumatului prin prevenirea legării nicotinei de receptorii  $\alpha 4\beta 2$  (activitate antagonistă).

#### Eficacitate și siguranță clinică

Terapiile pentru renunțarea la fumat au șanse mai mari de succes la pacienții care sunt motivați să întrerupă fumatul și cărora li se oferă sprijin și sfaturi suplimentare.

Eficacitatea CHAMPIX în renunțarea la fumat a fost demonstrată în trei studii clinice care au inclus fumători cronici de țigarete ( $\geq 10$  țigarete pe zi). Două mii șase sute nouăsprezece (2619) pacienți au utilizat CHAMPIX 1 mg de două ori pe zi (doză crescută pe durata primei săptămâni), 669 pacienți au utilizat bupropionă 150 mg de două ori pe zi (doză crescută de asemenea) și 684 pacienți au utilizat placebo.

#### *Studii clinice comparative*

Două studii clinice dublu-orb prospective identice au comparat eficacitatea CHAMPIX (1 mg de două ori pe zi), bupropionei cu eliberare prelungită (150 mg de două ori pe zi) și placebo în vederea renunțării la fumat. În aceste studii cu durata de 52 de săptămâni, pacienții au primit tratament timp de 12 săptămâni, urmate de o etapă de 40 de săptămâni fără tratament.

Obiectivul primar al celor două studii a fost renunțarea totală la fumat timp de 4 săptămâni (4W-CQR) confirmată prin valorile de monoxid de carbon (CO), între săptămânile 9 și 12. Obiectivul primar pentru CHAMPIX a demonstrat superioritate statistică față de bupropionă și placebo.

După etapa de 40 de săptămâni fără tratament, un obiectiv secundar cheie pentru ambele studii a fost Rata de Întrerupere Continuă (ÎC) în săptămâna 52. ÎC a fost definită ca proporția subiecților tratați care nu au fumat (nici măcar un fum sau o țigară) începând din săptămâna 9 până în săptămâna 52 iar valoarea CO exhalat nu a depășit > 10 ppm. 4W-CQR (între săptămânile 9 și 12) și rata ÎC (între săptămânile 9 și 52) din studiile 1 și 2 sunt incluse în următorul tabel:

	Studiul 1 (n=1022)		Studiul 2 (n=1023)	
	4W CQR	ÎC Săpt 9-52	4W CQR	ÎC Săpt 9-52
CHAMPIX	44,4%	22,1%	44,0%	23,0%
Bupropionă	29,5%	16,4%	30,0%	15,0%
Placebo	17,7%	8,4%	17,7%	10,3%
Risc relativ CHAMPIX față de placebo	3,91 p < 0,0001	3,13 p < 0,0001	3,85 p < 0,0001	2,66 p < 0,0001
Risc relativ CHAMPIX față de bupropionă	1,96 p < 0,0001	1,45 p = 0,0640	1,89 p < 0,0001	1,72 p = 0,0062

*Simptomele de întrerupere, dorință de a fuma și reflexul condiționat prin fumat raportate de pacienți*  
În ambele studii (1 și 2), pe durata tratamentului activ, simptomele de întrerupere și dorința de a fuma au fost semnificativ reduse la pacienții randomizați la CHAMPIX comparativ cu placebo. De asemenea, comparativ cu placebo, CHAMPIX reduce semnificativ reflexul condiționat de "recompensă" prin fumat care poate întreține acest comportament la pacienții care fumează în timpul tratamentului. Efectul vareniclinei asupra dorinței de a fuma, simptomelor legate de întrerupere și asupra mecanismului de condiționare ale fumatului nu au fost măsurate în timpul perioadei de urmărire pe termen lung fără terapie.

#### *Studiul de menținere a abstenenței*

Al treilea studiu a evaluat beneficiile terapiei cu CHAMPIX pe o durată suplimentară de 12 săptămâni asupra menținerii abstenenței. Studiul a fost deschis, iar pacienții (n= 1927) au utilizat 1 mg de CHAMPIX de două ori pe zi timp de 12 săptămâni. Pacienții care au renunțat la fumat până la săptămâna 12 au fost apoi randomizați să utilizeze CHAMPIX 1 mg de două ori pe zi sau placebo pentru încă 12 săptămâni, pentru o durată totală a studiului de 52 de săptămâni.

Obiectivul primar al studiului a fost rata de întrerupere continuă confirmată prin CO, începând cu săptămâna 13 până în săptămâna 24, într-un stadiu de tratament dublu orb. Un obiectiv secundar cheie a fost rata abstenenței continue (ÎC) din săptămâna 13 până în săptămâna 52.

Acest studiu a demonstrat beneficiile unei terapii suplimentare de 12 săptămâni cu CHAMPIX 1 mg de două ori pe zi pentru menținerea renunțării la fumat comparativ cu placebo: Superioritatea față de placebo, din punct de vedere al ÎC, s-a menținut până la săptămâna 52. Rezultatele cheie sunt expuse în tabelul următor:

#### **Ratele de întrerupere continuă a fumatului la subiecții tratați cu Champix versus placebo**

	CHAMPIX n=602	Placebo N=604	Diferența (ÎI95%)	Risc relativ (ÎI95%)
ÎC* Săpt 13-24	70,6%	49,8%	20,8%	2,47
			(15,4%, 26,2%)	(1,95, 3,15)
ÎC* Săpt 13-52	44,0%	37,1%	6,9%	1,35
			(1,4%, 12,5%)	(1,07, 1,70)

\*ÎC: Rata de întrerupere continuă a fumatului

Experiența clinică cu CHAMPIX la populația de origine africană este limitată astfel încât eficacitate clinică nu a fost determinată.

### *Data flexibilă de renunțare între săptămânile 1 și 5*

Eficacitatea și siguranța vareniclinei a fost evaluată la fumători care au avut flexibilitatea de a renunța între săptămânile de tratament 1 și 5. În timpul acestui studiu cu durata de 24 de săptămâni, pacienților li s-a administrat tratament timp de 12 săptămâni, urmate de o perioadă de monitorizare de 12 de săptămâni, fără tratament. Rata de renunțare totală la fumat timp de 4 săptămâni (între săptămânile 9 și 12) (4W CQR) pentru vareniclină și placebo a fost de 53,9% și respectiv 19,4% (diferența=34,5%, 95% ÎI: 27,0%-42,0%) și rata de întrerupere continuă a fumatului (ÎC) între săptămânile 9-24 a fost de 35,2% (vareniclină) comparativ cu 12,7% (placebo) (diferența=22,5%, 95% ÎI: 15,8% - 29,1%). Pacienților care nu doresc sau nu sunt capabili să stabilească o dată țintă de renunțare în primele 1-2 săptămâni de tratament, li se poate propune să înceapă tratamentul și apoi să își aleagă propria dată țintă de renunțare în decurs de 5 săptămâni.

### *Studiu efectuat la pacienți re-tratați cu CHAMPIX*

CHAMPIX a fost evaluat într-un studiu dublu-orb, placebo controlat, efectuat la 494 pacienți care avuseseră o încercare anterioară de a renunța la fumat cu ajutorul CHAMPIX și care fie nu reușiseră să renunțe la fumat, fie reîncepuseră să fumeze după tratament. Au fost excluși subiecții la care apăruse un eveniment advers îngrijorător în timpul tratamentului anterior. Subiecții au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra CHAMPIX 1 mg, de două ori pe zi (N=249) sau placebo (N=245) pe o perioadă de tratament de 12 săptămâni și au fost urmăriți timp de 40 săptămâni după tratament. Pacienții incluși în acest studiu utilizaseră anterior CHAMPIX pentru a încerca să renunțe la fumat (pe o durată totală a tratamentului de minim două săptămâni), cu cel puțin trei luni înainte de intrarea în studiu și fumau de cel puțin patru săptămâni.

La pacienții tratați cu CHAMPIX, rata de întrerupere confirmată prin CO a fost superioară între săptămânile 9 și 12, precum și între săptămânile 9 și 52 comparativ cu subiecții la care s-a administrat placebo. Rezultatele principale sunt rezumate în tabelul următor:

#### **Ratele de întrerupere continuă a fumatului la subiecții tratați cu Champix versus placebo**

	CHAMPIX n=249	Placebo n=245	Risc relativ (ÎI 95%), valoarea p
ÎC* Săpt 9-12	45,0%	11,8%	7,08 (4,34, 11,55), p<0,0001
ÎC* Săpt 9-52	20,1%	3,3%	9,00 (3,97, 20,41), p<0,0001

\*ÎC: Rata de întrerupere continuă a fumatului

### *Abordarea treptată a renunțării la fumat*

CHAMPIX a fost evaluat în cadrul unui studiu dublu-orb, placebo controlat, cu durata de 52 de săptămâni, cu 1.510 subiecți care nu au putut sau nu au fost dispuși să renunțe la fumat în decurs de patru săptămâni, dar au fost dispuși să reducă treptat fumatul, pe o perioadă de 12 săptămâni, până la renunțare. Subiecții au fost randomizați pentru a li se administra fie CHAMPIX 1 mg de două ori pe zi (n=760), fie placebo (n=750) timp de 24 de săptămâni, fiind urmăriți ulterior tratamentului până în săptămâna 52. Subiecții au fost instruiți să scadă numărul țigărilor fumate cu cel puțin 50% până la finalul primelor 4 săptămâni de tratament, urmând o scădere suplimentară de 50% din săptămâna a patra până în săptămâna a opta de tratament, cu scopul atingerii abstinentei complete în 12 săptămâni. După faza de scădere inițială, cu durata de 12 săptămâni, subiecții au continuat tratamentul timp de încă 12 săptămâni. Subiecții tratați cu CHAMPIX au înregistrat o rată de întrerupere continuă a fumatului semnificativ mai mare comparativ cu placebo; rezultatele principale sunt rezumate în tabelul următor:

### **Ratele de întrerupere continuă a fumatului la subiecții tratați cu Champix versus placebo**

	CHAMPIX n=760	Placebo n=750	Risc relativ (ÎI 95%), valoarea p
ÎC* Săpt 15-24	32,1%	6,9%	8,74 (6,09, 12,53) p<0,0001
ÎC* Săpt 21-52	27,0%	9,9%	4,02 (2,94, 5,50) p<0,0001

\*ÎC: Rata de întrerupere continuă a fumatului

Profilul de siguranță al CHAMPIX în acest studiu a fost concordant cu cel din studiile anterioare punerii pe piață.

#### *Pacienți cu afecțiuni cardiovasculare*

CHAMPIX a fost evaluat într-un studiu randomizat, dublu-orb, placebo controlat la pacienți cu afecțiuni cardiovasculare stabile (altele decât hipertensiune arterială sau în plus față de hipertensiune arterială) diagnosticate de mai mult de 2 luni. Pacienții au fost randomizați la CHAMPIX 1 mg de două ori pe zi (n=353) sau placebo (n=350) timp de 12 săptămâni și apoi au fost supravegheați timp de 40 de săptămâni după terminarea tratamentului. Rata de renunțare totală la fumat timp de 4 săptămâni (4W CQR) pentru vareniclină și placebo a fost 47,3% și respectiv 14,3% iar rata de întrerupere continuă (ÎC) în săptămânile 9 – 52 a fost 19,8% (vareniclină) față de 7,4% (placebo).

Decesele și evenimentele cardiovasculare grave au fost atribuite în orb de către o comisie independentă. Următoarele evenimente atribuite au apărut cu o frecvență  $\geq 1\%$  în ambele grupuri de tratament în timpul tratamentului (sau în perioada de 30 de zile post-tratament): infarct miocardic nonletal (1,1% față de 0,3% pentru CHAMPIX respectiv pentru placebo) și spitalizare pentru angină pectorală (0,6% față de 1,1%). În afara tratamentului în cadrul fazei de urmărire până la săptămâna 52, evenimentele atribuite au inclus revascularizare coronariană (2,0% față de 0,6%), spitalizare pentru angină pectorală (1,7% față de 1,1%) și boală vasculară periferică nou diagnosticată sau internarea în vederea unei proceduri pentru o boală vasculară periferică (1,4% față de 0,6%). Unii dintre pacienții care au necesitat revascularizare, au fost supuși procedurii în cadrul managementului infarctului miocardic nonletal și spitalizării pentru angină pectorală. Pe parcursul studiului de 52 de săptămâni, la 0,3% dintre pacienții din brațul de tratament cu CHAMPIX s-au înregistrat decese de origine cardiovasculară și la 0,6% dintre pacienții din brațul placebo.

O meta-analiză a 15 studii clinice cu durată de tratament  $\geq 12$  săptămâni, în care au fost incluși 7002 pacienți (4190 CHAMPIX, 2812 placebo), a fost realizată pentru a evalua sistematic siguranța cardiovasculară a CHAMPIX. În meta-analiză a fost inclus studiul la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare stabile, descris mai sus.

Principala analiză a siguranței cardiovasculare a inclus frecvența și momentul de apariție pentru un criteriu final compozit reprezentat de Evenimente Adverse Cardiovasculare Majore (EACM), definite prin: deces de natură cardiovasculară, infarct miocardic neletal și accident vascular cerebral neletal. Aceste evenimente incluse în criteriul final au fost atribuite în orb de către un comitet independent. Per ansamblu, s-a înregistrat un număr mic de EACM în timpul tratamentului (CHAMPIX 7 [0,17%]; placebo 2 [0,07%]) în studiile incluse în meta-analiză. În plus, un număr mic de EACM au fost înregistrate la cel mult 30 de zile de la încheierea tratamentului (CHAMPIX 13 [0,31%]; placebo 6 [0,21%]).

Meta-analiza a arătat că expunerea la CHAMPIX a determinat un indice de risc pentru EACM de 2,83 (interval de încredere 95% de la 0,76 la 10,55,  $p=0,12$ ) la pacienții aflați în timpul tratamentului și de 1,95 (interval de încredere 95% de la 0,79 la 4,82,  $p=0,15$ ) la pacienții aflați la cel mult 30 de zile de la încheierea tratamentului. Aceste valori sunt echivalente cu o creștere estimată a expunerii de 6,5 evenimente EACM respectiv 6,3 evenimente EACM la 1000 de pacienți – ani. Indicele de risc pentru EACM a fost mai ridicat la pacienții cu factori de risc cardiovascular în plus față de fumat în comparație cu pacienții fără alți factori de risc cardiovascular în afara de fumat. În cadrul meta-analizei, ratele de mortalitate de orice cauză (CHAMPIX 6 [0,14%]; placebo 7 [0,25%]) și respectiv

de natură cardiovasculară (CHAMPIX 2 [0,05%]; placebo 2 [0,07%]) au fost similare în brațele de tratament cu CHAMPIX și brațele placebo.

*Studiu de evaluare a siguranței cardiovasculare la subiecți cu și fără istoric de afecțiuni psihice*  
Siguranța cardiovasculară (CV) a CHAMPIX a fost evaluată în studiul efectuat la subiecți cu și fără istoric de afecțiuni psihice (studiul original; vezi pct. 5.1 – *Siguranța neuropsihică*) și extensia sa fără tratament, Studiul de evaluare a siguranței cardiovasculare, care a înrolat 4595 dintre cei 6293 de subiecți care au încheiat studiul original (N=8058) și i-a urmărit până în săptămâna 52. Dintre toți pacienții tratați în studiul original, 1749 (21,7%) au avut un risc CV mediu și 644 (8,0%) au avut un risc CV crescut, așa cum este definit de scorul Framingham.

Criteriul de evaluare final principal CV a fost timpul până la evenimentele adverse cardiovasculare majore (EACM), definite ca deces de natură cardiovasculară, infarct miocardic neletal sau accident vascular cerebral neletal în timpul tratamentului. Decesele și evenimentele cardiovasculare au fost atribuite de către o comisie independentă, în regim de evaluare de tip orb.

Tabelul următor prezintă incidența EACM și a Indicilor de risc față de placebo, pentru toate grupele de tratament, în timpul tratamentului și cumulativ pentru tratament plus 30 de zile și până la sfârșitul studiului.

	<b>CHAMPIX N=2016</b>	<b>Bupropionă N=2006</b>	<b>TSN N=2022</b>	<b>Placebo N=2014</b>
<b>În timpul tratamentului</b>				
EACM, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
<i>Indicele de risc (ÎI 95%) față de placebo</i>	0,29 (0,05, 1,68)	0,50 (0,10, 2,50)	0,29 (0,05, 1,70)	
<b>În timpul tratamentului plus 30 de zile</b>				
EACM, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
<i>Indicele de risc (ÎI 95%) față de placebo</i>	0,29 (0,05, 1,70)	0,51 (0,10, 2,51)	0,50 (0,10, 2,48)	
<b>Până la sfârșitul studiului</b>				
EACM, n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
<i>Indicele de risc (ÎI 95%) față de placebo</i>	0,39 (0,12, 1,27)	1,09 (0,42, 2,83)	0,75 (0,26, 2,13)	

Utilizarea CHAMPIX, a bupropionei și a TSN nu a fost asociată cu un risc crescut de EA CV la fumătorii tratați timp de până la 12 săptămâni și urmăriți timp de până la 1 an, comparativ cu placebo, deși din cauza numărului relativ redus de evenimente per total, o asociere nu poate fi complet exclusă.

*Pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) ușoară până la moderată*

În cadrul unui studiu clinic dublu-orb, randomizat, placebo controlat, efectuat la pacienți cu BPOC ușoară până la moderată au fost demonstrate eficacitatea și siguranța medicamentului CHAMPIX (1 mg administrat de 2 ori pe zi) pentru renunțarea la fumat. Pe parcursul acestui studiu cu durata de 52 de săptămâni, pacienților li s-a administrat tratament timp de 12 săptămâni, urmate de o perioadă de monitorizare de 40 de săptămâni, fără tratament. Criteriul de evaluare final principal al studiului a fost rata de abținere continuă în ultimele 4 săptămâni de tratament (4S RAC), din săptămâna a 9-a până la sfârșitul săptămânii a 12-a confirmată prin măsurarea CO în aerul expirat și un criteriu de evaluare final secundar important a constat în rata de abținere continuă (AC) din săptămâna a 9-a până în săptămâna a 52-a. Profilul de siguranță al vareniclinei, inclusiv la nivelul aparatului respirator, a fost comparabil cu raportările din alte studii clinice efectuate la populația generală. Rezultatele pentru 4S RAC (săptămânile 9-12) și rata AC (săptămânile 9-52) sunt prezentate în tabelul următor:

	<b>4S RAC</b>	<b>AC S 9-52</b>
CHAMPIX, (n = 248)	42,3%	18,5%
Placebo, (n = 251)	8,8%	5,6%
Risc relativ (CHAMPIX față de Placebo)	8,40 p < 0,0001	4,04 p < 0,0001

#### *Studiu la pacienți cu antecedente de afecțiuni depresive majore*

Eficacitatea vareniclinei a fost confirmată într-un studiu randomizat, controlat cu placebo, la 525 subiecți cu antecedente de depresie majoră în ultimii 2 ani sau care urmau în acel moment un tratament stabil. Ratele de întrerupere la acești pacienți au fost similare cu cele înregistrate la populația generală. Rata de abținere continuă între săptămânile 9-12 a fost 35,9% în grupul de tratament cu vareniclină față de 15,6% în grupul placebo (Risc relativ 3,35 (ÎI 95%, 2,16-5,21)) iar între săptămânile 9-52 a fost 20,3% față de respectiv 10,4% (Risc relativ 2,36 (ÎI 95%, 1.40-3.98)). Cele mai frecvente reacții adverse ( $\geq 10\%$ ) la pacienții care au utilizat vareniclină au fost greață (27,0% comparativ cu 10,4% la cei cu placebo), cefalee (16,8% comparativ cu 11,2%), vise anormale (11,3% comparativ cu 8,2%), insomnie (10,9% comparativ cu 4,8%) și iritabilitate (10,9% comparativ cu 8,2%). Evaluările psihiatrice au demonstrat că nu există nicio diferență între grupul cu vareniclină și cel cu placebo și că, pe parcursul studiului, nu s-a înregistrat agravarea depresiei sau alte simptome psihiatrice, în niciunul dintre grupurile de tratament.

#### *Studiu la pacienți cu schizofrenie stabilă sau tulburare schizoafectivă*

Siguranța și tolerabilitatea vareniclinei au fost evaluate într-un studiu dublu orb la 128 de fumători cu schizofrenie stabilă sau tulburare schizoafectivă, care urmau tratament cu antipsihotice, randomizați în raport 2:1 la vareniclină (1 mg de două ori pe zi) sau placebo timp de 12 săptămâni, urmate de o perioadă de urmărire fără tratament de 12 săptămâni.

Cele mai frecvente evenimente adverse la pacienții cărora li s-a administrat vareniclină au fost greață (23,8% față de 14,0% pentru placebo), cefalee (10,7% față de 18,6% pentru placebo) și vărsături (10,7% față de 9,3% pentru placebo). Dintre evenimentele adverse neuropsihiatrice raportate, insomnia a fost singurul eveniment raportat în ambele grupuri de tratament la  $\geq 5\%$  dintre pacienți, cu o incidență mai mare în grupul de tratament cu vareniclină față de grupul placebo (9,5% față de 4,7%)

Per ansamblu, nu a fost înregistrată înrăutățirea schizofreniei conform scalelor psihiatrice în niciunul dintre grupurile de tratament și nu au existat modificări generale ale semnelor extrapiramidale. Comparativ cu placebo, în grupul de tratament cu vareniclină o proporție mai mare de pacienți au raportat ideea de suicid sau comportament suicidar înainte de înrolare (de-a lungul vieții) și după încheierea perioadei de tratament activ (din Ziua 33 până în Ziua 85 după ultima doză de tratament). Pe parcursul perioadei de tratament activ, incidența evenimentelor legate de suicid a fost asemănătoare la pacienții tratați cu vareniclină și la cei cu placebo (11 față de 9,3%). Procentul de pacienți cu evenimente legate de suicid pe parcursul perioadei de tratament activ față de perioada post-tratament, a rămas neschimbat în grupul de tratament cu vareniclină, în cazul grupului placebo acest procent fiind mai scăzut în perioada post-tratament. Cu toate că nu au existat suiciduri finalizate, a fost înregistrată o tentativă de suicid la un pacient din grupul de tratament cu vareniclină, care pe parcursul vieții avusese mai multe tentative similare. Datele limitate disponibile din acest unic studiu cu privire la renunțarea la fumat nu sunt suficiente pentru a permite tragerea unei concluzii definitive în ceea ce privește siguranța la pacienții cu schizofrenie sau tulburare schizoafectivă.

#### *Studiu de siguranță neuropsihică desfășurat la subiecți cu și fără antecedente de afecțiuni psihice*

Vareniclina a fost evaluată în cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu comparator activ și cu placebo, care a inclus subiecți ce aveau antecedente de afecțiuni psihice (cohortă psihiatrică, N=4074) și subiecți care nu aveau asemenea antecedente (cohortă non-psihiatrică, N=3984). Subiecții cu vârste cuprinse între 18 și 75 ani, care fumau 10 sau mai multe țigarete pe zi, au fost randomizați în raportul 1:1:1:1 pentru a li se administra vareniclină 1 mg de două ori pe zi, bupropionă SR 150 mg de două ori pe zi, terapie de substituție nicotinică (TSN) 21 mg/zi cu scădere treptată a dozei sau placebo pe o perioadă de tratament de 12 săptămâni; ulterior, au fost supuși unei perioade de urmărire de încă 12 săptămâni.



Obiectivul primar de siguranță a fost reprezentat de o combinație a următoarelor reacții adverse neuropsihice (NPS): reacții severe de anxietate, depresie, senzație de anormalitate sau ostilitate și/sau reacții moderate sau severe de agitație, agresivitate, iluzii, halucinații, ideație criminală, manie, panică, paranoia, psihoză, ideație suicidară, comportament suicidar sau suicid finalizat.

Tabelul de mai jos prezintă ratele obiectivului primar compozit alcătuit din reacții adverse neuropsihice (NPS) pe grupe de tratament și diferențele de risc (DR) (Î 95%) față de placebo, în **cohorta non-psihiatrică**.

În plus, tabelul prezintă subsetul obiectivului compozit alcătuit din reacții adverse (RA) NPS de intensitate severă:

	<b>Cohortă non-psihiatrică</b>			
	<b>N=3984</b>			
	<b>Vareniclină</b>	<b>Bupropionă</b>	<b>TSN</b>	<b>Placebo</b>
<b>Număr de pacienți tratați</b>	990	989	1006	999
<b>Obiectiv primar compozit alcătuit din RA NPS, n (%)</b>	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
<b>DR (Î 95%) față de placebo</b>	-1,28 (-2,40, -0,15)	-0,08 (-1,37, 1,21)	-0,21 (-1,54, 1,12)	
<b>Obiectiv compozit alcătuit din RA NPS de intensitate severă, n (%)</b>	1 (0,1)	4 (0,4)	3 (0,3)	5 (0,5)

RA = reacție adversă; TSN = Terapie de substituție nicotinică sub formă de plasturi

Ratele reacțiilor care alcătuiesc obiectivul compozit au fost mici la toate grupurile de tratament și au fost similare sau mai mici pentru fiecare dintre tratamentele active comparativ cu placebo. Utilizarea vareniclinei, bupropionei și TSN în cohorta non-psihiatrică nu s-a asociat cu un risc crescut semnificativ de reacții adverse NPS din cadrul obiectivului primar compozit comparativ cu placebo (valorile Î 95% au fost mai mici sau egale cu zero).

Procentul subiecților cu ideație suicidară și/sau comportament suicidar, conform scalei Columbia de evaluare a severității pentru suicid (Columbia-Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS) a fost similar în grupul cu vareniclină și cel cu placebo în perioada tratamentului și în cea a urmăririi fără tratament, după cum este indicat în următorul tabel:

	<b>Cohortă non-psihiatrică N=3984</b>			
	<b>Vareniclină</b>  <b>N=990 n (%)</b>	<b>Bupropionă</b>  <b>N=989 n (%)</b>	<b>TSN</b>  <b>N=1006 n (%)</b>	<b>Placebo</b>  <b>N=999 n (%)</b>
<b>În timpul tratamentului</b>				
Număr de pacienți evaluați	988	983	996	995
Comportament și/sau ideeație suicidar(ă)	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Comportament suicidar	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Ideație suicidară	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
<b>În timpul urmăririi</b>				
Număr de pacienți evaluați	807	816	800	805
Comportament și/sau ideeație suicidar(ă)	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Comportament suicidar	0	1 (0,1)	0	0
Ideație suicidară	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

A existat un caz de suicid finalizat, care a intervenit în timpul tratamentului unui subiect din cohorta non-psihiatrică, tratat cu placebo.

Tabelul de mai jos prezintă ratele obiectivului primar compozit alcătuit din reacții adverse NPS pe grupe și DR-urile (Î 95%) față de placebo, în **cohorta psihiatrică**. De asemenea, sunt prezentate și componentele individuale ale obiectivului.

În plus, tabelul prezintă subsetul obiectivului compozit alcătuit din RA NPS de intensitate severă:

	<b>Cohortă psihiatrică N=4074</b>			
	<b>Vareniclină</b>	<b>Bupropionă</b>	<b>TSN</b>	<b>Placebo</b>
<b>Număr de pacienți tratați</b>	1026	1017	1016	1015
<b>Obiectiv primar compozit alcătuit din RA NPS, n (%)</b>	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
<b>DR (Î 95%) față de placebo</b>	1,59 (-0,42, 3,59)	1,78 (-0,24, 3,81)	0,37 (-1,53, 2,26)	
<b>Componentele obiectivului primar alcătuit din RA NPS, n (%):</b>				
Anxietate <sup>a</sup>	5 (0,5)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Depresie <sup>a</sup>	6 (0,6)	4 (0,4)	7 (0,7)	6 (0,6)
Senzație de anormalitate <sup>a</sup>	0	1 (0,1)	0	0
Ostilitate <sup>a</sup>	0	0	0	0
Agitație <sup>b</sup>	25 (2,4)	29 (2,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
Agresivitate <sup>b</sup>	14 (1,4)	9 (0,9)	7 (0,7)	8 (0,8)
Iluzii <sup>b</sup>	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Halucinații <sup>b</sup>	5 (0,5)	4 (0,4)	2 (0,2)	2 (0,2)
Ideație criminală <sup>b</sup>	0	0	0	0
Manie <sup>b</sup>	7 (0,7)	9 (0,9)	3 (0,3)	6 (0,6)
Panică <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)
Psihoză <sup>b</sup>	4 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,3)	1 (0,1)
Comportament suicidar <sup>b</sup>	1 (0,1)	1 (0,1)	0	1 (0,1)
Ideație suicidară <sup>b</sup>	5 (0,5)	2 (0,2)	3 (0,3)	2 (0,2)
Suicid finalizat <sup>b</sup>	0	0	0	0
<b>Obiectiv compozit alcătuit din RA NPS de intensitate severă, n (%)</b>	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

RA = reacție adversă; Grad <sup>a</sup> = RA de intensitate severă; Grad <sup>b</sup> = RA de intensitate moderată și severă; TSN = Terapie de substituție nicotinică sub formă de plasturi

Au existat mai multe reacții raportate la pacienții din cohorta psihiatrică, în fiecare grup de tratament, comparativ cu cohorta non-psihiatrică, iar incidența reacțiilor care alcătuiesc obiectivul compozit a fost mai mare pentru fiecare dintre tratamentele active comparativ cu placebo. Cu toate acestea, utilizarea vareniclinei, bupropionei și TSN în cohorta psihiatrică nu s-a asociat cu un risc crescut semnificativ de reacții adverse NPS din cadrul obiectivului primar compozit, comparativ cu placebo (valorile Î 95% au inclus zero).

În cohorta psihiatrică, procentul subiecților cu ideație suicidară și/sau comportament suicidar, conform scalei Columbia de evaluare a severității pentru suicid (Columbia-Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS) a fost similar în grupul cu vareniclină și cel cu placebo în perioada tratamentului și în cea a urmăririi fără tratament, după cum este indicat în următorul tabel:

	<b>Cohortă psihiatrică N=4074</b>			
	<b>Vareniclină</b>	<b>Bupropionă</b>	<b>TSN</b>	<b>Placebo</b>
	<b>N=1026 n (%)</b>	<b>N=1017 n (%)</b>	<b>N=1016 n (%)</b>	<b>N=1015 n (%)</b>
<b>În timpul tratamentului</b>				
Număr de pacienți evaluați	1017	1012	1006	1006
Comportament și/sau ideeație suicidar(ă)	27 ( 2.7)	15 ( 1.5)	20 (2.0)	25 ( 2.5)
Comportament suicidar	0	1 (0.1)	0	2 (0.2)
Ideație suicidară	27 ( 2.7)	15 ( 1.5)	20 (2.0)	25 ( 2.5)
<b>În timpul urmăririi</b>				
Număr de pacienți evaluați	833	836	824	791
Comportament și/sau ideeație suicidar(ă)	14 (1.7)	4 (0.5)	9 (1.1)	11 (1.4)
Comportament suicidar	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Ideație suicidară	14 (1.7)	4 (0.5)	9 (1.1)	11 (1.4)

TSN = Terapie de substituție nicotinică sub formă de plasturi

În cohorta psihiatrică nu au existat cazuri de suicid finalizat.

Cele mai frecvent raportate reacții adverse la subiecții tratați cu vareniclină în acest studiu au fost similare cu cele observate în studiile anterioare punerii pe piață.

În ambele cohorte, subiecții tratați cu vareniclină au demonstrat superioritate statistică în privința ratei de întrerupere continuă, confirmată prin CO, în intervalul dintre săptămânile 9 și 12 și dintre săptămânile 9 și 24 comparativ cu subiecții tratați cu bupropionă, plasturi cu nicotină și placebo (vezi tabelul de mai jos).

Rezultatele esențiale în privința eficacității sunt sumarizate în următorul tabel:

	<b>Cohortă non-psihiatrică</b>	<b>Cohortă psihiatrică</b>
<b>ÎC 9-12 n/N (%)</b>		
Vareniclină	382/1005 (38,0%)	301/1032 (29,2%)
Bupropionă	261/1001 (26,1%)	199/1033 (19,3%)
TSN	267/1013 (26,4%)	209/1025 (20,4%)
Placebo	138/1009 (13,7%)	117/1026 (11,4%)
<b>Comparații terapeutice: Risc relativ (ÎI 95%), valoarea p</b>		
Vareniclină față de placebo	4,00 (3,20, 5,00), P<0,0001	3,24 (2,56, 4,11), P<0,0001
Bupropionă față de placebo	2,26 (1,80, 2,85), P<0,0001	1,87 (1,46, 2,39), P<0,0001
TSN față de placebo	2,30 (1,83, 2,90), P<0,0001	2,00 (1,56, 2,55), P<0,0001
Vareniclină față de bupropionă	1,77 (1,46, 2,14), P<0,0001	1,74 (1,41, 2,14), P<0,0001
Vareniclină față de TSN	1,74 (1,43, 2,10), P<0,0001	1,62 (1,32, 1,99), P<0,0001
<b>ÎC 9-24 n/N (%)</b>		
Vareniclină	256/1005 (25,5%)	189/1032 (18,3%)
Bupropionă	188/1001 (18,8%)	142/1033 (13,7%)
TSN	187/1013 (18,5%)	133/1025 (13,0%)
Placebo	106/1009 (10,5%)	85/1026 (8,3%)
<b>Comparații terapeutice: Risc relativ (ÎI 95%), valoarea p</b>		
Vareniclină față de placebo	2,99 (2,33, 3,83), P<0,0001	2,50 (1,90, 3,29), P<0,0001
Bupropionă față de placebo	2,00 (1,54, 2,59), P<0,0001	1,77 (1,33, 2,36), P<0,0001
TSN față de placebo	1,96 (1,51, 2,54), P<0,0001	1,65 (1,24, 2,20), P=0,0007
Vareniclină față de bupropionă	1,49 (1,20, 1,85), P=0,0003	1,41 (1,11, 1,79), P=0,0047
Vareniclină față de TSN	1,52 (1,23, 1,89), P=0,0001	1,51 (1,19, 1,93), P=0,0008

ÎC = întrerupere continuă; ÎI = interval de încredere; TSN = Terapie de substituție nicotinică sub formă de plasturi

#### *Metaanalize și studii observaționale privind siguranța neuropsihiatrică*

Analizele datelor obținute din studii clinice nu au arătat dovezi ale unui risc crescut de evenimente neuropsihiatrice grave la administrarea de vareniclină comparativ cu placebo. În plus, studiile observaționale independente nu au susținut un risc crescut de evenimente neuropsihiatrice grave la pacienții tratați cu vareniclină comparativ cu pacienții cărora li s-a prescris terapie de substituție nicotinică (TSN) sau bupropionă.

#### *Întreruperea tratamentului*

Frecvența de întrerupere a tratamentului din cauza reacțiilor adverse a fost de 11,4% pentru vareniclină comparativ cu 9,7% pentru placebo. În acest grup, frecvențele de întrerupere a tratamentului pentru cele mai frecvente reacții adverse la pacienții tratați cu vareniclină au fost următoarele: greață (2,7% față de 0,6% pentru placebo), cefalee (0,6% față de 1,0% pentru placebo), insomnie (1,3% față de 1,2% pentru placebo) și vise anormale (0,2% față de 0,2% pentru placebo).

#### Analizele studiilor clinice

O meta-analiză a 5 studii randomizate, în regim dublu-orb, placebo controlate, care au inclus 1907 pacienți (1130 vareniclină, 777 placebo), a fost desfășurată pentru a evalua ideea suicidară și comportamentul suicidar pe Scala Columbia de evaluare a severității riscului suicidar (SESRS-C). Această meta-analiză a inclus un studiu (N=127) la pacienți cu antecedente de schizofrenie sau tulburare schizoafectivă și un alt studiu (N=525) la pacienți cu antecedente de depresie. Rezultatele

nu au demonstrat nicio creștere a incidenței ideății suicidare și/sau comportamentului suicidar la pacienții tratați cu vareniclină comparativ cu cei la care s-a administrat placebo, după cum se arată în tabelul de mai jos. Dintre cei 55 de pacienți care au raportat ideăție suicidară sau comportament suicidar, 48 (24 vareniclină, 24 placebo) au fost din cele două studii care au înrolat pacienți cu antecedente de schizofrenie/tulburare schizoafectivă sau de depresie. Puțini pacienți au raportat aceste evenimente în celelalte trei studii (4 vareniclină, 3 placebo).

**Numărul de pacienți și rata de risc pentru ideăție suicidară și/sau comportament suicidar, raportată pe SESRS-C, într-o meta-analiză a 5 studii clinice de comparație a vareniclinei cu placebo:**

	<b>Vareniclină</b> (N=1130)	<b>Placebo</b> (N=777)
Pacienți cu ideăție suicidară și/sau comportament suicidar* [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Expunere pacienți-ani	325	217
Rată de risc # (RR; ÎI 95%)	0,79 (0,46, 1,36)	

\* Dintre aceștia, câte un pacient din fiecare braț de tratament a raportat comportament suicidar

\*\* Pacienți cu evenimente până la 30 de zile după tratament; % nu sunt ponderate în funcție de studiu

# RR a ratelor de incidență per 100 pacienți-ani

O metaanaliză a 18 studii clinice în regim dublu-orb, randomizate, placebo controlate, a fost efectuată pentru a evalua siguranța neuropsihiatrică a vareniclinei. Aceste studii au inclus cele 5 studii descrise mai sus, care au utilizat SESRS-C și un total de 8521 pacienți (5072 vareniclină, 3449 placebo), dintre care unii prezentau afecțiuni psihiatrice. Rezultatele au arătat o incidență similară a evenimentelor adverse neuropsihiatrice combinate, excluzând tulburările de somn, la pacienții tratați cu vareniclină comparativ cu cei tratați cu placebo, cu o rată de risc (RR) de 1,01 (ÎI 95%: 0,89-1,15). Datele cumulate din aceste 18 studii au arătat o rată de incidență similară a categoriilor individuale de evenimente psihiatrice la pacienții tratați cu vareniclină comparativ cu cei la care s-a administrat cu placebo. Tabelul de mai jos descrie cel mai frecvent raportate ( $\geq 1\%$ ) categorii de evenimente adverse asociate cu siguranța psihiatrică, excluzând tulburările de somn și perturbările somnului.

**Evenimente adverse psihiatrice apărute la  $\geq 1\%$  din pacienți, din datele cumulate a 18 studii clinice:**

	<b>Vareniclină</b> (N=5072)	<b>Placebo</b> (N=3449)
Tulburări și simptome de anxietate	253 (5,0)	206 (6,0)
Tulburări și perturbări asociate dispoziției depresive	179 (3,5)	108 (3,1)
Tulburări și perturbări asociate dispoziției NCA*	116 (2,3)	53 (1,5)

\* NCA = neclasificate altfel

Numerele (procentajele) corespund numărului de pacienți care au raportat evenimentul

**Studii observaționale**

Patru studii observaționale, fiecare incluzând între 10000 și 30000 de utilizatori de vareniclină în analizele ajustate, au comparat riscul de evenimente neuropsihiatrice grave, inclusiv spitalizări neuropsihiatrice și autovătămare letală și neletală, la pacienții tratați cu vareniclină comparativ cu pacienții cărora li s-a prescris TSN sau bupropion. Toate studiile au fost studii retrospective de cohortă și au inclus pacienți cu și fără antecedente psihiatrice. Toate studiile au utilizat metode statistice pentru controlul factorilor de confuzie, inclusiv prescrierea preferențială de vareniclină la pacienții mai sănătoși, deși există posibilitatea unei confuzii reziduale.

Două dintre studii nu au constatat nicio diferență în ceea ce privește riscul de spitalizări neuropsihiatrice între utilizatorii de vareniclină și utilizatorii de plasturi cu nicotină (Risc relativ [RR] 1,14; Interval de încredere [ÎI] 95%: 0,56-2,34 în primul studiu și 0,76; ÎI 95%: 0,40-1,46 în al doilea studiu). Puterea de detectare a diferențelor în aceste studii a fost limitată. Al treilea studiu nu a raportat nicio diferență privind riscul de evenimente adverse psihiatrice diagnosticate în cadrul unei

vizite la secția de urgență sau la internarea unui pacient între utilizatorii de vareniclină și utilizatorii de bupropion (RR 0,85; ÎI 95%: 0,55-1,30). Pe baza raportărilor după punerea pe piață, bupropiona poate fi asociată cu evenimente adverse neuropsihiatrice.

Al patrulea studiu nu a arătat nicio dovadă a unui risc crescut de autovătămare letală și neletală (RR de 0,88; ÎI 95%: 0,52-1,49) la pacienții cărora li s-a prescris vareniclină comparativ cu pacienții cărora li s-a prescris TSN. Incidența suicidurilor detectate a fost rară în cele trei luni după inițierea oricărui tratament medicamentos de către pacienți (două cazuri din 31.260 utilizatori de vareniclină și șase cazuri din 81.545 utilizatori de TSN).

#### Studiu de cohortă privind sarcina

Un studiu de cohortă bazat pe grupuri de pacienți a comparat sugari expuși la CHAMPIX *in utero* (N=335) cu sugari născuți de mame care au fumat în timpul sarcinii (N=78.412) și sugari născuți de mame nefumătoare (N=806.438). În cadrul acestui studiu, la sugarii expuși la CHAMPIX *in utero* comparativ cu sugarii născuți de mame care au fumat în timpul sarcinii s-au constatat incidențe mai scăzute de malformații congenitale (3,6% față de 4,3%), feți născuți morți (0,3% față de 0,5%), nașteri premature (7,5% față de 7,9%), feți mici pentru vârsta gestațională (12,5% față de 17,1%) și ruptură prematură a membranelor (3,6% față de 5,4%).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

Concentrațiile plasmatice maxime ale vareniclinei au apărut în mod tipic la 3-4 ore după administrarea orală. Consecutiv administrării de doze orale multiple la voluntari sănătoși, concentrațiile la starea de echilibru au fost atinse în 4 zile. Absorbția este teoretic completă după administrare orală și disponibilitatea sistemică este mare. Biodisponibilitatea orală a vareniclinei nu este afectată de alimente sau momentul administrării.

### Distribuție

Vareniclina se distribuie în țesuturi, inclusiv în creier. Volumul aparent de distribuție este în medie de 415 litri la starea de echilibru (VD%=50). Legarea de proteinele plasmatice a vareniclinei este scăzută ( $\leq 20\%$ ) și independentă de funcția renală sau vârstă. La rozătoare, vareniclina traversează bariera feto-placentară și se elimină în lapte.

### Metabolizare

Vareniclina este metabolizată minim, fiind 92% excretată sub formă nemodificată în urină și mai puțin de 10% excretată sub formă de metaboliți. Metaboliții minori în urină includ N-carbamoilglucuronid și hidroxivareniclină. În circulație, vareniclina reprezintă 91% din substanțele legate de medicament. Metaboliții minori în circulație includ N-carbamoilglucuronid și N-glucozilvareniclină.

Studiile *in vitro* au demonstrat că vareniclina nu inhibă enzimele citocromului P450 (ÎI<sub>50</sub> > 6400 ng/ml). A fost testată inhibiția următoarelor enzime P450: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 și 3A4/5. De asemenea, pe hepatocitele umane *in vitro*, s-a demonstrat că vareniclina nu induce activitatea enzimelor 1A2 și 3A4 ale citocromului P450. Prin urmare, este puțin probabil ca vareniclina să modifice farmacocinetica compușilor care sunt metabolizați primar prin enzimele citocromului P450.

## Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică al vareniclinei este de aproximativ 24 de ore. Eliminarea renală a vareniclinei se face în principal prin filtrare glomerulară și secreție tubulară activă prin transportor cationic organic, OCT2 (vezi pct. 4.5).

## Liniaritate/Non-liniaritate

Vareniclina prezintă o cinetică lineară după administrarea în doză unică (0,1 - 3 mg) sau în doze repetate (1-3 mg pe zi).

## Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Nu există diferențe clinice semnificative ale profilurilor farmacocinetice ale vareniclinei în funcție de vârstă, rasă, sex, statut de fumător, sau utilizarea concomitentă a altor medicamente, după cum a fost demonstrat în studii specifice de farmacocinetică și prin analize farmacocinetice populaționale.

### *Insuficiență hepatică*

Datorită faptului că metabolizarea hepatică nu este semnificativă, farmacocinetica vareniclinei nu ar trebui să fie modificată la pacienții cu insuficiență hepatică. (vezi pct. 4.2).

### *Insuficiență renală*

Farmacocinetica vareniclinei a rămas nemodificată la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance estimat al creatininei  $> 50$  ml/min și  $\leq 80$  ml/min). La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance estimat al creatininei  $\geq 30$  ml/min și  $\leq 50$  ml/min), expunerea la vareniclină a crescut de 1,5 ori comparativ cu subiecții cu funcție renală normală (clearance estimat al creatininei  $> 80$  ml/min). La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance estimat al creatininei  $< 30$  ml/min), expunerea la vareniclină a crescut de 2,1 ori. La pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST), vareniclina a fost îndepărtată eficient prin dializă (vezi pct. 4.2).

### *Vârstnici*

Farmacocinetica vareniclinei la pacienții vârstnici cu funcție renală normală (cu vârste între 65-75 de ani) este similară cu cea a subiecților adulți tineri (vezi pct. 4.2). Pentru cazul pacienților vârstnici cu funcție renală redusă vezi pct. 4.2.

### *Copii și adolescenți*

La copiii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani (inclusiv) a fost investigată farmacocinetica vareniclinei după administrarea de doze unice și repetate și a fost aproximativ proporțională cu doza, în intervalul de doze luat în studiu, 0,5 mg – 2 mg pe zi. Concentrația plasmatică la starea de echilibru după expunerea sistemică zilnică la pacienții adolescenți cu greutate corporală  $> 55$  kg, determinată prin ASC (0-24), a fost comparabilă cu concentrația plasmatică la starea de echilibru la adulți, pentru aceleași doze. În urma administrării a 5 mg vareniclină de 2 ori pe zi, concentrația plasmatică la starea de echilibru după expunerea sistemică zilnică a fost, în medie, mai mare (cu aproximativ 40%) la pacienții adolescenți cu greutate corporală  $\leq 55$  kg decât cea înregistrată la pacienții adulți. Siguranța și eficacitatea nu au fost demonstrate la copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani și nu se pot face recomandări cu privire la doze (vezi pct. 4.2).

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele preclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere. La șobolanii masculi cărora li s-a administrat vareniclină timp de 2 ani, s-a observat o creștere proporțională cu doza, a incidenței hibernomului (tumoră a grăsimii brune).



La feții de șobolani proveniți de la mame tratate cu vareniclină în timpul sarcinii, s-au observat scăderi ale fertilității și creșteri ale reacției bruște la zgomot (vezi pct. 4.6). Aceste efecte au fost observate numai după expunerile considerate semnificativ superioare expunerii umane maxime, indicând o relevanță clinică minimă. Datele preclinice sugerează că vareniclina are proprietăți de condiționare deși cu o intensitate mai mică decât nicotina. În studiile clinice la om, vareniclina a avut un potențial de abuz scăzut.

## **6. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleul comprimatelor

Comprimate 0,5 mg și 1 mg  
Celuloză, microcristalină  
Hidrogenofosfat de calciu, anhidru  
Croscarmeloză sodică  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Stearat de magneziu

#### Filmul de acoperire

Comprimate 0,5 mg  
Hipromeloză  
Dioxid de titan (E171)  
Macrogol 400  
Lac de aluminiu indigo carmin E132  
Triacetină

Comprimate 1 mg  
Hipromeloză  
Dioxid de titan (E171)  
Lac de aluminiu indigo carmin E132  
Macrogol 400  
Triacetină

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

Blistere: 3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

#### Pachet de inițiere a terapiei

Blistere din PVC-PCTFE/fole de aluminiu conținând un blister transparent cu 11 comprimate filmate a 0,5 mg și un al doilea blister transparent cu 14 comprimate filmate a 1 mg în ambalaj secundar tip cartelă sigilat la căldură.

Blistere din PVC-PCTFE/fole de aluminiu conținând un blister transparent cu 11 comprimate filmate a 0,5 mg și un al doilea blister transparent cu 14 comprimate filmate a 1 mg în cutie de carton.

Blistere din PVC-PCTFE/fole de aluminiu conținând un blister transparent cu 11 comprimate filmate a 0,5 mg și 14 comprimate filmate a 1 mg și un al doilea blister transparent cu 28 comprimate filmate a 1 mg în ambalaj secundar tip cartelă sigilat la căldură.

Blistere din PVC/fole de aluminiu conținând un blister transparent cu 11 comprimate filmate a 0,5 mg și un al doilea blister transparent cu 14 comprimate filmate a 1 mg în ambalaj secundar tip cartelă sigilat la căldură.

Blistere din PVC/fole de aluminiu conținând un blister transparent cu 11 comprimate filmate a 0,5 mg și un al doilea blister transparent cu 14 comprimate filmate a 1 mg în cutie de carton.

Blistere din PVC/fole de aluminiu conținând un blister transparent cu 11 comprimate filmate a 0,5 mg și 14 comprimate filmate a 1 mg și un al doilea blister transparent cu 28 comprimate filmate a 1 mg în ambalaj secundar tip cartelă sigilat la căldură.

Un ambalaj secundar de tip cutie conținând:

Blistere din PVC-PCTFE/fole de aluminiu conținând un blister transparent cu 11 comprimate filmate a 0,5 mg și 14 comprimate filmate a 1 mg și un al doilea blister transparent cu 28 comprimate filmate a 1 mg în ambalaj secundar tip cartelă sigilat la căldură și blistere din PVC-PCTFE/fole de aluminiu în două ambalaje secundare de tip cartelă sigilate la căldură, conținând fiecare câte 56 comprimate filmate a 1 mg.

Un ambalaj secundar de tip cutie conținând:

Blistere din PVC/fole de aluminiu conținând un blister transparent cu 11 comprimate filmate a 0,5 mg și 14 comprimate filmate a 1 mg și un al doilea blister transparent cu 28 comprimate filmate a 1 mg în ambalaj secundar tip cartelă sigilat la căldură și blistere din PVC/fole de aluminiu în două ambalaje secundare de tip cartelă sigilate la căldură, conținând fiecare câte 56 comprimate filmate a 1 mg.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Marea Britanie

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pachete de inițiere a terapiei:

EU/1/06/360/003

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

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 26 Septembrie 2006  
Data ultimei reînnoiri: 29 Iunie 2016

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil pentru eliberarea seriei

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

Nu este cazul.

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

## **INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

Pachet de întreținere a terapiei

Ambalaj tip cartelă sigilat la căldură conținând 2 blistere a câte 14 comprimate filmate de 0,5 mg vareniclină sau 2 blistere a câte 28 comprimate filmate de 0,5 mg vareniclină - inscripționare exterioară și interioară

### **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

CHAMPIX 0,5 mg  
Comprimate filmate  
Vareniclină

### **2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține vareniclină 0,5 mg (sub formă de tartrat).

### **3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

### **4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pachet de întreținere a terapiei care conține:  
28 comprimate filmate  
56 comprimate filmate

### **5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală  
A se citi prospectul înainte de utilizare.  
*numerele 1 până la 14*  
*numerele 1 până la 28*  
*soarele ca simbol*  
*luna ca simbol*

A nu se utiliza cutiile care prezintă semne de deteriorare.

A se păstra ambalajul intact.

### **6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

### **7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**



**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP: LL/AAAA

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Marea Britanie

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

CHAMPIX 0,5 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:

SN:

NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

Blister a 14 comprimate filmate de 0,5 mg vareniclină și 28 comprimate filmate de 0,5 mg vareniclină,  
ambalaj tip cartelă sigilat la căldură

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

CHAMPIX 0,5 mg  
Vareniclină

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer Ltd (ca Logo al deținătorului APP)

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP: LL/AAAA

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**5. ALTE INFORMAȚII**

## **INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

Pachet de întreținere a terapiei

Ambalaj tip cartelă sigilat la căldură conținând 2 blistere a câte 14 comprimate filmate de 1 mg vareniclină **sau** 2 blistere a câte 28 comprimate filmate de 1 mg vareniclină - inscripționare exterioară și interioară

### **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

CHAMPIX 1 mg  
Comprimate filmate  
Vareniclină

### **2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține vareniclină 1 mg (sub formă de tartrat).

### **3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

### **4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pachet de întreținere a terapiei care conține:  
28 comprimate filmate  
56 comprimate filmate

### **5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală  
A se citi prospectul înainte de utilizare.  
*numerele 1 până la 14*  
*numerele 1 până la 28*  
*soarele ca simbol*  
*luna ca simbol*

A nu se utiliza cutiile care prezintă semne de deteriorare.

A se păstra ambalajul intact.

### **6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

### **7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP: LL/AAAA

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Marea Britanie

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

CHAMPIX 1 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:

SN:

NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

Blister a 14 comprimate filmate de 1 mg vareniclină și 28 comprimate filmate de 1 mg vareniclină,  
ambalaj tip cartelă sigilat la căldură

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

CHAMPIX 1 mg  
Vareniclină

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer Ltd (ca Logo al deținătorului APP)

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP: LL/AAAA

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**5. ALTE INFORMAȚII**

## **INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

Pachet de întreținere a terapiei

Cutie de carton conținând 2 blistere a câte 14 comprimate filmate de 1 mg vareniclină sau 4 blistere a câte 14 comprimate filmate de 1 mg vareniclină sau 8 blistere a câte 14 comprimate filmate de 1 mg vareniclină sau 10 blistere a câte 14 comprimate filmate de 1 mg vareniclină

### **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

CHAMPIX 1 mg  
Comprimate filmate  
Vareniclină

### **2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține vareniclină 1 mg (sub formă de tartrat).

### **3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

### **4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

28 comprimate filmate  
56 comprimate filmate  
112 comprimate filmate  
140 comprimate filmate

### **5. CALEA ȘI METODA DE ADMINISTRARE**

Administrare orală  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

A nu se utiliza cutiile care prezintă semne de deteriorare.

### **6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

### **7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

### **8. DATA DE EXPIRARE**

EXP: LL/AAAA



**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Marea Britanie

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

CHAMPIX 1 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

Blister a 14 comprimate filmate de 1 mg vareniclină

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

CHAMPIX 1 mg  
Vareniclină

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer Ltd (ca Logo al deținătorului APP)

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP: LL/AAAA

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**5. ALTE INFORMAȚII**

*soarele ca simbol*  
*luna ca simbol*

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

Pachet de inițiere a terapiei pentru 2 săptămâni

Ambalaj tip cartelă sigilat la căldură conținând 1 blister a 11 comprimate filmate de 0,5 mg vareniclină și 1 blister a 14 comprimate filmate de 1 mg vareniclină – inscripționare exterioară și interioară

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

CHAMPIX 0,5 mg  
CHAMPIX 1 mg  
Comprimate filmate  
Vareniclină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține vareniclină 0,5 mg sau 1 mg (sub formă de tartrat).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****4. FORMĂ FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pachet de inițiere a terapiei care conține:

Comprimate filmate

11 x 0,5 mg și 14 x 1 mg

## **5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Începeți în ziua 1

Ziua în care veți renunța la fumat trebuie să fie, de obicei, între ziua 8 și ziua 14.

Pentru a renunța treptat, consultați prospectul pentru instrucțiunile de dozare.

Săptămâna 1

Săptămâna 2

*Numerele 1 până la 14*

*soarele ca simbol*

*luna ca simbol*

A nu se utiliza cutiile care prezintă semne de deteriorare.

A se păstra ambalajul intact.

*Nu conține niciun comprimat.*

## **6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

## **7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

## **8. DATA DE EXPIRARE**

EXP: LL/AAAA

## **9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

## **10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Marea Britanie

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

CHAMPIX  
0,5 mg  
1 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

Blister a 11 comprimate filmate de 0,5 mg vareniclină, ambalaj tip cartelă sigilat la căldură

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

CHAMPIX 0,5 mg  
Vareniclină

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer Ltd (ca Logo al deținătorului APP)

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

Blister a 14 comprimate filmate de 1 mg vareniclină, ambalaj tip cartelă sigilat la căldură

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

CHAMPIX 1 mg  
Vareniclină

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer Ltd (ca Logo al deținătorului APP)

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**



**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

Pachet de inițiere a terapiei  
Cutie de carton conținând 1 blister a 11 comprimate filmate de 0,5 mg vareniclină și 1 blister a 14 comprimate filmate de 1 mg vareniclină

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

CHAMPIX 0,5 mg  
CHAMPIX 1 mg  
Comprimate filmate  
Vareniclină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține vareniclină 0,5 mg sau 1 mg (sub formă de tartrat).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate filmate  
11 x 0,5 mg și 14 x 1 mg

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

A nu se utiliza cutiile care prezintă semne de deteriorare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP: LL/AAAA

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Marea Britanie

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

CHAMPIX  
0,5 mg  
1 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

Blister a 11 comprimate filmate de 0,5 mg vareniclină

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

CHAMPIX 0,5 mg  
Vareniclină

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer Ltd (ca Logo al deținătorului APP)

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP: LL/AAAA

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**5. ALTE INFORMAȚII**

*soarele ca simbol*  
*luna ca simbol*

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

Blister a 14 comprimate filmate de 1 mg vareniclină

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

CHAMPIX 1 mg  
Vareniclină

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer Ltd (ca Logo al deținătorului APP)

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP: LL/AAAA

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**5. ALTE INFORMAȚII**

*soarele ca simbol*  
*luna ca simbol*

## **INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

Pachet de inițiere a terapiei pentru 4 săptămâni  
Ambalaj tip cartelă sigilat la căldură conținând 1 blister a 11 comprimate filmate de 0,5 mg vareniclină și 14 comprimate filmate a 1 mg vareniclină și 1 blister a 28 comprimate filmate de 1 mg vareniclină – inscripționare exterioară și interioară

### **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

CHAMPIX 0,5 mg  
CHAMPIX 1 mg  
Comprimate filmate  
Vareniclină

### **2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține vareniclină 0,5 mg sau 1 mg (sub formă de tartrat).

### **3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

### **4. FORMĂ FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pachet de inițiere a terapiei pentru 4 săptămâni care conține:  
11 x 0,5 mg comprimate filmate  
și  
42 x 1 mg comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Începeți în ziua 1

Ziua în care veți renunța la fumat trebuie să fie, de obicei, între ziua 8 și ziua 14.

Pentru a renunța treptat, consultați prospectul pentru instrucțiunile de dozare.

Săptămâna 1

Săptămâna 2-4

*Numerele 1 până la 28*

*soarele ca simbol*

*luna ca simbol*

A nu se utiliza cutiile care prezintă semne de deteriorare.

A se păstra ambalajul intact.

*Nu conține nici un comprimat.*

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP: LL/AAAA

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Marea Britanie

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

CHAMPIX  
0,5 mg  
1 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:



**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

Blister a 11 comprimate filmate de 0,5 mg vareniclină și 14 comprimate filmate de 1 mg vareniclină,  
ambalaj tip cartelă sigilat la căldură

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

CHAMPIX 0,5 mg  
CHAMPIX 1 mg  
Vareniclină

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer Ltd (ca Logo al deținătorului APP)

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP: LL/AAAA

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**5. ALTE INFORMAȚII**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

Blister a 28 comprimate filmate de 1 mg vareniclină, ambalaj tip cartelă sigilat la căldură

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

CHAMPIX 1 mg  
Vareniclină

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer Ltd (ca Logo al deținătorului APP)

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP: LL/AAAA

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**5. ALTE INFORMAȚII**

## **INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

Pachet de inițiere a terapiei pentru 12 săptămâni

Un ambalaj secundar de tip cutie care conține:

Un ambalaj tip cartelă, sigilat la căldură, conținând 11 comprimate filmate de vareniclină 0,5 mg și 14 comprimate filmate de vareniclină 1 mg, 1 blister a 28 comprimate filmate de vareniclină 1 mg și două ambalaje tip cartelă, sigilate la căldură, fiecare conținând 2 blistere a câte 28 comprimate filmate de vareniclină 1 mg – inscripționare exterioară și interioară.

Conține chenar albastru

### **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

CHAMPIX 0,5 mg

CHAMPIX 1 mg

Comprimate filmate

Vareniclină

### **2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține vareniclină 0,5 mg sau 1 mg (sub formă de tartrat).

### **3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

### **4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pachet de inițiere a terapiei pentru 12 săptămâni  
care conține:

11 x 0,5 mg comprimate filmate

și

154 x 1 mg comprimate filmate

### **5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Începeți în ziua 1

Ziua în care veți renunța la fumat trebuie să fie, de obicei, între ziua 8 și ziua 14.

Pentru a renunța treptat, citiți prospectul pentru instrucțiunile cu privire la doze.

A nu se utiliza cutiile care prezintă semne de deteriorare.

A se păstra ambalajul intact.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP: LL/AAAA

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Marea Britanie

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

CHAMPIX

0,5 mg

1 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:

SN:

NN:

## **INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

### **CUTIA INTERMEDIARĂ**

Pachet de inițiere a terapiei pentru 4 săptămâni

Ambalaj tip cartelă, sigilat la căldură, conținând 1 blister a 11 comprimate filmate de vareniclină 0,5 mg și 14 comprimate filmate de vareniclină 1 mg și 1 blister a 28 comprimate filmate de vareniclină 1 mg – inscripționare exterioară și interioară.

Nu conține chenar albastru

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

CHAMPIX 0,5 mg

CHAMPIX 1 mg

Comprimate filmate

Vareniclină

## **2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține vareniclină 0,5 mg sau 1 mg (sub formă de tartrat).

## **3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

## **4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pachet de inițiere a terapiei pentru 4 săptămâni care conține:

11 x 0,5 mg comprimate filmate

și

42 x 1 mg comprimate filmate

Nu poate fi vândută separat.

## **5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Începeți în ziua 1

Ziua în care veți renunța la fumat trebuie să fie, de obicei, între ziua 8 și ziua 14.

Pentru a renunța treptat, citiți prospectul pentru instrucțiunile cu privire la doze.

Săptămâna 1

Săptămâna 2-4

*numerele 1 până la 28*

*soarele ca simbol*

*luna ca simbol*

A nu se utiliza cutiile care prezintă semne de deteriorare.

A se păstra ambalajul intact.

*Nu conține niciun comprimat.*

## **6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

## **7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

## **8. DATA DE EXPIRARE**

EXP: LL/AAAA

## **9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

## **10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

## **11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Marea Britanie

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/06/360/025

EU/1/06/360/026

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

CHAMPIX

0,5 mg

1 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Nu este cazul.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

Nu este cazul.



**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

Blister a 11 comprimate filmate de vareniclină 0,5 mg și 14 comprimate filmate de vareniclină 1 mg,  
ambalaj tip cartelă, sigilat la căldură

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

CHAMPIX 0,5 mg  
CHAMPIX 1 mg  
Vareniclină

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer Ltd (ca Logo al deținătorului APP)

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP: LL/AAAA

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**5. ALTE INFORMAȚII**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

Blister a 28 comprimate filmate de vareniclină 1 mg, ambalaj tip cartelă, sigilat la căldură

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

CHAMPIX 1 mg  
Vareniclină

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer Ltd (ca Logo al deținătorului APP)

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP: LL/AAAA

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**5. ALTE INFORMAȚII**

## **INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

### **CUTIA INTERMEDIARĂ**

Pachet de întreținere a terapiei

Ambalaj tip cartelă, sigilat la căldură, conținând 2 blistere a 28 comprimate filmate de vareniclină 1 mg – inscripționare exterioară și interioară.

Nu conține chenar albastru

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

CHAMPIX 1 mg

Comprimate filmate

Vareniclină

## **2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține vareniclină 1 mg (sub formă de tartrat).

## **3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

## **4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pachet de întreținere a terapiei care conține

56 comprimate filmate

Nu poate fi vândută separat.

## **5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

*numerele 1 până la 14*

*numerele 1 până la 28*

*soarele ca simbol*

*luna ca simbol*

A nu se utiliza cutiile care prezintă semne de deteriorare.

A se păstra ambalajul intact.

## **6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

## **7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP: LL/AAAA

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Marea Britanie

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

CHAMPIX 1 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Nu este cazul.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

Nu este cazul.

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

Blister a 28 comprimate filmate de vareniclină 1 mg, ambalaj tip cartelă, sigilat la căldură

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

CHAMPIX 1 mg  
Vareniclină

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer Ltd (ca Logo al deținătorului APP)

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP: LL/AAAA

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

Ambalajul flaconului din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) a 56 comprimate filmate de 0,5 mg vareniclină

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

CHAMPIX 0,5 mg  
Comprimate filmate  
Vareniclină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține vareniclină 0,5 mg (sub formă de tartrat).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

56 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP: LL/AAAA

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Marea Britanie

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/06/360/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

CHAMPIX 0,5 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:



**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**

Eticheta flaconului din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) a 56 comprimate filmate de 0,5 mg vareniclină

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

CHAMPIX 0,5 mg  
Comprimate filmate  
Vareniclină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține vareniclină 0,5 mg (sub formă de tartrat).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

56 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP: LL/AAAA

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer Ltd (ca Logo al deținătorului APP)

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/06/360/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot :

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Nu este cazul.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

Nu este cazul.

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

Ambalajul flaconului din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) a 56 comprimate filmate de 1 mg vareniclină

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

CHAMPIX 1 mg  
Comprimate filmate  
Vareniclină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține vareniclină 1 mg (sub formă de tartrat).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

56 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP: LL/AAAA

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Marea Britanie

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/06/360/002

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

CHAMPIX 1 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**

Eticheta flaconului din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) a 56 comprimate filmate de 1 mg vareniclină

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

CHAMPIX 1 mg  
Comprimate filmate  
Vareniclină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține vareniclină 1 mg (sub formă de tartrat).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

56 de comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP: LL/AAAA

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer Ltd (ca Logo al deținătorului APP)

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/06/360/002

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Nu este cazul.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

Nu este cazul.

## **B. PROSPECTUL**

## **Prospect: Informații pentru utilizator**

**CHAMPIX 0,5 mg comprimate filmate**

**CHAMPIX 1 mg comprimate filmate**

Vareniclină

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

### **Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este CHAMPIX și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați CHAMPIX
3. Cum să luați CHAMPIX.
4. Reacții adverse posibile.
5. Cum se păstrează CHAMPIX.
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este CHAMPIX și pentru ce se utilizează**

CHAMPIX conține substanța activă vareniclină. CHAMPIX este un medicament utilizat la adulți pentru a îi ajuta să se lase de fumat.

CHAMPIX poate ameliora simptomele de întrerupere și de dorință de a fuma asociate renunțării la fumat.

CHAMPIX poate reduce satisfacția țigărilor dacă fumați în timpul tratamentului.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să luați CHAMPIX**

##### **Nu luați CHAMPIX**

- Dacă sunteți alergic la vareniclină sau oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

##### **Atenționări și precauții**

Înainte să luați CHAMPIX, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Au fost raportate depresie, comportament și ideeație suicidară și tentative de suicid la pacienții care iau CHAMPIX. Dacă luați CHAMPIX și manifestați agitație, dispoziție depresivă, modificări de comportament care vă îngrijorează pe dvs. sau pe familia dumneavoastră sau dacă aveți gânduri sau comportament suicidar, trebuie să întrerupeți utilizarea CHAMPIX și să luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră pentru evaluarea tratamentului.



### *Efectele renunțării la fumat:*

Efectele modificărilor din organismul dumneavoastră consecutive renunțării la fumat, cu sau fără tratament cu CHAMPIX, se pot răsfrânge asupra modului de acțiune a altor medicamente. Ca urmare, în anumite cazuri, poate fi necesară modificarea dozelor. Pentru alte detalii vezi “CHAMPIX împreună cu alte medicamente” de mai jos.

Pentru unele persoane, renunțarea la fumat cu sau fără tratament a fost asociată cu o creștere a riscului de a resimți modificări de gândire sau de comportament, depresie sau anxietate și poate fi asociată cu agravarea afecțiunilor psihice. Dacă ați avut afecțiuni psihice în trecut, trebuie să discutați despre acestea cu medicul dumneavoastră.

### *Simptome la nivelul inimii*

Apariția unor noi probleme la nivelul inimii sau circulației (cardiovasculare) sau agravarea celor existente au fost raportate în primul rând la persoanele care deja sufereau de probleme cardiovasculare. Spuneți medicului dacă observați orice modificare a simptomelor în timpul tratamentului cu CHAMPIX. Solicitați imediat asistență medicală de urgență dacă resimțiți simptomele unui infarct miocardic sau unui accident vascular cerebral.

### *Crize convulsive*

Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată crize convulsive sau dacă aveți epilepsie, înainte să începeți tratamentul cu CHAMPIX. Unele persoane au raportat crize convulsive în timpul tratamentului cu CHAMPIX.

### *Reacții de hipersensibilitate*

Întrerupeți tratamentul cu CHAMPIX și anunțați medicul imediat dacă manifestați oricare dintre semnele sau simptomele următoare, care pot indica prezența unei reacții alergice severe: umflarea feței, buzelor, limbii, gingiilor, gâtului sau a corpului și/sau respirație dificilă, șuierătoare.

### *Reacții ale pielii*

Au existat raportări de erupții trecătoare pe piele severe, care pot pune viața în pericol (sindromul Stevens-Johnson și eritem polimorf), asociate utilizării CHAMPIX. Dacă manifestați o erupție trecătoare pe piele sau dacă pielea dumneavoastră începe să se exfolieze sau să formeze vezicule, trebuie să întrerupeți tratamentul cu CHAMPIX și să solicitați asistență medicală de urgență.

## **Copii și adolescenți**

CHAMPIX nu este recomandat copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani deoarece siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite la această grupă de vârstă.

## **CHAMPIX împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

În anumite cazuri, ca urmare a renunțării la fumat, cu sau fără CHAMPIX, poate fi necesară modificarea dozelor pentru celelalte medicamente. Exemplele includ teofilina (un medicament pentru tratamentul problemelor de respirație), warfarina (un medicament care reduce coagularea sângelui) și insulina (un medicament pentru tratamentul diabetului zaharat). Dacă nu sunteți sigur, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă aveți afecțiuni severe ale rinichilor, trebuie să evitați administrarea cimetidinei (un medicament utilizat pentru probleme gastrice) în același timp cu CHAMPIX, deoarece aceasta poate determina concentrații mai mari de CHAMPIX în sânge.

### *Utilizarea CHAMPIX cu alte terapii pentru renunțarea la fumat*

Consultați medicul înainte de a utiliza CHAMPIX în asociere cu alte tratamente pentru renunțarea la fumat.

### **CHAMPIX împreună cu alimente și băuturi**

La pacienții care iau CHAMPIX au fost unele raportări de efecte crescute de intoxicație cu alcool. Cu toate acestea, nu se cunoaște dacă, de fapt, CHAMPIX mărește intoxicația cu alcool.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Este de preferat să evitați utilizarea CHAMPIX dacă sunteți gravidă. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă intenționați să rămâneți gravidă.

Deși nu sunt disponibile date, CHAMPIX poate trece în laptele matern. Trebuie să cereți sfatul medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua CHAMPIX.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

CHAMPIX poate determina amețeli și somnolență. Nu trebuie să conduceți, să manevrați utilaje complexe și nici să vă angajați în vreo activitate potențial periculoasă până când nu știți dacă acest medicament vă afectează capacitatea de a efectua aceste activități.

## **3. Cum să luați CHAMPIX**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Este mult mai probabil să renunțați la fumat dacă sunteți motivat. Medicul dumneavoastră sau farmacistul vă pot sfătui, susține și vă pot oferi și alte surse de informații pentru reușita măsurilor dumneavoastră de a renunța la fumat.

Înainte de a începe tratamentul cu CHAMPIX trebuie să decideți data la care vă veți lăsa de fumat, de obicei o zi din a doua săptămână de tratament (între zilele 8 și 14). Dacă nu doriți sau nu puteți să stabiliți o dată țintă de renunțare în primele 2 săptămâni de tratament, vă puteți alege propria dată țintă de renunțare în decurs de 5 săptămâni de la începerea tratamentului. Trebuie să notați această dată pe ambalaj pentru a vă reaminti.

CHAMPIX este disponibil sub formă de comprimate albe (0,5 mg) și comprimate de culoare albastru deschis (1 mg). Veți începe prin a lua comprimatul alb și, de obicei, veți continua cu cel de culoare albastru deschis. Vezi tabelul de mai jos pentru instrucțiunile privind modul de administrare pe care trebuie să îl urmați începând cu Ziua 1.

<b>Săptămâna 1</b>	<b>Doză</b>
Zilele 1-3	Din ziua 1 până în ziua 3, trebuie să luați câte un comprimat filmat alb de CHAMPIX 0,5 mg, o dată pe zi.
Zilele 4-7	Din ziua 4 până în ziua 7, trebuie să luați un comprimat filmat alb de CHAMPIX 0,5 mg de două ori pe zi, unul dimineață și unul seara, la aproximativ aceleași ore în fiecare zi.

<b>Săptămâna 2</b>	
Zilele 8-14	Din ziua 8 până în ziua 14, trebuie să luați câte un comprimat filmat albastru deschis de CHAMPIX 1 mg de două ori pe zi, unul dimineața și unul seara, la aproximativ aceleași ore în fiecare zi.

<b>Săptămânile 3-12</b>	
Ziua 15- sfârșitul tratamentului	Din ziua 15 până la sfârșitul tratamentului, trebuie să luați câte un comprimat filmat albastru deschis de CHAMPIX 1 mg de două ori pe zi, unul dimineața și unul seara, la aproximativ aceleași ore în fiecare zi.

După 12 săptămâni de tratament, dacă ați renunțat la fumat, medicul dumneavoastră vă poate recomanda încă 12 săptămâni de tratament cu comprimate filmate de CHAMPIX 1 mg de două ori pe zi, pentru a vă ajuta să nu reîncepeți să fumați.

Dacă nu puteți sau nu sunteți dispus să renunțați la fumat imediat, trebuie să reduceți fumatul în primele 12 săptămâni de tratament și să renunțați până la sfârșitul acestei perioade de tratament. După aceea, trebuie să continuați să luați comprimate filmate de CHAMPIX 1 mg de două ori pe zi timp de încă 12 săptămâni, rezultând în total 24 de săptămâni de tratament.

Dacă aveți reacții adverse pe care nu le puteți tolera, medicul dumneavoastră poate decide să vă reducă doza la 0,5 mg de două ori pe zi, temporar sau permanent.

Dacă aveți probleme cu rinichii, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a lua CHAMPIX. Este posibil să fie necesară o doză mai mică.

CHAMPIX se administrează pe cale orală.

Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă și pot fi luate cu sau fără alimente.

### **Dacă luați mai mult decât trebuie din CHAMPIX**

Dacă luați accidental mai multe comprimate de CHAMPIX decât v-a prescris medicul dumneavoastră, trebuie să cereți sfatul medicului sau să mergeți imediat la cel mai apropiat departament de urgență. Luați cu dumneavoastră cutia cu comprimate.

### **Dacă uitați să luați CHAMPIX**

Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatul uitat. Este important să luați CHAMPIX în mod regulat, la aceleași ore în fiecare zi. Dacă uitați să luați o doză, luați-o imediat ce vă amintiți. Dacă mai sunt 3-4 ore până la ora dozei următoare, nu luați comprimatul uitat.

### **Dacă încetați să luați CHAMPIX**

S-a demonstrat prin studii clinice că administrarea fiecărei doze la ora corespunzătoare și pe durata de tratament descrisă mai sus, crește șansele de a reuși să renunțați la fumat. De aceea, dacă nu aveți o indicație a medicului de a întrerupe tratamentul, este important să luați CHAMPIX conform instrucțiunilor din tabelul de mai sus.

În terapia de renunțare la fumat, riscul de a relua fumatul poate fi crescut în perioada imediat următoare după terminarea tratamentului. La oprirea tratamentului cu CHAMPIX puteți avea temporar iritabilitate crescută, dorință imperioasă de a fuma, depresie și/sau tulburări de somn. Medicul dumneavoastră poate decide să vă scadă treptat doza de CHAMPIX la sfârșitul tratamentului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

#### 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Renunțarea la fumat cu sau fără tratament poate determina simptome variate. Acestea pot include modificări de dispoziție (cum sunt senzație de depresie, iritabilitate, frustrare sau anxietate), somnolență, dificultate de concentrare, frecvență scăzută a bătăilor inimii și creștere a apetitului alimentar sau a greutății.

Trebuie să aveți în vedere posibila apariție a unor simptome neuropsihice grave, cum sunt agitație, stare depresivă sau modificări de comportament în timpul unei încercări de renunțare la fumat cu sau fără CHAMPIX și trebuie să contactați un medic sau un farmacist dacă aveți astfel de simptome.

Au fost raportate reacții adverse grave, mai puțin frecvente sau rare la persoanele care încercau să renunțe la fumat cu CHAMPIX: crize convulsive, accident vascular cerebral, atac de cord, idei suicidare, pierderea contactului cu realitatea și incapacitatea de a gândi sau judeca clar (psihoză), modificări de gândire sau comportament (cum sunt agresivitate și comportament anormal). De asemenea, au fost raportate cazuri de reacții ale pielii severe incluzând eritem polimorf (un tip de erupție pe piele) și sindrom Stevens-Johnson (o afecțiune gravă cu apariția de bășici la nivelul pielii, gurii, în jurul ochilor sau la nivel genital) și reacții alergice grave, incluzând angioedem (umflare a feței, gurii sau gâtului).

- Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane
  - Inflamație a nasului și gâtului, vise neobișnuite, dificultăți de somn, dureri de cap
  - Greutăți
- Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane
  - Infecții ale plămânilor, inflamare a sinusurilor
  - Creștere în greutate, apetit alimentar scăzut, apetit alimentar crescut
  - Somnolență, amețeli, modificări ale gustului
  - Scurtare a respirației, tuse
  - Senzație de arsură în capul pieptului, vărsături, constipație, diaree, senzație de balonare, durere abdominală, durere de dinți, indigestie, gaze, gură uscată
  - Erupții trecătoare ale pielii, mâncărime
  - Durere articulară, durere musculară, durere de spate
  - Durere în piept, oboseală
- Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 persoane
  - Infecție fungică, infecție virală
  - Senzație de panică, dificultăți de gândire, agitație, modificări ale dispoziției, depresie, anxietate, halucinații, modificări ale dorinței sexuale
  - Crize convulsive, tremor, senzație de lentoare, sensibilitate la pipăit scăzută
  - Conjunctivită, durere la nivelul ochilor
  - Țiuit în urechi
  - Senzație de durere în piept, ritm de bătaie al inimii rapid, palpitații, ritm de bătaie al inimii crescut
  - Tensiune arterială crescută, bufeuri

- Inflamarea nasului, sinusurilor și gâtului, congestie nazală, faringiană și a pieptului, răgușeală, rinită alergică, iritația gâtului, sinusuri congestionate, secreție nazală în exces ce provoacă tuse, nas înfundat
  - Sânge roșu în materiile fecale, iritarea stomacului, modificarea tranzitului intestinal, eructații, ulcerații la nivelul gurii, durere la nivelul gingiilor
  - Roșeață a pielii, acnee, transpirație crescută, transpirații în timpul nopții
  - Spasme musculare, dureri de perete toracic
  - Urinare frecventă, urinare în timpul nopții
  - Sângerare menstruală abundentă
  - Disconfort la nivelul pieptului, boală asemănătoare gripei, febră, senzație de slăbiciune, stare de rău
  - Concentrații crescute de zahăr în sânge
  - Atac de cord
  - Idei suicidare
  - Modificări de gândire sau comportament (cum este agresivitate)
- Rare: pot afecta până la 1 din 1000 persoane
- Sete excesivă
  - Stare de rău sau de tristețe, lentoare în gândire
  - Accident vascular cerebral
  - Tensiune musculară crescută, dificultăți de vorbire, dificultăți de coordonare, simț al gustului redus, cicluri de somn modificate
  - Tulburări de vedere, decolorarea globului ocular, pupile dilatate, sensibilitate la lumină, probleme la vederea la distanță, ochi înlăcrimați
  - Ritm de bătaie al inimii neregulat sau tulburări ale ritmului de bătaie al inimii
  - Durere în gât, sforăit
  - Vărsături cu sânge, scaun neobișnuit, limbă încărcată
  - Încheieturi articulare înțepenite, durere în piept
  - Glucoză în urină, volum și frecvență crescute ale urinei
  - Secreții vaginale în exces, tulburări sexuale
  - Frisoane, chisturi
  - Diabet zaharat
  - Mers în timpul somnului
  - Pierdere a contactului cu realitatea și incapacitate de a gândi sau judeca clar (psihoză)
  - Comportament anormal
  - Reacții trecătoare pe piele severe incluzând eritem polimorf (un tip de erupție trecătoare pe piele) și sindrom Stevens-Johnson (o afecțiune gravă, cu apariția de bășici la nivelul pielii, gurii, în jurul ochilor sau la nivel genital)
  - Reacții alergice grave, incluzând angioedem (umflare a feței, gurii sau gâtului)

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

### **5. Cum se păstrează CHAMPIX**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe ambalajul tip cartelă sau cutia de carton după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Blistere: A se păstra la temperaturi sub 30°C.

Flacon: Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține CHAMPIX

- Substanța activă este vareniclina.
- Fiecare comprimat filmat de 0,5 mg conține vareniclină 0,5 mg (sub formă de tartrat).
- Fiecare comprimat filmat de 1 mg conține vareniclină 1 mg (sub formă de tartrat).
- Celelalte componente sunt:

Nucleul comprimatului - CHAMPIX 0,5 mg și 1 mg comprimate filmate
Celuloză microcristalină Hidrogenofosfat de calciu anhidru Croscarmeloză sodică Dioxid de siliciu coloidal anhidru Stearat de magneziu

Film de acoperire - CHAMPIX 0,5 mg comprimate filmate
Hipromeloză Dioxid de titan (E171) Macrogol 400 Triacetină

Film de acoperire - CHAMPIX 1 mg comprimate filmate
Hipromeloză Dioxid de titan (E171) Macrogol 400 Indigo carmin lac de aluminiu (E132) Triacetină

### Cum arată CHAMPIX și conținutul ambalajului

- Comprimatele filmate CHAMPIX 0,5 mg sunt albe, filmate, cu formă de capsulă, marcate cu "Pfizer" și "CHX 0.5"
- Comprimatele filmate CHAMPIX 1 mg sunt albastru deschis, filmate, cu formă de capsulă, marcate cu "Pfizer" și "CHX 1.0"

CHAMPIX este disponibil în următoarele mărimi de ambalaj:

- Un ambalaj pentru inițierea terapiei care conține 2 blistere: 1 blister transparent a 11 comprimate filmate CHAMPIX 0,5 mg și 1 blister transparent a 14 comprimate filmate CHAMPIX 1 mg în ambalaj tip cartelă.
- Un ambalaj pentru inițierea terapiei care conține 2 blistere: 1 blister transparent a 11 comprimate filmate CHAMPIX 0,5 mg și 14 comprimate filmate a 1 mg și 1 blister transparent a 28 comprimate filmate CHAMPIX 1 mg în ambalaj tip cartelă.

- Un ambalaj pentru inițierea terapiei într-un ambalaj secundar de tip cutie care conține un ambalaj cu 1 blister transparent a 11 comprimate filmate CHAMPIX 0,5 mg și 14 comprimate filmate CHAMPIX 1 mg și 1 blister transparent a 28 comprimate filmate CHAMPIX 1 mg în ambalaj tip cartelă și două ambalaje, fiecare conținând câte 2 blistere transparente a 28 comprimate filmate CHAMPIX 1 mg în ambalaj tip cartelă.
- Un ambalaj de continuare (pentru menținere) care conține 2 blistere transparente a câte 14 comprimate filmate CHAMPIX 1 mg în ambalaj tip cartelă.
- Un ambalaj de continuare (pentru menținere) care conține 2 blistere transparente a câte 28 comprimate filmate CHAMPIX 1 mg în ambalaj tip cartelă.
- Un ambalaj de continuare (pentru menținere) care conține 2 blistere transparente a câte 14 comprimate filmate CHAMPIX 0,5 mg în ambalaj tip cartelă.
- Un ambalaj de continuare (pentru menținere) care conține 2 blistere transparente a câte 28 comprimate filmate CHAMPIX 0,5 mg în ambalaj tip cartelă.
- Un ambalaj pentru inițierea terapiei care conține 2 blistere: 1 blister transparent a 11 comprimate filmate CHAMPIX 0,5 mg și 1 blister transparent a 14 comprimate filmate CHAMPIX 1 mg în cutie de carton.
- Un ambalaj de continuare (pentru menținere) care conține 2 blistere transparente a câte 14 comprimate filmate CHAMPIX 1 mg în cutie de carton.
- Un ambalaj de continuare (pentru menținere) care conține 4 blistere transparente a câte 14 comprimate filmate CHAMPIX 1 mg în cutie de carton.
- Un ambalaj de continuare (pentru menținere) care conține 8 blistere transparente a câte 14 comprimate filmate CHAMPIX 1 mg în cutie de carton.
- Un ambalaj de continuare (pentru menținere) care conține 10 blistere transparente a câte 14 comprimate filmate CHAMPIX 1 mg în cutie de carton.
- Un flacon din PEÎD de culoare albă, prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii, în cutie de carton, a 56 comprimate filmate de CHAMPIX 1 mg.
- Un flacon din PEÎD de culoare albă, prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii, în cutie de carton, a 56 comprimate filmate de CHAMPIX 0,5 mg.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

#### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Pfizer Limited  
 Ramsgate Road  
 Sandwich  
 Kent  
 CT13 9NJ  
 Marea Britanie

#### **Fabricantul**

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

sau

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: + 45 44 20 11 00

**Deutschland**

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

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Pfizer  
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Simi: +354 540 8000

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Pfizer Norge AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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



**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

**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

**Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAA}**

**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>