

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

CHAMPIX 0,5 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 0,5 mg vareniklina (v obliki vareniklinijevega tartrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložene tablete velikosti 4 mm x 8 mm

Bele, bikonveksne tablete kapsulaste oblike z oznako "Pfizer" na eni strani in "CHX 0.5" na drugi strani.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo CHAMPIX je indicirano za prenehanje kajenja pri odraslih.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 1 mg vareniklina dvakrat na dan, in sicer po naslednji 1-tedenski titraciji:

|                              |                       |
|------------------------------|-----------------------|
| 1. do 3. dan:                | 0,5 mg enkrat na dan  |
| 4. do 7. dan:                | 0,5 mg dvakrat na dan |
| 8. dan do konca zdravljenja: | 1 mg dvakrat na dan   |

Bolnik si mora postaviti datum, ko bo nehal kaditi. Zdravilo CHAMPIX naj običajno začne uporabljati 1 do 2 tedna pred tem datumom (glejte poglavje 5.1). Bolniki naj se z zdravilom CHAMPIX zdravijo 12 tednov.

Pri bolnikih, ki po 12 tednih uspešno opustijo kajenje, se lahko odločimo za nadaljnji 12-tedenski cikel zdravljenja z zdravilom CHAMPIX v odmerku 1 mg dvakrat na dan za vzdrževanje abstinence (glejte poglavje 5.1).

Pri bolnikih, ki kajenja niso sposobni ali pripravljeni opustiti nenadoma, pride v poštev postopna opustitev z uporabo zdravila CHAMPIX. Bolniki morajo v prvih 12 tednih zdravljenja zmanjšati kajenje in ga popolnoma opustiti do konca tega obdobja zdravljenja. Nato morajo z jemanjem zdravila CHAMPIX nadaljevati še dodatnih 12 tednov, tako da je skupno trajanje zdravljenja 24 tednov (glejte poglavje 5.1).

Bolnikom, ki so za prenehanje motivirani in po predhodnem zdravljenju z zdravilom CHAMPIX niso opustili kajenja ali so po zdravljenju ponovno začeli kaditi, lahko koristi še en poskus opuščanja z zdravilom CHAMPIX (glejte poglavje 5.1).

Bolnikom, ki ne prenašajo neželenih učinkov zdravila CHAMPIX, lahko odmerek začasno ali stalno zmanjšamo na 0,5 mg dvakrat na dan.

Pri odvajanju od kajenja s pomočjo zdravil nastopi takoj po koncu zdravljenja povišano tveganje za ponoven začetek kajenja. Pri bolnikih z visokim tveganjem za ponoven začetek kajenja lahko razmislimo o postopnem zmanjševanju odmerka (glejte poglavje 4.4).

#### *Starostniki*

Prilagoditev odmerka pri starejših bolnikih ni potrebna (glejte poglavje 5.2). Ker je pri starejših bolnikih večja verjetnost za zmanjšano delovanje ledvic, je treba pri starejših bolnikih upoštevati stanje ledvic.

#### *Okvara ledvic*

Bolnikom z blago (ocenjeni očistek kreatinina  $> 50$  ml/min in  $\leq 80$  ml/min) do zmerno (ocenjeni očistek kreatinina  $\geq 30$  ml/min in  $\leq 50$  ml/min) okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi.

Bolnikom z zmerno okvaro ledvic lahko odmerek zmanjšamo na 1 mg enkrat na dan, če se pri njih pojavijo neželeni učinki, ki jih ne prenesejo.

Priporočeni odmerek zdravila CHAMPIX pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (ocenjeni očistek kreatinina  $< 30$  ml/min) je 1 mg enkrat na dan. Odmerjanje je treba začeti z 0,5 mg enkrat na dan prve 3 dni in nato povečati do 1 mg enkrat na dan. Pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic ni zadostnih izkušenj z zdravilom CHAMPIX, zato ga v tej populaciji bolnikov ni priporočljivo uporabljati (glejte poglavje 5.2).

#### *Okvara jeter*

Bolnikom z okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila CHAMPIX pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, še nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

#### Način uporabe

Zdravilo CHAMPIX je namenjeno za peroralno uporabo, tablete pa je treba pogoltniti cele, z vodo. Zdravilo CHAMPIX se lahko vzame s hrano ali brez nje.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Učinek prenehanja kajenja

Fiziološke spremembe, do katerih pride zaradi prenehanja kajenja, z zdravljenjem z zdravilom CHAMPIX ali brez njega, lahko spremenijo farmakokinetiko ali farmakodinamiko nekaterih zdravil, za katera bo morda potrebna prilagoditev odmerka (med takšnimi zdravili so teofilin, varfarin in insulin). Kajenje inducira CYP1A2, zato lahko prenehanje kajenja povzroči zvišanje koncentracije substratov CYP1A2 v plazmi.

#### Nevropsihiatrični simptomi

V obdobju trženja so pri bolnikih, ki so poskušali opustiti kajenje z zdravilom CHAMPIX, poročali o spremembah v vedenju ali razmišljanju, anksioznosti, psihozi, nihanju razpoloženja, nasilnem vedenju, depresiji, samomorilnih mislih in vedenju ter poskusih samomora.

Opravili so obsežno randomizirano, dvojno slepo, z učinkovino in placebom nadzorovano študijo za primerjavo tveganja za pojav resnih nevropsihiatričnih dogodkov pri bolnikih s psihiatrično motnjo v

anamnezi ali brez nje, zdravljenih za prenehanje kajenja z vareniklinom, bupropionom, nadomestnim zdravljenjem z nikotinskim obližem (NRT – *Nicotine Replacement Therapy*) ali placebom. Glavni opazovani dogodek varnosti je bil sestavljen iz nevropsihiatričnih neželenih dogodkov, o katerih so poročali v obdobju trženja.

Uporaba vareniklina pri bolnikih s psihiatrično motnjo v anamnezi ali brez nje ni bila povezana s povečanim tveganjem za pojav resnih nevropsihiatričnih neželenih dogodkov v sestavljenem glavnem opazovanem dogodku v primerjavi s placebom (glejte poglavje 5.1 Farmakodinamične lastnosti – *Študija pri preskušancih s psihiatrično motnjo v anamnezi ali brez nje*).

Depresivno razpoloženje, ki redko vključuje samomorilne misli in poskus samomora, je lahko simptom odtegnitve nikotina.

Zdravniki se morajo zavedati možnosti pojava resnih nevropsihiatričnih simptomov pri bolnikih, ki poskušajo opustiti kajenje z zdravljenjem ali brez njega. Če se med zdravljenjem z vareniklinom pojavijo resni nevropsihiatrični simptomi, morajo bolniki nemudoma prekiniti zdravljenje z vareniklinom in se posvetovati z zdravstvenim delavcem, da bo ponovno ocenil zdravljenje.

### Psihiatrične motnje v anamnezi

Prenehanje kajenja, z zdravljenjem ali brez njega, povezujejo s poslabšanjem že obstoječih psihiatričnih bolezni (npr. depresije).

Na voljo so podatki iz študij prenehanja kajenja z zdravilom CHAMPIX pri bolnikih s psihiatričnimi motnjami v anamnezi (glejte poglavje 5.1).

V kliničnem preskušanju prenehanja kajenja so o nevropsihiatričnih neželenih dogodkih pogosteje poročali pri bolnikih s psihiatričnimi motnjami v anamnezi kot pri bolnikih brez psihiatričnih motenj v anamnezi, ne glede na zdravljenje (glejte poglavje 5.1).

Pri bolnikih z anamnezo psihiatrične bolezni je potrebna previdnost, bolnikom pa je treba ustrezno svetovati.

### Epileptični napadi

V kliničnih preskušanjih in izkušnjah v obdobju trženja so poročali o epileptičnih napadih pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom CHAMPIX, in ki so v anamnezi imeli epileptične napade ali pa le-teh v anamnezi niso imeli. Zdravilo CHAMPIX je treba uporabljati previdno pri bolnikih z anamnezo epileptičnih napadov ali drugih stanj, ki lahko znižajo prag za epileptične napade.

### Prenehanje zdravljenja

Na koncu zdravljenja je bila prekinitev jemanja zdravila CHAMPIX pri do 3 % bolnikov povezana s povečano razdražljivostjo, slo po kajenju, depresijo in/ali nespečnostjo. Zdravnik mora bolnika na to ustrezno opozoriti in razmisliti oziroma se pogovoriti o potrebi po postopnem zmanjševanju odmerka.

### Srčnožilni dogodki

Bolnikom, ki jemljejo zdravilo CHAMPIX, je treba naročiti, naj svojega zdravnika obvestijo o pojavu novih ali poslabšanju obstoječih srčnožilnih simptomov in da naj ob znakih in simptomih miokardnega infarkta ali možganske kapi nemudoma poiščejo zdravniško pomoč (glejte poglavje 5.1).

### Preobčutljivostne reakcije

Pri bolnikih, zdravljenih z vareniklinom, obstajajo iz obdobja trženja poročila o preobčutljivostnih reakcijah, vključno z angioedemom. Klinični znaki vključujejo otekanje obraza, ust (jezika, ustnic in dlesni), vratu (grla in žrela) ter okončin. Poročali so o redkih primerih smrtno nevarnega angioedema,

ki zahteva nujno medicinsko pomoč zaradi ogroženega dihanja. Bolniki, ki zaznajo te simptome, morajo zdravljenje z vareniklinom prekiniti in se nemudoma posvetovati z zdravnikom.

### Kožne reakcije

V obdobju trženja so pri bolnikih, ki uporabljajo vareniklin, poročali tudi o redkih, vendar hudih kožnih reakcijah, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom in multiformnim eritemom. Ker so lahko te kožne reakcije smrtno nevarne, mora bolnik ob prvih znakih izpuščaja ali kožne reakcije prekiniti z zdravljenjem in se nemudoma posvetovati z zdravnikom.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Glede na značilnosti vareniklina in dosedanje klinične izkušnje zdravilo CHAMPIX nima klinično pomembnih medsebojnih delovanj z drugimi zdravili. Prilagoditev odmerka zdravila CHAMPIX ali spodaj navedenih sočasno uporabljenih zdravil ni potrebna.

Študije *in vitro* kažejo, da ni verjetno, da bi vareniklin spremenil farmakokinetiko spojin, ki se primarno presnovijo z encimi citokroma P450.

Poleg tega presnova vareniklina predstavlja manj kot 10 % njegovega očistka, zato ni verjetno, da bi farmakokinetiko vareniklina spremenile učinkovine, ki vplivajo na sistem citokroma P450 (glejte poglavje 5.2); prilagoditev odmerka zdravila CHAMPIX torej ni potrebna.

Študije *in vitro* so pokazale, da vareniklin v terapevtskih koncentracijah pri človeku ne zavira transportnih beljakovin v ledvicah. Zato ni verjetno, da bi vareniklin vplival na učinkovine, ki se iz telesa odstranijo z ledvično sekrecijo (npr. metformin – glejte spodaj).

#### Metformin

Vareniklin ni vplival na farmakokinetiko metformina, metformin pa ni vplival na farmakokinetiko vareniklina.

#### Cimetidin

Sočasna uporaba cimetidina z vareniklinom je zaradi zmanjšanja ledvičnega očistka vareniklina povečala sistemsko izpostavljenost vareniklinu za 29 %. Pri osebah z normalnim delovanjem ledvic in pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic med sočasno uporabo cimetidina ni treba prilagoditi odmerka. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic se je treba sočasni uporabi cimetidina in vareniklina izogniti.

#### Digoksin

Vareniklin ni spremenil farmakokinetike digoksina v stanju dinamičnega ravnovesja.

#### Varfarin

Vareniklin ni spremenil farmakokinetike varfarina. Vareniklin ni vplival na protrombinski čas (INR). Prenehanje kajenja lahko samo po sebi spremeni farmakokinetiko varfarina (glejte poglavje 4.4).

#### Alkohol

Kliničnih podatkov o možni interakciji med alkoholom in vareniklinom je malo. V obdobju trženja so poročali o povečanih intoksikacijskih učinkih alkohola pri bolnikih, zdravljenih z vareniklinom. Vzročna povezava med temi dogodki in uporabo vareniklina ni bila dokazana.

## Uporaba z drugimi zdravili za prenehanje kajenja

### *Bupropion*

Vareniklin ni spremenil farmakokinetike bupropiona v stanju dinamičnega ravnovesja.

### *Nadomestno zdravljenje z nikotinom (NRT)*

Ko so kadilcem 12 dni sočasno dajali vareniklin in transdermalno NRT, so ugotovili statistično pomembno znižanje povprečnega sistoličnega krvnega tlaka (povprečno 2,6 mmHg), izmerjenega zadnji dan študije. V tej študiji je bila pojavnost navzee, glavobola, bruhanja, omotice, dispepsije in utrujenosti večja pri uporabi kombiniranega zdravljenja kot samega NRT.

Varnost in učinkovitost zdravila CHAMPIX v kombinaciji z drugimi terapijami za prenehanje kajenja nista raziskani.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Manjše število podatkov o uporabi pri nosečnicah ni pokazalo malformacijske ali feto-/neonatalne toksičnosti vareniklina (glejte poglavje 5.1).

Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Iz previdnostnih razlogov se je uporabi vareniklina med nosečnostjo bolje izogibati (glejte poglavje 5.1).

### Dojenje

Ni znano, ali se vareniklin pri človeku izloča v materino mleko. Študije na živalih kažejo, da se vareniklin izloča v materino mleko. Pri odločitvi za nadaljevanje/prekinitev dojenja oz. za nadaljevanje/prekinitev zdravljenja z zdravilom CHAMPIX je treba upoštevati korist dojenja za otroka in korist zdravljenja z zdravilom CHAMPIX za žensko.

### Plodnost

Na voljo ni kliničnih podatkov o vplivih vareniklina na plodnost.

Predklinični podatki na podlagi standardnih študij o vplivih na plodnost pri podganah moškega in ženskega spola niso razkrili nobenih nevarnosti za ljudi (glejte poglavje 5.3).

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo CHAMPIX ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Povzroči lahko omotico in zaspanost in tako lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolniki naj ne vozijo, ne upravljajo zapletenih strojev in ne opravljajo drugih potencialno nevarnih dejavnosti, dokler ni znano, ali to zdravilo vpliva na njihovo sposobnost za te dejavnosti.

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek varnostnega profila

Prenehanje kajenja lahko spremljajo različni simptomi, tako z zdravljenjem kot brez njega. Pri bolnikih, ki poskušajo opustiti kajenje, so bili opisani npr. disforično ali depresivno razpoloženje; nespečnost, razdražljivost, frustracija ali jeza; anksioznost, težave s koncentracijo; nemir; upočasnjen srčni utrip; večji apetit ali povečanje telesne mase. Nobenega poskusa ni bilo, da bi pri načrtovanju ali analizi študij zdravila CHAMPIX razlikovali med neželenimi učinki, povezanimi s proučevanim zdravilom, in neželenimi učinki, povezanimi z odtegnitvijo nikotina. Neželeni učinki temeljijo na oceni podatkov iz študij faz 2 in 3, opravljenih pred obdobjem trženja, in so posodobljeni na podlagi

združenih podatkov iz 18 s placebom nadzorovanih študij, opravljenih pred obdobjem trženja in med njim, ki so vključevale približno 5.000 bolnikov, zdravljenih z vareniklinom.

Pri bolnikih, ki so po uvodnem obdobju titriranja dobivali priporočeni odmerek 1 mg dvakrat na dan, je bila najpogosteje zabeleženi neželeni učinek navzea (28,6 %). Večinoma se je navzea pojavila zgodaj v obdobju zdravljenja, bila je blaga do zmerno huda in je redko povzročila prekinitve zdravljenja.

#### Preglednica neželenih učinkov

Vsi neželeni učinki, ki so se pojavili z večjo pojavnostjo kot pri placebo, so v spodnji preglednici navedeni po organskem sistemu in pogostnosti (zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) in redki ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

| <b>Organski sistem</b>                               | <b>Neželeni učinki zdravila</b>   |
|--|---|
| <b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>             |   |
| Zelo pogosti   | nazofaringitis  |
| Pogosti  | bronhitis, sinuzitis  |
| Občasni  | glivična okužba, virusna okužba   |
| <b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>          |   |
| Redki  | zmanjšano število trombocitov   |
| <b>Presnovne in prehranske motnje</b>                |   |
| Pogosti  | povečana telesna masa, zmanjšan apetit, povečan apetit  |
| Občasni  | hiperglikemija  |
| Redki  | sladkorna bolezen, polidipsija  |
| <b>Psihiatrične motnje</b>                           |   |
| Zelo pogosti   | nenormalne sanje, nespečnost  |
| Občasni  | samomorilne misli, agresija, panična reakcija, nenormalno mišljenje, nemir, nihanje razpoloženja, depresija*, anksioznost*, halucinacije*, zvečan libido, zmanjšan libido |
| Redki  | psihoza, somnambulizem, nenormalno vedenje, disforija, bradifrenija   |
| <b>Bolezni živčevja</b>                              |   |
| Zelo pogosti   | glavobol  |
| Pogosti  | somnolenca, omotica, motnje okušanja  |
| Občasni  | epileptični napad, tremor, letargija, hipestezija   |
| Redki  | možganska kap, hipertonija, dizartrija, nenormalna koordinacija, hipogevzija, motnja cirkadianega ritma spanja  |
| <b>Očesne bolezni</b>                                |   |
| Občasni  | konjunktivitis, bolečine v očeh   |
| Redki  | skotom, obarvanje beločnice, midriaza, fotofobija, miopija, močnejše solzenje   |
| <b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b> |   |
| Občasni  | tinitus   |
| <b>Srčne bolezni</b>                                 |   |
| Občasni  | miokardni infarkt, angina pectoris, tahikardija, palpitacije, višja srčna frekvenca   |
| Redki  | atrijska fibrilacija, znižanje segmenta ST v elektrokardiogramu, zmanjšanje amplitude vala T v elektrokardiogramu   |
| <b>Žilne bolezni</b>                                 |   |
| Občasni  | zvišan krvni tlak, vročinski oblivi   |

| <b>Organski sistem</b>   | <b>Neželeni učinki zdravila</b>   |
|--|---|
| <b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>                       |   |
| Pogosti  | dispneja, kašelj  |
| Občasni  | vnetje zgornjih dihal, kongestija dihal, disfonija, alergijski rinitis, draženje žrela, kongestija sinusov, sindrom kašlja zgornjih dihalnih poti (pocejanje v žrelo), rinoreja |
| Redki  | bolečina v grlu, smrčanje   |
| <b>Bolezni prebavil</b>  |   |
| Zelo pogosti   | navzea  |
| Pogosti  | gastroezofagealna refluksna bolezen, bruhanje, zaprtje, driska, napihnjenost trebuha, bolečina v trebuhu, zobobol, dispepsija, flatulenca, suhost ust                           |
| Občasni  | hematohezijska, gastritis, spremembe navade v zvezi z odvajanjem blata, spahovanje, aftozni stomatitis, bolečine v dlesnih  |
| Redki  | hematemeza, nenormalno blato, obložen jezik   |
| <b>Bolezni kože in podkožja</b>  |   |
| Pogosti  | izpuščaj, pruritus  |
| Občasni  | eritem, akne, hiperhidroza, nočno znojenje  |
| Redki  | hude kožne reakcije, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom in multifornim eritemom, angioedem  |
| <b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>                         |   |
| Pogosti  | artralgija, mialgija, bolečina v hrbtu  |
| Občasni  | mišični krči, mišično-skeletna bolečina v prsnem košu   |
| Redki  | togost sklepov, kostohondritis  |
| <b>Bolezni sečil</b>   |   |
| Občasni  | polakisurija, nikturija   |
| Redki  | glikozurija, poliurija  |
| <b>Motnje reprodukcije in dojk</b>   |   |
| Občasni  | menoragija  |
| Redki  | izcedek iz nožnice, spolna disfunkcija  |
| <b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>                               |   |
| Pogosti  | bolečina v prsnem košu, utrujenost  |
| Občasni  | nelagodje v prsnem košu, gripi podobna bolezen, pireksija, astenija, splošno slabo počutje  |
| Redki  | občutek hladu, cista  |
| <b>Preiskave</b>   |   |
| Pogosti  | nenormalni izvidi testov jetrne funkcije  |
| Redki  | nenormalna analiza sperme, povečana vrednost C-reaktivnega proteina, znižana raven kalcija v krvi   |
| * Pogostnosti so ocenjene na podlagi kohortne opazovalne študije iz obdobja trženja. |   |

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**.

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

V okviru kliničnih preskušanj pred začetkom trženja zdravila ni bilo opisanih primerov prevelikega odmerjanja.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba uvesti standardne podporne ukrepe.

Dokazano je, da se vareniklin dializira pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic (glejte poglavje 5.2), ni pa izkušenj z dializiranjem po prevelikem odmerjanju.



## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila z delovanjem na živčevje; Zdravila za zdravljenje zasvojenosti; Zdravila za zdravljenje zasvojenosti z nikotinom. Oznaka ATC: N07BA03

#### Mehanizem delovanja

Vareniklin se z veliko afiniteto in selektivnostjo veže na  $\alpha 4\beta 2$  nevrnske nikotinske holinergične receptorje in na njih deluje kot delni agonist – spojina, ki ima tako agonistično delovanje (z manjšo intrinzično učinkovitostjo kot nikotin) kot antagonistično delovanje v prisotnosti nikotina.

Elektrofiziološke študije *in vitro* in nevrokemične študije *in vivo* so pokazale, da se vareniklin veže na  $\alpha 4\beta 2$  nevrnske nikotinske holinergične receptorje (nAChR) in stimulira receptorsko posredovano delovanje, vendar bistveno manj kot nikotin. Nikotin pri človeku tekmuje za isto vezavno mesto  $\alpha 4\beta 2$  nAChR, za katero ima vareniklin veliko afiniteto. Tako lahko vareniklin učinkovito onemogoči sposobnost nikotina za popolno aktiviranje receptorjev  $\alpha 4\beta 2$  in mezolimbicnega dopaminskega sistema, nevrnskega mehanizma, ki je podlaga občutka okrepitve in ugodja pri kajenju. Vareniklin je močno selektiven in se na podvrsto receptorjev  $\alpha 4\beta 2$  veže močneje ( $K_i = 0,15$  nM) kot na druge pogoste nikotinske receptorje ( $\alpha 3\beta 4$   $K_i = 84$  nM,  $\alpha 7$   $K_i = 620$  nM,  $\alpha 1\beta\gamma\delta$   $K_i = 3,400$  nM) ali na nenikotinske receptorje in transporterje ( $K_i > 1$   $\mu$ M, razen na receptorje 5-HT<sub>3</sub>:  $K_i = 350$  nM).

#### Farmakodinamični učinki

Učinkovitost zdravila CHAMPIX pri prenehanju kajenja je posledica delno agonističnega delovanja vareniklina na nikotinskih receptorjih  $\alpha 4\beta 2$ , kjer njegova vezava zadostuje za ublažitev simptomov hlepenja in odtegnitve (agonistično delovanje), hkrati pa s preprečevanjem vezave nikotina na receptorje  $\alpha 4\beta 2$  zmanjšuje s kajenjem povezana občutka okrepitve in ugodja (antagonistično delovanje).

#### Klinična učinkovitost in varnost

Verjetnost za uspeh terapij za prenehanje kajenja je večja pri bolnikih, ki so za prenehanje motivirani in so deležni dodatnega svetovanja in podpore.

Učinkovitost zdravila CHAMPIX pri opustitvi kajenja so dokazala 3 klinična preskušanja, ki so zajela kronične kadilce cigaret ( $\geq 10$  cigaret na dan). Dva tisoč šeststo devetnajst (2.619) bolnikov je dobivalo zdravilo CHAMPIX v odmerku 1 mg dvakrat na dan (titriran med prvim tednom), 669 bolnikov je dobivalo bupropion v odmerku 150 mg dvakrat na dan (prav tako titriran), 684 bolnikov pa je dobivalo placebo.

#### *Primerjalni klinični študiji*

Dve identični dvojno slepi klinični preskušanja sta prospektivno primerjali učinkovitost zdravila CHAMPIX (1 mg dvakrat na dan), bupropiona s podaljšanim sproščanjem (150 mg dvakrat na dan) in placebo pri prenehanju kajenja. V teh 52-tedenskih študijah so bolniki 12 tednov dobivali zdravilo, sledila pa je 40-tedenska faza brez njega.

Glavni opazovani dogodek v obeh študijah je bil z ogljikovim monoksidom (CO) preverjeni odstotek 4-tedenske trajne opustitve kajenja (4W-CQR – *4-Week Continuous Quit Rate*) od 9. do 12. tedna. Glavni opazovani dogodek je statistično pokazal, da je zdravilo CHAMPIX učinkovitejše od bupropiona in placebo.

Po 40-tedenski fazi brez zdravila je bil sekundarni opazovani dogodek v obeh študijah delež trajne abstinence (CA – *Continuous Abstinence Rate*) v 52. tednu. Delež CA je bil opredeljen kot odstotek

vseh zdravljenih oseb, ki od 9. do vključno 52. tedna niso kadile (niti vdihla cigarete) in jim v izdihanem zraku niso izmerili > 10 ppm CO.

4W-CQR (od 9. do vključno 12. tedna) in odstotek CA (od 9. do vključno 52. tedna) iz študij 1 in 2 zajema spodnja preglednica:

|                                    | študija 1 (n = 1.022) |               | študija 2 (n = 1.023) |               |
|------------------------------------|-----------------------|---------------|-----------------------|---------------|
|                                    | 4W-CQR                | CA tedni 9-52 | 4W-CQR                | CA tedni 9-52 |
| CHAMPIX                            | 44,4 %                | 22,1 %        | 44,0 %                | 23,0 %        |
| bupropion                          | 29,5 %                | 16,4 %        | 30,0 %                | 15,0 %        |
| placebo                            | 17,7 %                | 8,4 %         | 17,7 %                | 10,3 %        |
| razmerje obetov                    | 3,91                  | 3,13          | 3,85                  | 2,66          |
| CHAMPIX v primerjavi s placebom    | p < 0,0001            | p < 0,0001    | p < 0,0001            | p < 0,0001    |
| razmerje obetov                    | 1,96                  | 1,45          | 1,89                  | 1,72          |
| CHAMPIX v primerjavi z bupropionom | p < 0,0001            | p = 0,0640    | p < 0,0001            | p = 0,0062    |

#### *Bolniki so navajali hlepenje, odtegnitvene učinke in okrepitvene učinke kajenja*

V obeh študijah, študiji 1 in študiji 2, je bilo med uporabo učinkovine hlepenja in odtegnitvenih učinkov statistično pomembno manj med bolniki, ki so bili randomizirani na zdravilo CHAMPIX, kot med tistimi, ki so dobivali placebo. Zdravilo CHAMPIX je v primerjavi s placebom tudi pomembno zmanjšal okrepitvene učinke kajenja, zaradi katerih lahko bolniki, ki med zdravljenjem kadijo, znova zapadejo v kadilsko vedenje. Med fazo dolgoročnega spremljanja brez zdravil niso merili učinkov vareniklina na hlepenje, odtegnitvene učinke in okrepitvene učinke kajenja.

#### *Študija vzdrževanja abstinence*

Tretja študija je ocenila koristi dodatnega 12-tedenskega zdravljenja z zdravilom CHAMPIX na vzdrževanje abstinence. Bolniki (n = 1.927) so v tej študiji, ki je bila prvih 12 tednov odprta, v tem obdobju dobivali zdravilo CHAMPIX v odmerku 1 mg dvakrat na dan. Bolniki, ki so do 12. tedna opustili kajenje, so bili nato randomizirani na prejemanje bodisi zdravila CHAMPIX (1 mg dvakrat na dan) ali placeba za dodatnih 12 tednov; celotna študija je trajala 52 tednov.

Glavni opazovani dogodek študije je bil s CO preverjeni odstotek trajne abstinence od 13. do vključno 24. tedna v dvojno slepi fazi zdravljenja. Ključni sekundarni opazovani dogodek je bil odstotek trajne abstinence (CA) od 13. do vključno 52. tedna.

Ta študija je pokazala, da dodatno 12-tedensko zdravljenje z zdravilom CHAMPIX v odmerku 1 mg dvakrat na dan za vzdrževanje prenehanja kajenja v primerjavi s placebom koristi; večja učinkovitost pri doseganju CA v primerjavi s placebom se je ohranila do vključno 52. tedna. Ključni rezultati so povzeti v spodnji preglednici:

#### **Stopnje trajne abstinence pri preskušancih, zdravljenih z zdravilom Champix ali placebom**

|                 | CHAMPIX<br>n = 602 | placebo<br>n = 604 | razlika<br>(95 % IZ)       | razmerje<br>obetov<br>(95 % IZ) |
|-----------------|--------------------|--------------------|----------------------------|---------------------------------|
| CA* tedni 13-24 | 70,6 %             | 49,8 %             | 20,8 %<br>(15,4 %; 26,2 %) | 2,47<br>(1,95; 3,15)            |
| CA* tedni 13-52 | 44,0 %             | 37,1 %             | 6,9 %<br>(1,4 %; 12,5 %)   | 1,35<br>(1,07; 1,70)            |

\*CA: Stopnja trajne abstinence (*Continuous Abstinence Rate*)

Trenutno je le malo kliničnih izkušenj z uporabo zdravila CHAMPIX z namenom določitve klinične učinkovitosti pri temnopoltih ljudeh.

#### *Poljubno izbran datum opustitve kajenja v obdobju od 1. do 5. tedna*

Učinkovitost in varnost vareniklina so ovrednotili pri kadilcih, ki so imeli možnost opustiti kajenje enkrat v časovnem obdobju od 1. do 5. tedna zdravljenja. V tej 24 tednov trajajoči študiji so bolniki

zdravilo prejeli 12 tednov, temu obdobju pa je sledila 12 tednov trajajoča faza spremljanja. Do 4 tedne trajajoče (od 9. do 12. tedna) opustitve kajenja je prišlo pri 53,9 % bolnikov, ki so prejeli vareniklin in pri 19,4 % bolnikov, ki so prejeli placebo (razlika = 34,5 %, 95 % IZ: 27,0 % - 42,0 %), do trajne opustitve kajenja od 9. do 24 tedna pa je prišlo pri 35,2 % bolnikov, ki so prejeli vareniklin in pri 12,7 % bolnikov, ki so prejeli placebo (razlika = 22,5 %, 95 % IZ: 15,8 % - 29,1 %). Bolnikom, ki ne želijo ali niso zmožni postaviti ciljnega datuma opustitve kajenja v 1-2 tednih, je mogoče ponuditi, da z zdravljenjem začnejo, nato pa izberejo svoj lasten datum opustitve kajenja v 5 tednih.

#### *Študija pri preskušancih, ki so bili ponovno zdravljeni z zdravilom CHAMPIX*

Zdravilo CHAMPIX so ovrednotili v dvojno slepem, s placebom nadzorovanem preskušanju pri 494 bolnikih, ki so z zdravilom CHAMPIX že poskusili opustiti kajenje in pri tem niso uspeli ali so po zdravljenju ponovno začeli kaditi. Preskušanci, pri katerih se je med predhodnim zdravljenjem pojavil resen neželeni učinek, so bili izključeni. Preskušance so v razmerju 1 : 1 randomizirali v skupino, ki je 12 tednov prejela zdravilo CHAMPIX 1 mg dvakrat na dan (n = 249), in skupino, ki je prejela placebo (n = 245), nato pa so jih spremljali še do 40 tednov po zdravljenju. Bolniki, vključeni v to študijo, so v preteklosti jemali zdravilo CHAMPIX za opustitev kajenja (s skupnim trajanjem zdravljenja vsaj dva tedna) vsaj tri mesece pred vključitvijo v študijo in so kadili vsaj štiri tedne.

Bolniki, zdravljeni z zdravilom CHAMPIX, so imeli boljšo s CO preverjeno abstinenco od 9. do 12. tedna in od 9. do 52. tedna v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo. Ključni rezultati so povzeti v spodnji preglednici:

#### **Stopnje trajne abstinence pri preskušancih, zdravljenih z zdravilom Champix ali placebom**

|                | CHAMPIX<br>n = 249 | placebo<br>n = 245 | razmerje obetov (95 % IZ),<br>vrednost p |
|----------------|--------------------|--------------------|--|
| CA* tedni 9-12 | 45,0 %             | 11,8 %             | 7,08 (4,34; 11,55),<br>p < 0,0001        |
| CA* tedni 9-52 | 20,1 %             | 3,3 %              | 9,00 (3,97; 20,41),<br>p < 0,0001        |

\*CA: Stopnja trajne abstinence (*Continuous Abstinence Rate*)

#### *Postopna opustitev kajenja*

Zdravilo CHAMPIX so ocenili v 52-tedenski dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji pri 1.510 preskušancih, ki kajenja niso bili sposobni ali pripravljene opustiti v štirih tednih, vendar so bili pripravljene postopno zmanjšati kajenje v obdobju 12 tednov pred prenehanjem. Preskušance so randomizirali na prejetje 1 mg zdravila CHAMPIX dvakrat na dan (n = 760) ali placeba (n = 750) za obdobje 24 tednov, nato pa so jih po koncu zdravljenja spremljali do 52. tedna. Preskušancem so dali navodilo, naj do konca prvih štirih tednov zdravljenja zmanjšajo število pokajenih cigaret za vsaj 50 odstotkov, nato pa še za nadaljnjih 50 odstotkov od 4. do 8. tedna zdravljenja, s ciljem doseči popolno abstinenco v 12 tednih. Po začetnem 12-tedenskem obdobju zmanjševanja so preskušanci nadaljevali z zdravljenjem še dodatnih 12 tednov. Preskušanci, zdravljeni z zdravilom CHAMPIX, so imeli pomembno večjo stopnjo trajne abstinence v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo. Ključni rezultati so povzeti v spodnji preglednici:

#### **Stopnje trajne abstinence pri preskušancih, zdravljenih z zdravilom Champix ali placebom**

|                 | CHAMPIX<br>n = 760 | placebo<br>n = 750 | razmerje obetov (95 % IZ),<br>vrednost p |
|-----------------|--------------------|--------------------|--|
| CA* tedni 15-24 | 32,1 %             | 6,9 %              | 8,74 (6,09; 12,53),<br>p < 0,0001        |
| CA* tedni 21-52 | 27,0 %             | 9,9 %              | 4,02 (2,94; 5,50),<br>p < 0,0001         |

\*CA: Stopnja trajne abstinence (*Continuous Abstinence Rate*)

Varnostni profil zdravila CHAMPIX v tej študiji je bil skladen s tistim iz študij pred začetkom trženja.

### *Preskušanci s srčnožilnimi boleznimi*

Zdravilo CHAMPIX je bilo ovrednoteno v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji pri bolnikih s stabilno srčnožilno boleznijo (ki ni bila hipertenzija ali je spremljala hipertenzijo), ki je bila diagnosticirana več kot 2 meseca. Preskušanci so 12 tednov prejeli zdravilo CHAMPIX 1 mg dvakrat na dan (n = 353) ali placebo (n = 350), zdravljenju pa je sledilo 40 tednov dolgo obdobje spremljanja. 4-tedenska trajna opustitev kajenja (4W-CQR) je pri vareniklinu znašala 47,3 %, pri placebo pa 14,3 %, trajna abstinenca (CA) od 9. do 52. tedna pa je pri vareniklinu znašala 19,8 %, pri placebo pa 7,4 %.

Smrti in resne srčnožilne dogodke je pregledal neodvisni odbor. Naslednji potrjeni dogodki so se v obeh skupinah med zdravljenjem (ali v obdobju 30 dni po zdravljenju) pojavljali s pogostnostjo  $\geq 1$  %: miokardni infarkt brez smrtnega izida (1,1 % za zdravilo CHAMPIX in 0,3 % za placebo) in hospitalizacija zaradi angine pektoris (0,6 % v primerjavi z 1,1 %). V do 52 tednov dolgem obdobju spremljanja, med katerim bolniki zdravila niso prejeli, so bili potrjeni dogodki naslednji: potreba po koronarni revaskularizaciji (2,0 % v primerjavi z 0,6 %), hospitalizacija zaradi angine pektoris (1,7 % v primerjavi z 1,1 %) in na novo postavljena diagnoza periferne žilne bolezni ali sprejem zaradi periferne žilne bolezni (1,4 % v primerjavi z 0,6 %). Pri nekaterih od bolnikov, ki so potrebovali koronarno revaskularizacijo, je bila le-ta narejena kot del zdravljenja miokardnega infarkta brez smrtnega izida ali hospitalizacije zaradi angine pektoris. Do smrti iz srčnožilnih vzrokov je v obdobju 52 tednov trajajoče študije prišlo pri 0,3 % bolnikov v skupini, ki je prejela zdravilo CHAMPIX, in pri 0,6 % bolnikov v skupini, ki je prejela placebo.

Meta analiza 15 kliničnih preskušanj, pri katerih je zdravljenje trajalo  $\geq 12$  tednov, v njih pa sta bila vključena 7.002 bolnika (4.190 CHAMPIX, 2.812 placebo), je bila opravljena z namenom sistematične ocene srčnožilne varnosti zdravila CHAMPIX. Zgoraj opisana študija pri bolnikih s stabilno srčnožilno boleznijo je bila vključena v meta analizo.

Ključna analiza srčnožilne varnosti je vključevala pojavljanje in čas pojavljanja sestavljenega opazovanega dogodka izrazitejši srčnožilni neželeni učinki (MACE – *Major Adverse Cardiovascular Events*), ki so definirani kot srčnožilna smrt, miokardni infarkt brez smrtnega izida in možganska kap brez smrtnega izida. Te dogodke, vključene v opazovani dogodek, je presojal neodvisni odbor, ki ni vedel, katero zdravilo je posamezna skupina bolnikov prejela. Na splošno je med zdravljenjem v preskušanjih, ki so bila vključena v meta analizo, prišlo do majhnega števila primerov MACE (CHAMPIX 7 [0,17 %]; placebo 2 [0,07 %]). Poleg tega je do majhnega števila primerov MACE (CHAMPIX 13 [0,31 %]; placebo 6 [0,21 %]) prišlo v 30 dneh po zdravljenju.

Meta analiza je pokazala, da je izpostavljenost zdravilu CHAMPIX imela za posledico razmerje tveganja za MACE, ki je znašalo 2,83 (95 % interval zaupanja od 0,76 do 10,55,  $p = 0,12$ ) za bolnike med zdravljenjem in 1,95 (95 % interval zaupanja od 0,79 do 4,82,  $p = 0,15$ ) za bolnike v obdobju do 30 dni po zdravljenju. To je enakovredno ocenjenemu povečanju števila dogodkov MACE, ki znaša 6,5 na 1.000 bolnikov-let med zdravljenjem, in 6,3 na 1.000 bolnikov-let v obdobju do 30 dni po zdravljenju. Razmerje tveganja za MACE je bilo večje pri bolnikih, ki imajo srčnožilne dejavnike tveganja poleg kajenja, v primerjavi z bolniki, ki poleg kajenja nimajo drugih srčnožilnih dejavnikov tveganja. V meta analizi sta bili stopnja umrljivosti iz vseh vzrokov (CHAMPIX 6 [0,14 %]; placebo 7 [0,25 %]) in stopnja srčnožilne umrljivosti (CHAMPIX 2 [0,05 %]; placebo 2 [0,07 %]) podobni v skupinah, ki so prejemale zdravilo CHAMPIX, in v skupinah, ki so prejemale placebo.

*Študija za oceno srčnožilne varnosti pri preskušancih s psihiatrično motnjo v anamnezi ali brez nje*  
Srčnožilno varnost zdravila CHAMPIX so ovrednotili v študiji pri preskušancih s psihiatrično motnjo v anamnezi ali brez nje (matična študija; glejte poglavje 5.1 – *Nevropsihiatrična varnost*) in v nadaljšanju te študije brez zdravljenja, imenovanem študija za oceno srčnožilne varnosti, v katero so vključili 4.595 od 6.293 preskušancev, ki so zaključili matično študijo (n = 8.058), in jih spremljali do vključno 52. tedna. Od vseh preskušancev, zdravljenih v matični študiji, jih je 1.749 (21,7 %) imelo zmerno srčnožilno tveganje, 644 (8,0 %) pa veliko srčnožilno tveganje, določeno po Framinghamski lestvici.

Primarni opazovani dogodek srčnožilne varnosti je bil čas do pojava izrazitejših srčnožilnih neželenih učinkov (MACE), ki so definirani kot srčnožilna smrt, miokardni infarkt brez smrtnega izida ali možganska kap brez smrtnega izida med zdravljenjem. Smrti in srčnožilne dogodke je presojal neodvisni odbor, ki ni vedel, katero zdravilo je posamezna skupina bolnikov prejela.

Naslednja preglednica prikazuje pojavnost MACE in razmerja ogroženosti v primerjavi s placebom za vse zdravljene skupine za obdobje med zdravljenjem, obdobje zdravljenja in dodatnih 30 dni ter do konca študije.

|  | <b>CHAMPIX<br/>n = 2.016</b> | <b>bupropion<br/>n = 2.006</b> | <b>NRT<br/>n = 2.022</b> | <b>placebo<br/>n = 2.014</b> |
|--|------------------------------|--------------------------------|--------------------------|------------------------------|
| <b>med zdravljenjem</b>                                      |                              |                                |                          |                              |
| MACE, n (%)  | 1 (0,05)                     | 2 (0,10)                       | 1 (0,05)                 | 4 (0,20)                     |
| razmerje ogroženosti<br>(95 % IZ) v primerjavi s<br>placebom | 0,29 (0,05; 1,68)            | 0,50 (0,10; 2,50)              | 0,29 (0,05; 1,70)        |                              |
| <b>med zdravljenjem plus 30 dni</b>                          |                              |                                |                          |                              |
| MACE, n (%)  | 1 (0,05)                     | 2 (0,10)                       | 2 (0,10)                 | 4 (0,20)                     |
| razmerje ogroženosti<br>(95 % IZ) v primerjavi s<br>placebom | 0,29 (0,05; 1,70)            | 0,51 (0,10; 2,51)              | 0,50 (0,10; 2,48)        |                              |
| <b>do konca študije</b>                                      |                              |                                |                          |                              |
| MACE, n (%)  | 3 (0,15)                     | 9 (0,45)                       | 6 (0,30)                 | 8 (0,40)                     |
| razmerje ogroženosti<br>(95 % IZ) v primerjavi s<br>placebom | 0,39 (0,12; 1,27)            | 1,09 (0,42; 2,83)              | 0,75 (0,26; 2,13)        |                              |

Uporaba zdravila CHAMPIX, bupropiona in NRT v primerjavi s placebom pri kadilcih, ki so se zdravili do 12 tednov in so jih nato spremljali do 1 leta, ni bila povezana s povečanim tveganjem za pojav srčnožilnih neželenih učinkov, čeprav zaradi na splošno sorazmerno majhnega števila dogodkov povezave ni mogoče povsem izključiti.

#### *Osebe z blago do zmerno kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB)*

Učinkovitost in varnost uporabe zdravila CHAMPIX (1 mg dvakrat na dan) za opustitev kajenja pri osebah z blago do zmerno KOPB so dokazali v randomiziranem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanim kliničnem preskušanju. V tej 52 tednov trajajoči študiji so bolniki zdravilo prejeli 12 tednov, temu pa je sledilo 40 tednov dolgo obdobje spremljanja, med katerim bolniki zdravila niso prejeli. Glavni opazovani dogodek študije je bil s CO preverjeni odstotek 4-tedenske trajne opustitve kajenja (4W-CQR) od 9. do 12. tedna, ključni sekundarni opazovani dogodek pa je bila trajna abstinenca (CA) od 9. do 52. tedna. Varnostni profil vareniklina je bil primerljiv s poročili iz drugih preskušanj pri splošni populaciji, vključno z varnostjo učinkov na pljuča. Rezultati za 4W-CQR (od 9. do 12. tedna) in odstotek CA (od 9. do 52. tedna) so prikazani v naslednji preglednici:

|   | <b>4W-CQR</b>      | <b>CA 9. - 52. teden</b> |
|---|--------------------|--------------------------|
| CHAMPIX, (n = 248)                                      | 42,3 %             | 18,5 %                   |
| placebo, (n = 251)                                      | 8,8 %              | 5,6 %                    |
| razmerje obojev<br>(CHAMPIX v primerjavi s<br>placebom) | 8,40<br>p < 0,0001 | 4,04<br>p < 0,0001       |

#### *Študija pri preskušancih s hudo depresivno motnjo v anamnezi*

Učinkovitost vareniklina so potrdili v randomiziranem, s placebom nadzorovanim preskušanju pri 525 preskušancih, ki so imeli hudo depresijo v anamnezi v zadnjih dveh letih ali so bili trenutno stabilno zdravljeni. Stopnje prenehanja pri tej populaciji so bile podobne stopnjam, o katerih so

poročali pri splošni populaciji. Stopnja trajne abstinence od 9. do 12. tedna je bila 35,9 % pri skupini, ki je prejela zdravljenje z vareniklinom, v primerjavi s 15,6 % pri skupini, ki je prejela placebo (OR 3,35 (95 % IZ 2,16-5,21)), od 9 do 52 tedna pa 20,3 % v primerjavi z 10,4 % (OR 2,36 (95 % IZ 1,40-3,98)). Najpogostejši neželeni učinki ( $\geq 10\%$ ) pri bolnikih, ki so prejeli vareniklin, so bili navzea (27,0 % v primerjavi z 10,4 % pri placebo), glavobol (16,8 % v primerjavi z 11,2 %), nenormalne sanje (11,3 % v primerjavi z 8,2 %), nespečnost (10,9 % v primerjavi s 4,8 %) in razdražljivost (10,9 % v primerjavi z 8,2 %). Pri psihometričnih lestvicah ni bilo razlik med skupinama, ki sta prejeli vareniklin in placebo, ali splošnega poslabšanja depresije pri katerikoli izmed skupin v času trajanja študije.

#### *Študija pri preskušancih s stabilno shizofrenijo ali shizoafektivno motnjo*

Varnost in prenašanje vareniklina so ocenili v dvojno slepi študiji pri 128 kadilcih s stabilno shizofrenijo ali shizoafektivno motnjo, ki so jemali antipsihotike; v razmerju 2:1 so bili randomizirani v skupino, ki je prejela vareniklin (1 mg dvakrat na dan), ali v skupino, ki je prejela placebo; študija je trajala 12 tednov, obdobje spremljanja brez zdravlila pa 12 tednov.

Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih, ki so prejeli vareniklin, so bili navzea (23,8 % v primerjavi s 14,0 % pri placebo), glavobol (10,7 % v primerjavi z 18,6 % pri placebo) in bruhanje (10,7 % v primerjavi z 9,3 % pri placebo). Med poročanimi nevropsihiatričnimi neželenimi učinki je bila nespečnost edini neželeni učinek, o katerem so poročali pri  $\geq 5\%$  preskušancev v katerikoli od obeh skupin, pri čemer je bila v skupini, ki je prejela vareniklin, pogostejša v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (9,5 % v primerjavi s 4,7 %).

Pri nobeni od preskušanih skupin se shizofrenija ni poslabšala, upoštevajoč kriterije psihometričnih lestvic; prav tako ni bilo sprememb glede ekstrapiramidnih znakov. V skupini, ki je prejela vareniklin, je v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo, več preskušancev poročalo o razmišljanju o samomoru ali samomorilnem vedenju pred vključitvijo v študijo (osebna anamneza) ter po koncu obdobja, v katerem so prejeli zdravilo (na 33. do 85. dan po zadnjem prejetem odmerku zdravlila). V obdobju, v katerem so prejeli zdravilo, je bila pogostnost s samomorom povezanih dogodkov podobna med preskušanci, ki so prejeli vareniklin, ter preskušanci, ki so prejeli placebo (11 v primerjavi z 9,3 %). Delež preskušancev s samomorom povezanimi dogodki v obdobju prejemanja zdravlila v primerjavi z obdobjem po končanem prejemanju zdravlila je bil nespremenjen v skupini, ki je prejela vareniklin; v skupini, ki je prejela placebo, je bil ta delež v obdobju po končanem prejemanju zdravlila manjši. Čeprav dejanskih samomorov ni bilo, so pri preskušancu, ki je prejel vareniklin, poročali o enem poskusu samomora; preskušanec je v preteklosti večkrat poskušal storiti samomor. Omejeni podatki iz zadevne študije prenehanja kajenja ne zadostujejo za dokončne zaključke glede varnosti pri bolnikih s shizofrenijo ali shizoafektivno motnjo.

*Študija nevropsihiatrične varnosti pri preskušancih s psihometrično motnjo v anamnezi ali brez nje*  
Vareniklin so ovrednotili v randomizirani, dvojno slepi, z učinkovino in placebo nadzorovani študiji, ki je vključevala preskušance s psihometrično motnjo v anamnezi (psihometrična kohorta,  $n = 4.074$ ) in preskušance brez psihometrične motnje v anamnezi (nepsihometrična kohorta,  $n = 3.984$ ). Preskušance, stare 18-75 let, ki so pokadili 10 ali več cigaret na dan, so randomizirali v razmerju 1:1:1:1 v skupino, ki je prejela vareniklin 1 mg dvakrat na dan, v skupino, ki je prejela bupropion SR 150 mg dvakrat na dan, v skupino z nadomestnim zdravljenjem z nikotinskim obližem (NRT) 21 mg/dan s postopnim zmanjševanjem, ali v skupino s placebo za 12-tedensko obdobje zdravljenja; nato so jih spremljali še nadaljnjih 12 tednov po zdravljenju.

Glavni opazovani dogodek varnosti je bil sestavljen iz naslednjih nevropsihiatričnih (NPS – *Neuropsychiatric*) neželenih dogodkov: huda anksioznost, depresija, nenormalno počutje ali sovražnost in/ali zmerna do huda agitacija, agresija, blodnje, halucinacije, morilske misli, manija, panika, paranoja, psihoza, samomorilne misli, samomorilno vedenje ali samomor.

Naslednja preglednica prikazuje deleže neželenih dogodkov sestavljenega glavnega opazovanega dogodka NPS po zdravljenih skupinah in razlike v tveganjih (RD – *Risk Differences*) (95 % IZ) v primerjavi s placebo v **nepsihometrični kohorti**.

Poleg tega preglednica prikazuje tudi podskupino hudih neželenih dogodkov (AE – *Adverse Event*) sestavljenega opazovanega dogodka NPS:

|  | nepsihiatrična kohorta<br>n = 3.984 |                        |                        |          |
|--|-------------------------------------|------------------------|------------------------|----------|
|  | vareniklin                          | bupropion              | NRT                    | placebo  |
| število zdravljenih bolnikov                             | 990                                 | 989                    | 1.006                  | 999      |
| AE sestavljenega glavnega opazovanega dogodka NPS, n (%) | 13 (1,3)                            | 22 (2,2)               | 25 (2,5)               | 24 (2,4) |
| RD (95 % IZ) v primerjavi s placebom                     | -1,28<br>(-2,40; -0,15)             | -0,08<br>(-1,37; 1,21) | -0,21<br>(-1,54; 1,12) |          |
| hudi AE sestavljenega opazovanega dogodka NPS, n (%)     | 1 (0,1)                             | 4 (0,4)                | 3 (0,3)                | 5 (0,5)  |

AE – neželeni dogodek; NRT – nadomestno zdravljenje z nikotinskim obližem

Deleži sestavljenega opazovanega dogodka so bili majhni v vseh zdravljenih skupinah in so bili podobni ali manjši za vsako zdravljenje z učinkovino v primerjavi s placebom. Uporaba vareniklina, bupropiona in NRT v nepsihiatrični kohorti ni bila povezana s pomembno povečanim tveganjem za NPS neželene dogodke v sestavljenem glavnem opazovanem dogodku v primerjavi s placebom (95 % intervali zaupanja so bili manjši od, ali so vključevali, nič).

Odstotek preskušancev s samomorilnimi mislimi in/ali vedenjem glede na lestvico C-SSRS (C-SSRS – *Columbia Suicide Severity Rating Scale*) v skupinah, ki sta prejemale vareniklin in placebo, je bil v času zdravljenja in spremljanja brez zdravljenja podoben, kot prikazuje spodnja preglednica:

|                                  | nepsihiatrična kohorta<br>n = 3.984 |                               |                           |                             |
|----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|---------------------------|-----------------------------|
|                                  | vareniklin<br>n = 990<br>n (%)      | bupropion<br>n = 989<br>n (%) | NRT<br>n = 1.006<br>n (%) | placebo<br>n = 999<br>n (%) |
| <b>med zdravljenjem</b>          |                                     |                               |                           |                             |
| število ocenjenih                | 988                                 | 983                           | 996                       | 995                         |
| samomorilno vedenje in/ali misli | 7 (0,7)                             | 4 (0,4)                       | 3 (0,3)                   | 7 (0,7)                     |
| samomorilno vedenje              | 0                                   | 0                             | 1 (0,1)                   | 1 (0,1)                     |
| samomorilne misli                | 7 (0,7)                             | 4 (0,4)                       | 3 (0,3)                   | 6 (0,6)                     |
| <b>med spremljanjem</b>          |                                     |                               |                           |                             |
| število ocenjenih                | 807                                 | 816                           | 800                       | 805                         |
| samomorilno vedenje in/ali misli | 3 (0,4)                             | 2 (0,2)                       | 3 (0,4)                   | 4 (0,5)                     |
| samomorilno vedenje              | 0                                   | 1 (0,1)                       | 0                         | 0                           |
| samomorilne misli                | 3 (0,4)                             | 2 (0,2)                       | 3 (0,4)                   | 4 (0,5)                     |

NRT – nadomestno zdravljenje z nikotinskim obližem

Zabeležili so en samomor, ki ga je med zdravljenjem storil preskušavec, ki je prejemal placebo v nepsihiatrični kohorti.

Naslednja preglednica prikazuje deleže neželenih dogodkov sestavljenega glavnega opazovanega dogodka NPS po zdravljenih skupinah in RD (95 % IZ) v primerjavi s placebom v **psihiatrični kohorti**. Prikazane so tudi posamezne komponente opazovanega dogodka.

Poleg tega preglednica prikazuje tudi podskupino hudih AE sestavljenega opazovanega dogodka NPS:

|   | psihiatrična kohorta<br>n = 4.074 |                       |                       |          |
|---|-----------------------------------|-----------------------|-----------------------|----------|
|   | vareniklin                        | bupropion             | NRT                   | placebo  |
| <b>število zdravljenih bolnikov</b>                             | 1.026                             | 1.017                 | 1.016                 | 1.015    |
| <b>AE sestavljenega glavnega opazovanega dogodka NPS, n (%)</b> | 67 (6,5)                          | 68 (6,7)              | 53 (5,2)              | 50 (4,9) |
| <b>RD (95 % IZ) v primerjavi s placebom</b>                     | 1,59<br>(-0,42; 3,59)             | 1,78<br>(-0,24; 3,81) | 0,37<br>(-1,53; 2,26) |          |
| <b>komponente AE glavnega opazovanega dogodka NPS, n (%):</b>   |                                   |                       |                       |          |
| anksioznost <sup>a</sup>  | 5 (0,5)                           | 4 (0,4)               | 6 (0,6)               | 2 (0,2)  |
| depresija <sup>a</sup>  | 6 (0,6)                           | 4 (0,4)               | 7 (0,7)               | 6 (0,6)  |
| nenormalno počutje <sup>a</sup>                                 | 0                                 | 1 (0,1)               | 0                     | 0        |
| sovražnost <sup>a</sup>   | 0                                 | 0                     | 0                     | 0        |
| agitacija <sup>b</sup>  | 25 (2,4)                          | 29 (2,9)              | 21 (2,1)              | 22 (2,2) |
| agresija <sup>b</sup>   | 14 (1,4)                          | 9 (0,9)               | 7 (0,7)               | 8 (0,8)  |
| blodnje <sup>b</sup>  | 1 (0,1)                           | 1 (0,1)               | 1 (0,1)               | 0        |
| halucinacije <sup>b</sup>                                       | 5 (0,5)                           | 4 (0,4)               | 2 (0,2)               | 2 (0,2)  |
| morilske misli <sup>b</sup>                                     | 0                                 | 0                     | 0                     | 0        |
| manija <sup>b</sup>   | 7 (0,7)                           | 9 (0,9)               | 3 (0,3)               | 6 (0,6)  |
| panika <sup>b</sup>   | 7 (0,7)                           | 16 (1,6)              | 13 (1,3)              | 7 (0,7)  |
| paranoja <sup>b</sup>   | 1 (0,1)                           | 0                     | 0                     | 2 (0,2)  |
| psihoza <sup>b</sup>  | 4 (0,4)                           | 2 (0,2)               | 3 (0,3)               | 1 (0,1)  |
| samomorilno vedenje <sup>b</sup>                                | 1 (0,1)                           | 1 (0,1)               | 0                     | 1 (0,1)  |
| samomorilne misli <sup>b</sup>                                  | 5 (0,5)                           | 2 (0,2)               | 3 (0,3)               | 2 (0,2)  |
| samomor <sup>b</sup>  | 0                                 | 0                     | 0                     | 0        |
| <b>hudi AE sestavljenega opazovanega dogodka NPS, n (%)</b>     | 14 (1,4)                          | 14 (1,4)              | 14 (1,4)              | 13 (1,3) |

AE – neželeni dogodek; <sup>a</sup>Stopnja – huda jakost AE; <sup>b</sup>Stopnja – zmerna in huda jakost AE; NRT – nadomestno zdravljenje z nikotinskim obližem

Pri bolnikih v psihiatrični kohorti so v vsaki zdravljeni skupini poročali o več dogodkih v primerjavi z nepsihiatrično kohorto, poleg tega je bila pojavnost dogodkov v sestavljenem opazovanem dogodku večja za vsako zdravljenje z učinkovino v primerjavi s placebom. Vendar pa uporaba vareniklina, bupropiona in NRT v psihiatrični kohorti ni bila povezana s pomembno povečanim tveganjem za NPS neželene dogodke v sestavljenem glavnem opazovanem dogodku v primerjavi s placebom (95 % intervali zaupanja so vključevali nič).

V psihiatrični kohorti je bil odstotek preskušancev s samomorilnimi mislimi in/ali vedenjem glede na lestvico C-SSRS v skupinah, ki sta prejemale vareniklin in placebo, v času zdravljenja in spremljanja brez zdravljenja podoben, kot prikazuje spodnja preglednica:



|                                  | <b>psihiatrična kohorta</b><br><b>n = 4.074</b> |                                  |                                  |                                  |
|----------------------------------|---|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
|                                  | <b>vareniklin</b>                               | <b>bupropion</b>                 | <b>NRT</b>                       | <b>placebo</b>                   |
|                                  | <b>n = 1.026</b><br><b>n (%)</b>                | <b>n = 1.017</b><br><b>n (%)</b> | <b>n = 1.016</b><br><b>n (%)</b> | <b>n = 1.015</b><br><b>n (%)</b> |
| <b>med zdravljenjem</b>          |   |                                  |                                  |                                  |
| število ocenjenih                | 1.017   | 1.012                            | 1.006                            | 1.006                            |
| samomorilno vedenje in/ali misli | 27 (2,7)  | 15 (1,5)                         | 20 (2,0)                         | 25 (2,5)                         |
| samomorilno vedenje              | 0   | 1 (0,1)                          | 0                                | 2 (0,2)                          |
| samomorilne misli                | 27 (2,7)  | 15 (1,5)                         | 20 (2,0)                         | 25 (2,5)                         |
| <b>med spremljanjem</b>          |   |                                  |                                  |                                  |
| število ocenjenih                | 833   | 836                              | 824                              | 791                              |
| samomorilno vedenje in/ali misli | 14 (1,7)  | 4 (0,5)                          | 9 (1,1)                          | 11 (1,4)                         |
| samomorilno vedenje              | 1 (0,1)   | 0                                | 1 (0,1)                          | 1 (0,1)                          |
| samomorilne misli                | 14 (1,7)  | 4 (0,5)                          | 9 (1,1)                          | 11 (1,4)                         |

NRT – nadomestno zdravljenje z nikotinskim obližem

V psihiatrični kohorti niso poročali o samomorih.

V tej študiji so bili najpogosteje poročani neželeni dogodki pri preskušancih, zdravljenih z vareniklinom, podobni tistim, ugotovljenim v študijah pred začetkom trženja.

V obeh kohortah so preskušanci, ki so se zdravili z vareniklinom, pokazali statistično superiornost v s CO preverjeni abstinenca med 9. in 12. tednom ter med 9. in 24. tednom v primerjavi s preskušanci, ki so se zdravili z bupropionom, nikotinskim obližem in placebom (glejte naslednjo preglednico).

Ključni rezultati učinkovitosti so povzeti v naslednji preglednici:

|   | <b>nepsihiatrična kohorta</b> | <b>psihiatrična kohorta</b>   |
|---|-------------------------------|-------------------------------|
| <b>CA 9-12 n/N (%)</b>  |                               |                               |
| vareniklin  | 382/1.005 (38,0 %)            | 301/1.032 (29,2 %)            |
| bupropion   | 261/1.001 (26,1 %)            | 199/1.033 (19,3 %)            |
| NRT   | 267/1.013 (26,4 %)            | 209/1.025 (20,4 %)            |
| placebo   | 138/1.009 (13,7 %)            | 117/1.026 (11,4 %)            |
| <b>Primerjave zdravljenj: razmerje obov (95 % IZ), vrednost p</b> |                               |                               |
| vareniklin v prim. s placebom                                     | 4,00 (3,20; 5,00), p < 0,0001 | 3,24 (2,56; 4,11), p < 0,0001 |
| bupropion v prim. s placebom                                      | 2,26 (1,80; 2,85), p < 0,0001 | 1,87 (1,46; 2,39), p < 0,0001 |
| NRT v prim. s placebom  | 2,30 (1,83; 2,90), p < 0,0001 | 2,00 (1,56; 2,55), p < 0,0001 |
| vareniklin v prim. z bupropionom                                  | 1,77 (1,46; 2,14), p < 0,0001 | 1,74 (1,41; 2,14), p < 0,0001 |
| vareniklin v prim. z NRT  | 1,74 (1,43; 2,10), p < 0,0001 | 1,62 (1,32; 1,99), p < 0,0001 |
| <b>CA 9-24 n/N (%)</b>  |                               |                               |
| vareniklin  | 256/1.005 (25,5 %)            | 189/1.032 (18,3 %)            |
| bupropion   | 188/1.001 (18,8 %)            | 142/1.033 (13,7 %)            |
| NRT   | 187/1.013 (18,5 %)            | 133/1.025 (13,0 %)            |
| placebo   | 106/1.009 (10,5 %)            | 85/1.026 (8,3 %)              |
| <b>Primerjave zdravljenj: razmerje obov (95 % IZ), vrednost p</b> |                               |                               |
| vareniklin v prim. s placebom                                     | 2,99 (2,33; 3,83), p < 0,0001 | 2,50 (1,90; 3,29), p < 0,0001 |
| bupropion v prim. s placebom                                      | 2,00 (1,54; 2,59), p < 0,0001 | 1,77 (1,33; 2,36), p < 0,0001 |
| NRT v prim. s placebom  | 1,96 (1,51; 2,54), p < 0,0001 | 1,65 (1,24; 2,20), p = 0,0007 |
| vareniklin v prim. z bupropionom                                  | 1,49 (1,20; 1,85), p = 0,0003 | 1,41 (1,11; 1,79), p = 0,0047 |
| vareniklin v prim. z NRT  | 1,52 (1,23; 1,89), p = 0,0001 | 1,51 (1,19; 1,93), p = 0,0008 |

CA – stopnja trajne abstinence; IZ – interval zaupanja; NRT – nadomestno zdravljenje z nikotinskim obližem

### Opazovalne študije in meta analize nevropsihiatrične varnosti:

Analize podatkov iz kliničnih preskušanj niso dokazale povečanega tveganja za pojav resnih nevropsihiatričnih dogodkov pri vareniklinu v primerjavi s placebom. Poleg tega neodvisne opazovalne študije niso podprle povečanega tveganja za pojav resnih nevropsihiatričnih dogodkov pri bolnikih, zdravljenih z vareniklinom, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli nadomestno zdravljenje z nikotinom (NRT) ali bupropion.

### Prenehanje zdravljenja

Delež prekinitvev zdravljenja zaradi neželenih učinkov je bil 11,4 % pri bolnikih, ki so dobivali vareniklin, in 9,7 % pri tistih, ki so dobivali placebo. V tej skupini so bili deleži prekinitvev zdravljenja zaradi najpogostejših neželenih učinkov med bolniki, ki so dobivali vareniklin, kot sledi: navzea (2,7 % v primerjavi z 0,6 % pri placebu), glavobol (0,6 % v primerjavi z 1,0 % pri placebu), nespečnost (1,3 % v primerjavi z 1,2 % pri placebu) in nenormalne sanje (0,2 % v primerjavi z 0,2 % pri placebu).

### Analize kliničnih preskušanj

Opravili so meta analizo 5 randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih preskušanj, ki so vključevala 1.907 bolnikov (1.130 vareniklin, 777 placebo), s katero so ocenili samomorilne misli in vedenje, kot so o njiju poročali po lestvici C-SSRS. Ta meta analiza je vključevala eno preskušanje (n = 127) pri bolnikih s shizofrenijo ali shizoafektivno motnjo v anamnezi ter eno preskušanje (n = 525) pri bolnikih z depresijo v anamnezi. Rezultati niso pokazali povečanja pojavnosti samomorilnih misli in/ali vedenja pri bolnikih, zdravljenih z vareniklinom, v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s placebom, kot je prikazano v spodnji preglednici. Od 55 bolnikov, pri katerih so poročali o samomorilnih mislih ali vedenju, jih je bilo 48 (24 vareniklin, 24 placebo) iz dveh preskušanj, ki sta vključevali bolnike s shizofrenijo/shizoafektivno motnjo ali depresijo v anamnezi. Nekaj bolnikov je o teh dogodkih poročalo v drugih treh preskušanjih (4 vareniklin, 3 placebo).

### Število bolnikov in razmerje tveganja za samomorilne misli in/ali vedenje, kot so poročali po lestvici C-SSRS v meta analizi 5 kliničnih preskušanj, kjer so primerjali vareniklin in placebo:

|  | vareniklin<br>(n = 1.130) | placebo<br>(n = 777) |
|--|---------------------------|----------------------|
| bolniki s samomorilnimi mislimi in/ali vedenjem* [n (%)]** | 28 (2,5)                  | 27 (3,5)             |
| bolnikov-let izpostavljenosti                              | 325                       | 217                  |
| razmerje tveganja <sup>#</sup> (RR - risk ratio; 95 % IZ)  | 0,79 (0,46; 1,36)         |                      |

\* Od teh je en bolnik v vsaki skupini zdravljenja poročal o samomorilnem vedenju.

\*\* Bolniki z dogodki do 30 dni po zdravljenju; % niso uteženi na posamezno študijo.

# RR za delež pojavnosti na 100 bolnikov-let.

Za oceno nevropsihiatrične varnosti vareniklina so izvedli meta analizo 18 dvojno slepih, randomiziranih, s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj. Ta preskušanja so vključevala 5 zgoraj opisanih preskušanj, kjer so uporabili lestvico C-SSRS, in skupno 8.521 bolnikov (5.072 vareniklin, 3.449 placebo), od katerih so imeli nekateri psihiatrična stanja. Rezultati so pri bolnikih, zdravljenih z vareniklinom, in bolnikih, zdravljenih s placebom, pokazali podobno pojavnost kombiniranih nevropsihiatričnih neželenih učinkov, ki ne vključujejo motenj spanja, pri čemer je bilo razmerje tveganja (RR) 1,01 (95 % IZ: 0,89-1,15). Združeni podatki iz teh 18 preskušanj so pokazali podoben delež pojavnosti posameznih kategorij psihiatričnih dogodkov pri bolnikih, zdravljenih z vareniklinom, v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s placebom. Spodnja preglednica prikazuje najpogosteje ( $\geq 1$  %) poročane kategorije neželenih učinkov, povezane s psihiatrično varnostjo, ki ne vključujejo motenj spanja.

**Psihiatrični neželeni učinki, ki so se pojavili pri  $\geq 1$  % bolnikov, na podlagi združenih podatkov iz 18 kliničnih preskušanj:**

|                                | <b>vareniklin</b><br>(n = 5.072) | <b>placebo</b><br>(n = 3.449) |
|--------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|
| anksiozne motnje in simptomi   | 253 (5,0)                        | 206 (6,0)                     |
| depresivne motnje razpoloženja | 179 (3,5)                        | 108 (3,1)                     |
| motnje razpoloženja NEC*       | 116 (2,3)                        | 53 (1,5)                      |

\* NEC = niso razvrščene drugje

Številke (odstotki) ustrezajo številu bolnikov, ki so poročali o dogodku.

### Opazovalne študije

V štirih opazovalnih študijah, od katerih je vsaka v prilagojene analize vključevala od 10.000 do 30.000 uporabnikov vareniklina, so pri bolnikih, zdravljenih z vareniklinom, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli NRT ali bupropion, primerjali tveganje za pojav resnih nevropsihiatričnih dogodkov, vključno z nevropsihiatričnimi hospitalizacijami, samopoškodovanjem s smrtnim izidom ter brez smrtnega izida. Vse študije so bile retrospektivne kohortne študije in so vključevale bolnike s psihiatrično anamnezo in brez nje. V vseh študijah so uporabili statistične metode za nadzorovanje zavajajočih dejavnikov, vključno s prednostnim predpisovanjem vareniklina bolj zdravim bolnikom, vendar kljub temu obstaja možnost ostanka zavajanja.

V dveh od teh študij niso ugotovili razlike v tveganju za nevropsihiatrične hospitalizacije med uporabniki vareniklina in uporabniki nikotinskih obližev (razmerje ogroženosti (HR – *Hazard Ratio*) 1,14; 95 % interval zaupanja (IZ): 0,56-2,34 v prvi študiji, in 0,76; 95 % IZ: 0,40-1,46 v drugi študiji). Moč za ugotavljanje razlik v teh dveh študijah je bila omejena. V tretji študiji med uporabniki vareniklina in uporabniki bupropiona niso poročali o razlikah v tveganju za pojav psihiatričnih neželenih učinkov, ki so jih diagnosticirali med obiskom oddelka za nujno medicinsko pomoč ali hospitalizacijo (HR 0,85; 95 % IZ: 0,55-1,30). Poročila iz obdobja trženja kažejo, da je lahko bupropion povezan z nevropsihiatričnimi neželenimi učinki.

V četrti študiji pri bolnikih, zdravljenih z vareniklinom, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli NRT, niso ugotovili dokazov za povečano tveganje za samopoškodovanje s smrtnim izidom in brez smrtnega izida (HR 0,88; 95 % IZ: 0,52-1,49). V obdobju treh mesecev po začetku zdravljenja s katerikoli zdravilom je bila pojavnost ugotovljenega samomora redka (dva primera pri 31.260 uporabnikih vareniklina in šest primerov pri 81.545 uporabnikih NRT).

### Kohortna študija pri nosečnicah

V populacijski kohortni študiji so primerjali dojenčke, ki so bili zdravilu CHAMPIX izpostavljeni *in utero* (n = 335), z dojenčki, rojenimi materam, ki so med nosečnostjo kadile (n = 78.412), in dojenčki, rojenimi materam nekadilkam (n = 806.438). V tej študiji je bil pri dojenčkih, ki so bili zdravilu CHAMPIX izpostavljeni *in utero*, v primerjavi z dojenčki, rojenimi materam, ki so med nosečnostjo kadile, manjši delež prirojenih malformacij (3,6 % v primerjavi s 4,3 %), manjši delež mrtvorojenosti (0,3 % v primerjavi z 0,5 %), manjši delež nedonošenčkov (7,5 % v primerjavi s 7,9 %), manjši delež primerov dojenčkov premajhnih za gestacijsko starost (12,5 % v primerjavi s 17,1 %) in manjši delež primerov prezgodnjega razpoka plodnega mehurja (3,6 % v primerjavi s 5,4 %).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Najvišja koncentracija vareniklina v plazmi se praviloma pojavi v 3 do 4 urah po peroralni uporabi. Po uporabi več peroralnih odmerkov pri zdravih prostovoljcih je bilo stanje dinamičnega ravnovesja doseženo v 4 dneh. Absorpcija po peroralni uporabi je skoraj popolna in sistemska razpoložljivost je velika. Hrana in dnevni čas uporabe ne vplivata na biološko uporabnost vareniklina.

## Porazdelitev

Vareniklin se porazdeli v tkiva, vključno z možgani. Navidezni volumen porazdelitve je bil v stanju dinamičnega ravnovesja povprečno 415 litrov (% KV = 50). Vezava vareniklina na beljakovine v plazmi je nizka ( $\leq 20\%$ ) in ni odvisna od starosti in delovanja ledvic. Pri glodalcih vareniklin prehaja skozi placento in se izloča v mleko.

## Biotransformacija

Vareniklin se minimalno presnavlja; 92 % se ga nespremenjenega izloči v urin in manj kot 10 % se ga izloči v obliki presnovkov. Med manj pomembnimi presnovki v urinu sta vareniklinijev N-karbamoilglukuronid in hidroksivareniklin. V krvnem obtoku obsega vareniklin 91 % z zdravilom povezanega materiala. Med manj pomembnimi presnovki v obtoku sta vareniklinov N-karbamoilglukuronid in N-glukozilvareniklin.

Študije *in vitro* kažejo, da vareniklin ne zavira encimov citokroma P450 ( $IK_{50} > 6.400$  ng/ml). Glede zavrtja so testirali naslednje encime P450: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 in 3A4/5. Prav tako je bilo v človeških hepatocitih *in vitro* dokazano, da vareniklin ne inducira aktivnosti encimov 1A2 in 3A4 citokroma P450. Zato ni verjetno, da bi vareniklin spremenil farmakokinetiko snovi, katerih presnova poteka predvsem z encimi citokroma P450.

## Izločanje

Razpolovni čas izločanja vareniklina je približno 24 ur. Ledvično izločanje vareniklina poteka primarno z glomerulno filtracijo ob hkratni aktivni tubulni sekreciji prek organskega kationskega transporterja, OCT2 (glejte poglavje 4.5).

## Linearnost/nelinearnost

Kinetika vareniklina, uporabljenega v posamičnem odmerku (od 0,1 do 3 mg) ali ponavljajočih se odmerkih (od 1 do 3 mg/dan), je linearna.

## Farmakokinetika pri posebnih populacijah bolnikov

Kot so pokazale specifične farmakokinetične študije in analize populacijske farmakokinetike, se farmakokinetika vareniklina ne razlikuje klinično pomembno glede na starost, raso, spol, kadilski status ali sočasno uporabo drugih zdravil.

### *Okvara jeter*

Ker se vareniklin v jetrih ne presnavlja pomembno, farmakokinetika vareniklina pri bolnikih z okvaro jeter ne bi smela biti spremenjena (glejte poglavje 4.2).

### *Okvara ledvic*

Farmakokinetika vareniklina pri osebah z blago okvaro ledvic (ocenjeni očistek kreatinina  $> 50$  ml/min in  $\leq 80$  ml/min) ni bila spremenjena. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (ocenjeni očistek kreatinina  $\geq 30$  ml/min in  $\leq 50$  ml/min) je bila izpostavljenost vareniklinu 1,5-krat večja kot pri preskušancih z normalnim delovanjem ledvic (ocenjeni očistek kreatinina  $> 80$  ml/min). Pri preskušancih s hudo okvaro ledvic (ocenjeni očistek kreatinina  $< 30$  ml/min) je bila izpostavljenost vareniklinu 2,1-krat večja. Pri preskušancih s končno odpovedjo ledvic je hemodializa učinkovito odstranila vareniklin (glejte poglavje 4.2).

### *Starostniki*

Farmakokinetika vareniklina je pri starejših bolnikih z normalnim delovanjem ledvic (starih od 65 do 75 let) podobna kot pri mlajših odraslih osebah (glejte poglavje 4.2). Za starejše bolnike z zmanjšanim delovanjem ledvic glejte poglavje 4.2.

### *Pediatrična populacija*

Farmakokinetiko vareniklina po enkratnem in večkratnem odmerjanju so raziskovali pri pediatričnih bolnikih, starih od 12 do (vključno) 17 let, ta farmakokinetika pa je bila približno sorazmerna odmerku pri odmerkih v območju od 0,5 mg do 2 mg na dan, ki so jih raziskovali. Sistemska izpostavljenost zdravilu v stanju dinamičnega ravnovesja, ocenjena s površino pod krivuljo [AUC] (0-24), je bila pri mladostnikih s telesno maso > 55 kg primerljiva z izpostavljenostjo, ki so jo pri enakih odmerkih ugotovili pri odrasli populaciji. Ko so zdravilo v odmerku 0,5 mg dajali dvakrat na dan, je bila dnevna izpostavljenost vareniklinu v stanju dinamičnega ravnovesja pri mladostnikih s telesno maso ≤ 55 kg v povprečju večja (za približno 40 %) v primerjavi z izpostavljenostjo, ki so jo ugotovili pri odrasli populaciji. Varnost in učinkovitost pri pediatrični populaciji, mlajši od 18 let, nista bili dokazani, zato priporočil glede odmerjanja ni mogoče dati (glejte poglavje 4.2).

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, plodnosti in embriofetalnega razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Pri podganjih samcih, ki so 2 leti dobivali vareniklin, so ugotovili od odmerka odvisno povečanje pojavnosti hibernoma (tumorja rjavega maščevja). Pri mladičih podgan, ki so dobivale vareniklin, so ugotovili manjšo plodnost in močnejšo reakcijo na slušni dražljaj (glejte poglavje 4.6). Te učinke so opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presegala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo. Predklinični podatki kažejo, da ima vareniklin okrepitevne učinke, čeprav so le-ti manj močni kot pri nikotinu. V kliničnih študijah pri ljudeh je bil potencial zlorabe pri vareniklinu majhen.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablet

mikrokristalna celuloza  
brezvodni kalcijev hidrogenfosfat  
premreženi natrijev karmelozat  
brezvodni koloidni silicijev dioksid  
magnezijev stearat

#### Filmska obloga

hipromeloza  
titanov dioksid (E171)  
makrogol 400  
triacetin

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

Plastenke: 2 leti.  
Pretisni omoti: 3 leta.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Pretisni omoti: Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.  
Plastenka iz HDPE: Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

### Pakiranja za vzdrževalno zdravljenje

Pretisni omoti iz PCTFE/PVC z aluminijasto prekrivno folijo v sekundarnem, toplotno zavarjenem pakiranju z 28 filmsko obloženimi tabletami po 0,5 mg.

Pretisni omoti iz PCTFE/PVC z aluminijasto prekrivno folijo v sekundarnem, toplotno zavarjenem pakiranju s 56 filmsko obloženimi tabletami po 0,5 mg.

Pretisni omoti iz PVC z aluminijasto prekrivno folijo v sekundarnem, toplotno zavarjenem pakiranju z 28 filmsko obloženimi tabletami po 0,5 mg.

Pretisni omoti iz PVC z aluminijasto prekrivno folijo v sekundarnem, toplotno zavarjenem pakiranju s 56 filmsko obloženimi tabletami po 0,5 mg.

Plastenka iz polietilena velike gostote (HDPE) s polipropilensko, za otroke varno zaporko, indukcijsko zapečaten z aluminijasto folijo/polietilenom, ki vsebuje 56 filmsko obloženih tablet po 0,5 mg.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Velika Britanija

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 26. september 2006  
Datum zadnjega podaljšanja: 29. junij 2016

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. IME ZDRAVILA

CHAMPIX 1 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1 mg vareniklina (v obliki vareniklinijevega tartrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložene tablete velikosti 5 mm x 10 mm

Svetlomodre, bikonveksne tablete kapsulaste oblike z oznako "Pfizer" na eni strani in "CHX 1.0" na drugi strani.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo CHAMPIX je indicirano za prenehanje kajenja pri odraslih.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 1 mg vareniklina dvakrat na dan, in sicer po naslednji 1-tedenski titraciji:

|                              |                       |
|------------------------------|-----------------------|
| 1. do 3. dan:                | 0,5 mg enkrat na dan  |
| 4. do 7. dan:                | 0,5 mg dvakrat na dan |
| 8. dan do konca zdravljenja: | 1 mg dvakrat na dan   |

Bolnik si mora postaviti datum, ko bo nehal kaditi. Zdravilo CHAMPIX naj običajno začne uporabljati 1 do 2 tedna pred tem datumom (glejte poglavje 5.1). Bolniki naj se z zdravilom CHAMPIX zdravijo 12 tednov.

Pri bolnikih, ki po 12 tednih uspešno opustijo kajenje, se lahko odločimo za nadaljnji 12-tedenski cikel zdravljenja z zdravilom CHAMPIX v odmerku 1 mg dvakrat na dan za vzdrževanje abstinence (glejte poglavje 5.1).

Pri bolnikih, ki kajenja niso sposobni ali pripravljeni opustiti nenadoma, pride v poštev postopna opustitev z uporabo zdravila CHAMPIX. Bolniki morajo v prvih 12 tednih zdravljenja zmanjšati kajenje in ga popolnoma opustiti do konca tega obdobja zdravljenja. Nato morajo z jemanjem zdravila CHAMPIX nadaljevati še dodatnih 12 tednov, tako da je skupno trajanje zdravljenja 24 tednov (glejte poglavje 5.1).

Bolnikom, ki so za prenehanje motivirani in po predhodnem zdravljenju z zdravilom CHAMPIX niso opustili kajenja ali so po zdravljenju ponovno začeli kaditi, lahko koristi še en poskus opuščenja z zdravilom CHAMPIX (glejte poglavje 5.1).

Bolnikom, ki ne prenašajo neželenih učinkov zdravila CHAMPIX, lahko odmerek začasno ali stalno zmanjšamo na 0,5 mg dvakrat na dan.

Pri odvajanju od kajenja s pomočjo zdravil nastopi takoj po koncu zdravljenja povišano tveganje za ponoven začetek kajenja. Pri bolnikih z visokim tveganjem za ponoven začetek kajenja lahko razmislimo o postopnem zmanjševanju odmerka (glejte poglavje 4.4).

#### *Starostniki*

Prilagoditev odmerka pri starejših bolnikih ni potrebna (glejte poglavje 5.2). Ker je pri starejših bolnikih večja verjetnost za zmanjšano delovanje ledvic, je treba pri starejših bolnikih upoštevati stanje ledvic.

#### *Okvara ledvic*

Bolnikom z blago (ocenjeni očistek kreatinina  $> 50$  ml/min in  $\leq 80$  ml/min) do zmerno (ocenjeni očistek kreatinina  $\geq 30$  ml/min in  $\leq 50$  ml/min) okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi.

Bolnikom z zmerno okvaro ledvic lahko odmerek zmanjšamo na 1 mg enkrat na dan, če se pri njih pojavijo neželeni učinki, ki jih ne prenesejo.

Priporočeni odmerek zdravila CHAMPIX pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (ocenjeni očistek kreatinina  $< 30$  ml/min) je 1 mg enkrat na dan. Odmerjanje je treba začeti z 0,5 mg enkrat na dan prve 3 dni in nato povečati do 1 mg enkrat na dan. Pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic ni zadostnih izkušenj z zdravilom CHAMPIX, zato ga v tej populaciji bolnikov ni priporočljivo uporabljati (glejte poglavje 5.2).

#### *Okvara jeter*

Bolnikom z okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila CHAMPIX pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, še nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

#### Način uporabe

Zdravilo CHAMPIX je namenjeno za peroralno uporabo, tablete pa je treba pogoltniti cele, z vodo. Zdravilo CHAMPIX se lahko vzame s hrano ali brez nje.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Učinek prenehanja kajenja

Fiziološke spremembe, do katerih pride zaradi prenehanja kajenja, z zdravljenjem z zdravilom CHAMPIX ali brez njega, lahko spremenijo farmakokinetiko ali farmakodinamiko nekaterih zdravil, za katera bo morda potrebna prilagoditev odmerka (med takšnimi zdravili so teofilin, varfarin in insulin). Kajenje inducira CYP1A2, zato lahko prenehanje kajenja povzroči zvišanje koncentracije substratov CYP1A2 v plazmi.

#### Nevropsihiatrični simptomi

V obdobju trženja so pri bolnikih, ki so poskušali opustiti kajenje z zdravilom CHAMPIX, poročali o spremembah v vedenju ali razmišljanju, anksioznosti, psihozi, nihanju razpoloženja, nasilnem vedenju, depresiji, samomorilnih mislih in vedenju ter poskusih samomora.

Opravili so obsežno randomizirano, dvojno slepo, z učinkovino in placebom nadzorovano študijo za primerjavo tveganja za pojav resnih nevropsihiatričnih dogodkov pri bolnikih s psihiatrično motnjo v



anamnezi ali brez nje, zdravljenih za prenehanje kajenja z vareniklinom, bupropionom, nadomestnim zdravljenjem z nikotinskim obližem (NRT – *Nicotine Replacement Therapy*) ali placebom. Glavni opazovani dogodek varnosti je bil sestavljen iz nevropsihiatričnih neželenih dogodkov, o katerih so poročali v obdobju trženja.

Uporaba vareniklina pri bolnikih s psihiatrično motnjo v anamnezi ali brez nje ni bila povezana s povečanim tveganjem za pojav resnih nevropsihiatričnih neželenih dogodkov v sestavljenem glavnem opazovanem dogodku v primerjavi s placebom (glejte poglavje 5.1 Farmakodinamične lastnosti – *Študija pri preskušancih s psihiatrično motnjo v anamnezi ali brez nje*).

Depresivno razpoloženje, ki redko vključuje samomorilne misli in poskus samomora, je lahko simptom odtegnitve nikotina.

Zdravniki se morajo zavedati možnosti pojava resnih nevropsihiatričnih simptomov pri bolnikih, ki poskušajo opustiti kajenje z zdravljenjem ali brez njega. Če se med zdravljenjem z vareniklinom pojavijo resni nevropsihiatrični simptomi, morajo bolniki nemudoma prekiniti zdravljenje z vareniklinom in se posvetovati z zdravstvenim delavcem, da bo ponovno ocenil zdravljenje.

### Psihiatrične motnje v anamnezi

Prenehanje kajenja, z zdravljenjem ali brez njega, povezujejo s poslabšanjem že obstoječih psihiatričnih bolezni (npr. depresije).

Na voljo so podatki iz študij prenehanja kajenja z zdravilom CHAMPIX pri bolnikih s psihiatričnimi motnjami v anamnezi (glejte poglavje 5.1).

V kliničnem preskušanju prenehanja kajenja so o nevropsihiatričnih neželenih dogodkih pogosteje poročali pri bolnikih s psihiatričnimi motnjami v anamnezi kot pri bolnikih brez psihiatričnih motenj v anamnezi, ne glede na zdravljenje (glejte poglavje 5.1).

Pri bolnikih z anamnezo psihiatrične bolezni je potrebna previdnost, bolnikom pa je treba ustrezno svetovati.

### Epileptični napadi

V kliničnih preskušanjih in izkušnjah v obdobju trženja so poročali o epileptičnih napadih pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom CHAMPIX, in ki so v anamnezi imeli epileptične napade ali pa le-teh v anamnezi niso imeli. Zdravilo CHAMPIX je treba uporabljati previdno pri bolnikih z anamnezo epileptičnih napadov ali drugih stanj, ki lahko znižajo prag za epileptične napade.

### Prenehanje zdravljenja

Na koncu zdravljenja je bila prekinitev jemanja zdravila CHAMPIX pri do 3 % bolnikov povezana s povečano razdražljivostjo, slo po kajenju, depresijo in/ali nespečnostjo. Zdravnik mora bolnika na to ustrezno opozoriti in razmisliti oziroma se pogovoriti o potrebi po postopnem zmanjševanju odmerka.

### Srčnožilni dogodki

Bolnikom, ki jemljejo zdravilo CHAMPIX, je treba naročiti, naj svojega zdravnika obvestijo o pojavu novih ali poslabšanju obstoječih srčnožilnih simptomov in da naj ob znakih in simptomih miokardnega infarkta ali možganske kapi nemudoma poiščejo zdravniško pomoč (glejte poglavje 5.1).

### Preobčutljivostne reakcije

Pri bolnikih, zdravljenih z vareniklinom, obstajajo iz obdobja trženja poročila o preobčutljivostnih reakcijah, vključno z angioedemom. Klinični znaki vključujejo otekanje obraza, ust (jezika, ustnic in dlesni), vratu (grla in žrela) ter okončin. Poročali so o redkih primerih smrtno nevarnega angioedema,

ki zahteva nujno medicinsko pomoč zaradi ogroženega dihanja. Bolniki, ki zaznajo te simptome, morajo zdravljenje z vareniklinom prekiniti in se nemudoma posvetovati z zdravnikom.

### Kožne reakcije

V obdobju trženja so pri bolnikih, ki uporabljajo vareniklin, poročali tudi o redkih, vendar hudih kožnih reakcijah, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom in multiformnim eritemom. Ker so lahko te kožne reakcije smrtno nevarne, mora bolnik ob prvih znakih izpuščaja ali kožne reakcije prekiniti z zdravljenjem in se nemudoma posvetovati z zdravnikom.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Glede na značilnosti vareniklina in dosedanje klinične izkušnje zdravilo CHAMPIX nima klinično pomembnih medsebojnih delovanj z drugimi zdravili. Prilagoditev odmerka zdravila CHAMPIX ali spodaj navedenih sočasno uporabljenih zdravil ni potrebna.

Študije *in vitro* kažejo, da ni verjetno, da bi vareniklin spremenil farmakokinetiko spojin, ki se primarno presnovijo z encimi citokroma P450.

Poleg tega presnova vareniklina predstavlja manj kot 10 % njegovega očistka, zato ni verjetno, da bi farmakokinetiko vareniklina spremenile učinkovine, ki vplivajo na sistem citokroma P450 (glejte poglavje 5.2); prilagoditev odmerka zdravila CHAMPIX torej ni potrebna.

Študije *in vitro* so pokazale, da vareniklin v terapevtskih koncentracijah pri človeku ne zavira transportnih beljakovin v ledvicah. Zato ni verjetno, da bi vareniklin vplival na učinkovine, ki se iz telesa odstranijo z ledvično sekrecijo (npr. metformin – glejte spodaj).

#### Metformin

Vareniklin ni vplival na farmakokinetiko metformina, metformin pa ni vplival na farmakokinetiko vareniklina.

#### Cimetidin

Sočasna uporaba cimetidina z vareniklinom je zaradi zmanjšanja ledvičnega očistka vareniklina povečala sistemsko izpostavljenost vareniklinu za 29 %. Pri osebah z normalnim delovanjem ledvic in pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic med sočasno uporabo cimetidina ni treba prilagoditi odmerka. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic se je treba sočasni uporabi cimetidina in vareniklina izogniti.

#### Digoksin

Vareniklin ni spremenil farmakokinetike digoksina v stanju dinamičnega ravnovesja.

#### Varfarin

Vareniklin ni spremenil farmakokinetike varfarina. Vareniklin ni vplival na protrombinski čas (INR). Prenehanje kajenja lahko samo po sebi spremeni farmakokinetiko varfarina (glejte poglavje 4.4).

#### Alkohol

Kliničnih podatkov o možni interakciji med alkoholom in vareniklinom je malo. V obdobju trženja so poročali o povečanih intoksikacijskih učinkih alkohola pri bolnikih, zdravljenih z vareniklinom. Vzročna povezava med temi dogodki in uporabo vareniklina ni bila dokazana.

## Uporaba z drugimi zdravili za prenehanje kajenja

### *Bupropion*

Vareniklin ni spremenil farmakokinetike bupropiona v stanju dinamičnega ravnovesja.

### *Nadomestno zdravljenje z nikotinom (NRT)*

Ko so kadilcem 12 dni sočasno dajali vareniklin in transdermalno NRT, so ugotovili statistično pomembno znižanje povprečnega sistoličnega krvnega tlaka (povprečno 2,6 mmHg), izmerjenega zadnji dan študije. V tej študiji je bila pojavnost navzee, glavobola, bruhanja, omotice, dispepsije in utrujenosti večja pri uporabi kombiniranega zdravljenja kot samega NRT.

Varnost in učinkovitost zdravila CHAMPIX v kombinaciji z drugimi terapijami za prenehanje kajenja nista raziskani.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Manjše število podatkov o uporabi pri nosečnicah ni pokazalo malformacijske ali fetο-/neonatalne toksičnosti vareniklina (glejte poglavje 5.1).

Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Iz previdnostnih razlogov se je uporabi vareniklina med nosečnostjo bolje izogibati (glejte poglavje 5.1).

### Dojenje

Ni znano, ali se vareniklin pri človeku izloča v materino mleko. Študije na živalih kažejo, da se vareniklin izloča v materino mleko. Pri odločitvi za nadaljevanje/prekinitev dojenja oz. za nadaljevanje/prekinitev zdravljenja z zdravilom CHAMPIX je treba upoštevati korist dojenja za otroka in korist zdravljenja z zdravilom CHAMPIX za žensko.

### Plodnost

Na voljo ni kliničnih podatkov o vplivih vareniklina na plodnost.

Predklinični podatki na podlagi standardnih študij o vplivih na plodnost pri podganah moškega in ženskega spola niso razkrili nobenih nevarnosti za ljudi (glejte poglavje 5.3).

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo CHAMPIX ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Povzroči lahko omotico in zaspanost in tako lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolniki naj ne vozijo, ne upravljajo zapletenih strojev in ne opravljajo drugih potencialno nevarnih dejavnosti, dokler ni znano, ali to zdravilo vpliva na njihovo sposobnost za te dejavnosti.

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek varnostnega profila

Prenehanje kajenja lahko spremljajo različni simptomi, tako z zdravljenjem kot brez njega. Pri bolnikih, ki poskušajo opustiti kajenje, so bili opisani npr. disforično ali depresivno razpoloženje; nespečnost, razdražljivost, frustracija ali jeza; anksioznost, težave s koncentracijo; nemir; upočasnjen srčni utrip; večji apetit ali povečanje telesne mase. Nobenega poskusa ni bilo, da bi pri načrtovanju ali analizi študij zdravila CHAMPIX razlikovali med neželenimi učinki, povezanimi s proučevanim zdravilom, in neželenimi učinki, povezanimi z odtegnitvijo nikotina. Neželeni učinki temeljijo na oceni podatkov iz študij faz 2 in 3, opravljenih pred obdobjem trženja, in so posodobljeni na podlagi

združenih podatkov iz 18 s placebom nadzorovanih študij, opravljenih pred obdobjem trženja in med njim, ki so vključevale približno 5.000 bolnikov, zdravljenih z vareniklinom.

Pri bolnikih, ki so po uvodnem obdobju titriranja dobivali priporočeni odmerek 1 mg dvakrat na dan, je bila najpogosteje zabeleženi neželeni učinek navzea (28,6 %). Večinoma se je navzea pojavila zgodaj v obdobju zdravljenja, bila je blaga do zmerno huda in je redko povzročila prekinitve zdravljenja.

#### Preglednica neželenih učinkov

Vsi neželeni učinki, ki so se pojavili z večjo pojavnostjo kot pri placebo, so v spodnji preglednici navedeni po organskem sistemu in pogostnosti (zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) in redki ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

| <b>Organski sistem</b>   | <b>Neželeni učinki zdravila</b>   |
|--|---|
| <b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>                       |   |
| Zelo pogosti   | nazofaringitis  |
| Pogosti  | bronhitis, sinuzitis  |
| Občasni  | glivična okužba, virusna okužba   |
| <b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>                    |   |
| Redki  | zmanjšano število trombocitov   |
| <b>Presnovne in prehranske motnje</b>                          |   |
| Pogosti  | povečana telesna masa, zmanjšan apetit, povečan apetit  |
| Občasni  | hiperglikemija  |
| Redki  | sladkorna bolezen, polidipsija  |
| <b>Psihiatrične motnje</b>                                     |   |
| Zelo pogosti   | nenormalne sanje, nespečnost  |
| Občasni  | samomorilne misli, agresija, panična reakcija, nenormalno mišljenje, nemir, nihanje razpoloženja, depresija*, anksioznost*, halucinacije*, zvečan libido, zmanjšan libido       |
| Redki  | psihoza, somnambulizem, nenormalno vedenje, disforija, bradifrenija   |
| <b>Bolezni živčevja</b>  |   |
| Zelo pogosti   | glavobol  |
| Pogosti  | somnolenca, omotica, motnje okušanja  |
| Občasni  | epileptični napad, tremor, letargija, hipestezija   |
| Redki  | možganska kap, hipertonija, dizartrija, nenormalna koordinacija, hipogevzija, motnja cirkadianega ritma spanja  |
| <b>Očesne bolezni</b>  |   |
| Občasni  | konjunktivitis, bolečine v očeh   |
| Redki  | skotom, obarvanje beločnice, midriaza, fotofobija, miopija, močnejše solzenje   |
| <b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>           |   |
| Občasni  | tinitus   |
| <b>Srčne bolezni</b>   |   |
| Občasni  | miokardni infarkt, angina pectoris, tahikardija, palpitacije, višja srčna frekvenca   |
| Redki  | atrijska fibrilacija, znižanje segmenta ST v elektrokardiogramu, zmanjšanje amplitude vala T v elektrokardiogramu   |
| <b>Žilne bolezni</b>   |   |
| Občasni  | zvišan krvni tlak, vročinski oblivi   |
| <b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b> |   |
| Pogosti  | dispneja, kašelj  |
| Občasni  | vnetje zgornjih dihal, kongestija dihal, disfonija, alergijski rinitis, draženje žrela, kongestija sinusov, sindrom kašlja zgornjih dihalnih poti (pocejanje v žrelo), rinoreja |
| Redki  | bolečina v grlu, smrčanje   |

| <b>Organski sistem</b>   | <b>Neželeni učinki zdravila</b>   |
|--|---|
| <b>Bolezni prebavil</b>  |   |
| Zelo pogosti   | navzea  |
| Pogosti  | gastroezofagealna refluksna bolezen, bruhanje, zaprtje, driska, napihnjenost trebuha, bolečina v trebuhu, zobobol, dispepsija, flatulenca, suhost ust |
| Občasni  | hematohezija, gastritis, spremembe navade v zvezi z odvajanjem blata, spahovanje, aftozni stomatitis, bolečine v dlesnih                              |
| Redki  | hematemeza, nenormalno blato, obložen jezik   |
| <b>Bolezni kože in podkožja</b>  |   |
| Pogosti  | izpuščaj, pruritus  |
| Občasni  | eritem, akne, hiperhidroza, nočno znojenje  |
| Redki  | hude kožne reakcije, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom in multifornim eritemom, angioedem  |
| <b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>                         |   |
| Pogosti  | artralgija, mialgija, bolečina v hrbtu  |
| Občasni  | mišični krči, mišično-skeletna bolečina v prsnem košu   |
| Redki  | togost sklepov, kostohondritis  |
| <b>Bolezni sečil</b>   |   |
| Občasni  | polakisurija, nikturija   |
| Redki  | glikozurija, poliurija  |
| <b>Motnje reprodukcije in dojk</b>   |   |
| Občasni  | menoragija  |
| Redki  | izcedek iz nožnice, spolna disfunkcija  |
| <b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>                               |   |
| Pogosti  | bolečina v prsnem košu, utrujenost  |
| Občasni  | nelagodje v prsnem košu, gripi podobna bolezen, pireksija, astenija, splošno slabo počutje  |
| Redki  | občutek hladu, cista  |
| <b>Preiskave</b>   |   |
| Pogosti  | nenormalni izvidi testov jetrne funkcije  |
| Redki  | nenormalna analiza sperme, povečana vrednost C-reaktivnega proteina, znižana raven kalcija v krvi   |
| * Pogostnosti so ocenjene na podlagi kohortne opazovalne študije iz obdobja trženja. |   |

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

V okviru kliničnih preskušanj pred začetkom trženja zdravila ni bilo opisanih primerov prevelikega odmerjanja.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba uvesti standardne podporne ukrepe.

Dokazano je, da se vareniklin dializira pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic (glejte poglavje 5.2), ni pa izkušenj z dializiranjem po prevelikem odmerjanju.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila z delovanjem na živčevje; Zdravila za zdravljenje zasvojenosti; Zdravila za zdravljenje zasvojenosti z nikotinom. Oznaka ATC: N07BA03

#### Mehanizem delovanja

Vareniklin se z veliko afiniteto in selektivnostjo veže na  $\alpha 4\beta 2$  nevronske nikotinske holinergične receptorje in na njih deluje kot delni agonist – spojina, ki ima tako agonistično delovanje (z manjšo intrinzično učinkovitostjo kot nikotin) kot antagonistično delovanje v prisotnosti nikotina.

Elektrofiziološke študije *in vitro* in nevrokemične študije *in vivo* so pokazale, da se vareniklin veže na  $\alpha 4\beta 2$  nevronske nikotinske holinergične receptorje (nAChR) in stimulira receptorsko posredovano delovanje, vendar bistveno manj kot nikotin. Nikotin pri človeku tekmuje za isto vezavno mesto  $\alpha 4\beta 2$  nAChR, za katero ima vareniklin veliko afiniteto. Tako lahko vareniklin učinkovito onemogoči sposobnost nikotina za popolno aktiviranje receptorjev  $\alpha 4\beta 2$  in mezolimbicnega dopaminskega sistema, nevronskega mehanizma, ki je podlaga občutka okrepitev in ugodja pri kajenju. Vareniklin je močno selektiven in se na podvrsto receptorjev  $\alpha 4\beta 2$  veže močnejše ( $K_i = 0,15$  nM) kot na druge pogoste nikotinske receptorje ( $\alpha 3\beta 4$   $K_i = 84$  nM,  $\alpha 7$   $K_i = 620$  nM,  $\alpha 1\beta\gamma\delta$   $K_i = 3,400$  nM) ali na nenikotinske receptorje in transporterje ( $K_i > 1$   $\mu$ M, razen na receptorje 5-HT<sub>3</sub>:  $K_i = 350$  nM).

#### Farmakodinamični učinki

Učinkovitost zdravila CHAMPIX pri prenehanju kajenja je posledica delno agonističnega delovanja vareniklina na nikotinskih receptorjih  $\alpha 4\beta 2$ , kjer njegova vezava zadostuje za ublažitev simptomov hlepenja in odtegnitve (agonistično delovanje), hkrati pa s preprečevanjem vezave nikotina na receptorje  $\alpha 4\beta 2$  zmanjšuje s kajenjem povezana občutka okrepitev in ugodja (antagonistično delovanje).

#### Klinična učinkovitost in varnost

Verjetnost za uspeh terapij za prenehanje kajenja je večja pri bolnikih, ki so za prenehanje motivirani in so deležni dodatnega svetovanja in podpore.

Učinkovitost zdravila CHAMPIX pri opustitvi kajenja so dokazala 3 klinična preskušanja, ki so zajela kronične kadilce cigaret ( $\geq 10$  cigaret na dan). Dva tisoč šeststo devetnajst (2.619) bolnikov je dobivalo zdravilo CHAMPIX v odmerku 1 mg dvakrat na dan (titriran med prvim tednom), 669 bolnikov je dobivalo bupropion v odmerku 150 mg dvakrat na dan (prav tako titriran), 684 bolnikov pa je dobivalo placebo.

#### *Primerjalni klinični študiji*

Dve identični dvojno slepi klinični preskušanja sta prospektivno primerjali učinkovitost zdravila CHAMPIX (1 mg dvakrat na dan), bupropiona s podaljšanim sproščanjem (150 mg dvakrat na dan) in placebo pri prenehanju kajenja. V teh 52-tedenskih študijah so bolniki 12 tednov dobivali zdravilo, sledila pa je 40-tedenska faza brez njega.

Glavni opazovani dogodek v obeh študijah je bil z ogljikovim monoksidom (CO) preverjeni odstotek 4-tedenske trajne opustitve kajenja (4W-CQR – *4-Week Continuous Quit Rate*) od 9. do 12. tedna. Glavni opazovani dogodek je statistično pokazal, da je zdravilo CHAMPIX učinkovitejše od bupropiona in placebo.

Po 40-tedenski fazi brez zdravila je bil sekundarni opazovani dogodek v obeh študijah delež trajne abstinence (CA – *Continuous Abstinence Rate*) v 52. tednu. Delež CA je bil opredeljen kot odstotek vseh zdravljenih oseb, ki od 9. do vključno 52. tedna niso kadile (niti vdihale cigarete) in jim v izdihanem zraku niso izmerili  $> 10$  ppm CO.

4W-CQR (od 9. do vključno 12. tedna) in odstotek CA (od 9. do vključno 52. tedna) iz študij 1 in 2 zajema spodnja preglednica:

|   | študija 1 (n = 1.022) |                    | študija 2 (n = 1.023) |                    |
|---|-----------------------|--------------------|-----------------------|--------------------|
|   | 4W-CQR                | CA tedni 9-52      | 4W-CQR                | CA tedni 9-52      |
| CHAMPIX   | 44,4 %                | 22,1 %             | 44,0 %                | 23,0 %             |
| bupropion   | 29,5 %                | 16,4 %             | 30,0 %                | 15,0 %             |
| placebo   | 17,7 %                | 8,4 %              | 17,7 %                | 10,3 %             |
| razmerje obetov<br>CHAMPIX v primerjavi s placebom    | 3,91<br>p < 0,0001    | 3,13<br>p < 0,0001 | 3,85<br>p < 0,0001    | 2,66<br>p < 0,0001 |
| razmerje obetov<br>CHAMPIX v primerjavi z bupropionom | 1,96<br>p < 0,0001    | 1,45<br>p = 0,0640 | 1,89<br>p < 0,0001    | 1,72<br>p = 0,0062 |

#### *Bolniki so navajali hlepenje, odtegnitvene učinke in okrepitvene učinke kajenja*

V obeh študijah, študiji 1 in študiji 2, je bilo med uporabo učinkovine hlepenja in odtegnitvenih učinkov statistično pomembno manj med bolniki, ki so bili randomizirani na zdravilo CHAMPIX, kot med tistimi, ki so dobivali placebo. Zdravilo CHAMPIX je v primerjavi s placebom tudi pomembno zmanjšal okrepitvene učinke kajenja, zaradi katerih lahko bolniki, ki med zdravljenjem kadijo, znova zapadejo v kadilsko vedenje. Med fazo dolgoročnega spremljanja brez zdravil niso merili učinkov vareniklina na hlepenje, odtegnitvene učinke in okrepitvene učinke kajenja.

#### *Študija vzdrževanja abstinence*

Tretja študija je ocenila koristi dodatnega 12-tedenskega zdravljenja z zdravilom CHAMPIX na vzdrževanje abstinence. Bolniki (n = 1.927) so v tej študiji, ki je bila prvih 12 tednov odprta, v tem obdobju dobivali zdravilo CHAMPIX v odmerku 1 mg dvakrat na dan. Bolniki, ki so do 12. tedna opustili kajenje, so bili nato randomizirani na prejemanje bodisi zdravila CHAMPIX (1 mg dvakrat na dan) ali placeba za dodatnih 12 tednov; celotna študija je trajala 52 tednov.

Glavni opazovani dogodek študije je bil s CO preverjeni odstotek trajne abstinence od 13. do vključno 24. tedna v dvojno slepi fazi zdravljenja. Ključni sekundarni opazovani dogodek je bil odstotek trajne abstinence (CA) od 13. do vključno 52. tedna.

Ta študija je pokazala, da dodatno 12-tedensko zdravljenje z zdravilom CHAMPIX v odmerku 1 mg dvakrat na dan za vzdrževanje prenehanja kajenja v primerjavi s placebom koristi; večja učinkovitost pri doseganju CA v primerjavi s placebom se je ohranila do vključno 52. tedna. Ključni rezultati so povzeti v spodnji preglednici:

#### **Stopnje trajne abstinence pri preskušancih, zdravljenih z zdravilom Champix ali placebom**

|                 | CHAMPIX<br>n = 602 | placebo<br>n = 604 | razlika<br>(95 % IZ)       | razmerje<br>obetov<br>(95 % IZ) |
|-----------------|--------------------|--------------------|----------------------------|---------------------------------|
| CA* tedni 13-24 | 70,6 %             | 49,8 %             | 20,8 %<br>(15,4 %; 26,2 %) | 2,47<br>(1,95; 3,15)            |
| CA* tedni 13-52 | 44,0 %             | 37,1 %             | 6,9 %<br>(1,4 %; 12,5 %)   | 1,35<br>(1,07; 1,70)            |

\*CA: Stopnja trajne abstinence (*Continuous Abstinence Rate*)

Trenutno je le malo kliničnih izkušenj z uporabo zdravila CHAMPIX z namenom določitve klinične učinkovitosti pri temnopoltih ljudeh.

#### *Poljubno izbran datum opustitve kajenja v obdobju od 1. do 5. tedna*

Učinkovitost in varnost vareniklina so ovrednotili pri kadilcih, ki so imeli možnost opustiti kajenje enkrat v časovnem obdobju od 1. do 5. tedna zdravljenja. V tej 24 tednov trajajoči študiji so bolniki zdravilo prejeli 12 tednov, temu obdobju pa je sledila 12 tednov trajajoča faza spremljanja. Do 4 tedne trajajoče (od 9. do 12. tedna) opustitve kajenja je prišlo pri 53,9 % bolnikov, ki so prejeli

vareniklin in pri 19,4 % bolnikov, ki so prejeli placebo (razlika = 34,5 %, 95 % IZ: 27,0 % - 42,0 %), do trajne opustitve kajenja od 9. do 24 tedna pa je prišlo pri 35,2 % bolnikov, ki so prejeli vareniklin in pri 12,7 % bolnikov, ki so prejeli placebo (razlika = 22,5 %, 95 % IZ: 15,8 % - 29,1 %). Bolnikom, ki ne želijo ali niso zmožni postaviti ciljnega datuma opustitve kajenja v 1-2 tednih, je mogoče ponuditi, da z zdravljenjem začnejo, nato pa izberejo svoj lasten datum opustitve kajenja v 5 tednih.

#### *Študija pri preskušancih, ki so bili ponovno zdravljeni z zdravilom CHAMPIX*

Zdravilo CHAMPIX so ovrednotili v dvojno slepem, s placebom nadzorovanem preskušanju pri 494 bolnikih, ki so z zdravilom CHAMPIX že poskusili opustiti kajenje in pri tem niso uspeli ali so po zdravljenju ponovno začeli kaditi. Preskušanci, pri katerih se je med predhodnim zdravljenjem pojavil resen neželeni učinek, so bili izključeni. Preskušance so v razmerju 1 : 1 randomizirali v skupino, ki je 12 tednov prejela zdravilo CHAMPIX 1 mg dvakrat na dan (n = 249), in skupino, ki je prejela placebo (n = 245), nato pa so jih spremljali še do 40 tednov po zdravljenju. Bolniki, vključeni v to študijo, so v preteklosti jemali zdravilo CHAMPIX za opustitev kajenja (s skupnim trajanjem zdravljenja vsaj dva tedna) vsaj tri mesece pred vključitvijo v študijo in so kadili vsaj štiri tedne.

Bolniki, zdravljeni z zdravilom CHAMPIX, so imeli boljšo s CO preverjeno abstinenco od 9. do 12. tedna in od 9. do 52. tedna v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo. Ključni rezultati so povzeti v spodnji preglednici:

#### **Stopnje trajne abstinence pri preskušancih, zdravljenih z zdravilom Champix ali placebo**

|                | CHAMPIX<br>n = 249 | placebo<br>n = 245 | razmerje obojev (95 % IZ),<br>vrednost p |
|----------------|--------------------|--------------------|--|
| CA* tedni 9-12 | 45,0 %             | 11,8 %             | 7,08 (4,34; 11,55),<br>p < 0,0001        |
| CA* tedni 9-52 | 20,1 %             | 3,3 %              | 9,00 (3,97; 20,41),<br>p < 0,0001        |

\*CA: Stopnja trajne abstinence (*Continuous Abstinence Rate*)

#### *Postopna opustitev kajenja*

Zdravilo CHAMPIX so ocenili v 52-tedenski dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji pri 1.510 preskušancih, ki kajenja niso bili sposobni ali pripravljene opustiti v štirih tednih, vendar so bili pripravljene postopno zmanjšati kajenje v obdobju 12 tednov pred prenehanjem. Preskušance so randomizirali na prejetje 1 mg zdravila CHAMPIX dvakrat na dan (n = 760) ali placeba (n = 750) za obdobje 24 tednov, nato pa so jih po koncu zdravljenja spremljali do 52. tedna. Preskušancem so dali navodilo, naj do konca prvih štirih tednov zdravljenja zmanjšajo število pokajenih cigaret za vsaj 50 odstotkov, nato pa še za nadaljnjih 50 odstotkov od 4. do 8. tedna zdravljenja, s ciljem doseči popolno abstinenco v 12 tednih. Po začetnem 12-tedenskem obdobju zmanjševanja so preskušanci nadaljevali z zdravljenjem še dodatnih 12 tednov. Preskušanci, zdravljeni z zdravilom CHAMPIX, so imeli pomembno večjo stopnjo trajne abstinence v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo. Ključni rezultati so povzeti v spodnji preglednici:

#### **Stopnje trajne abstinence pri preskušancih, zdravljenih z zdravilom Champix ali placebo**

|                 | CHAMPIX<br>n = 760 | placebo<br>n = 750 | razmerje obojev (95 % IZ),<br>vrednost p |
|-----------------|--------------------|--------------------|--|
| CA* tedni 15-24 | 32,1 %             | 6,9 %              | 8,74 (6,09; 12,53),<br>p < 0,0001        |
| CA* tedni 21-52 | 27,0 %             | 9,9 %              | 4,02 (2,94; 5,50),<br>p < 0,0001         |

\*CA: Stopnja trajne abstinence (*Continuous Abstinence Rate*)

Varnostni profil zdravila CHAMPIX v tej študiji je bil skladen s tistim iz študij pred začetkom trženja.



### *Preskušanci s srčnožilnimi boleznimi*

Zdravilo CHAMPIX je bilo ovrednoteno v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji pri bolnikih s stabilno srčnožilno boleznijo (ki ni bila hipertenzija ali je spremljala hipertenzijo), ki je bila diagnosticirana več kot 2 meseca. Preskušanci so 12 tednov prejeli zdravilo CHAMPIX 1 mg dvakrat na dan (n = 353) ali placebo (n = 350), zdravljenju pa je sledilo 40 tednov dolgo obdobje spremljanja. 4-tedenska trajna opustitev kajenja (4W-CQR) je pri vareniklinu znašala 47,3 %, pri placebo pa 14,3 %, trajna abstinenca (CA) od 9. do 52. tedna pa je pri vareniklinu znašala 19,8 %, pri placebo pa 7,4 %.

Smrti in resne srčnožilne dogodke je pregledal neodvisni odbor. Naslednji potrjeni dogodki so se v obeh skupinah med zdravljenjem (ali v obdobju 30 dni po zdravljenju) pojavljali s pogostnostjo  $\geq 1$  %: miokardni infarkt brez smrtnega izida (1,1 % za zdravilo CHAMPIX in 0,3 % za placebo) in hospitalizacija zaradi angine pektoris (0,6 % v primerjavi z 1,1 %). V do 52 tednov dolgem obdobju spremljanja, med katerim bolniki zdravila niso prejeli, so bili potrjeni dogodki naslednji: potreba po koronarni revaskularizaciji (2,0 % v primerjavi z 0,6 %), hospitalizacija zaradi angine pektoris (1,7 % v primerjavi z 1,1 %) in na novo postavljena diagnoza periferne žilne bolezni ali sprejem zaradi periferne žilne bolezni (1,4 % v primerjavi z 0,6 %). Pri nekaterih od bolnikov, ki so potrebovali koronarno revaskularizacijo, je bila le-ta narejena kot del zdravljenja miokardnega infarkta brez smrtnega izida ali hospitalizacije zaradi angine pektoris. Do smrti iz srčnožilnih vzrokov je v obdobju 52 tednov trajajoče študije prišlo pri 0,3 % bolnikov v skupini, ki je prejela zdravilo CHAMPIX, in pri 0,6 % bolnikov v skupini, ki je prejela placebo.

Meta analiza 15 kliničnih preskušanj, pri katerih je zdravljenje trajalo  $\geq 12$  tednov, v njih pa sta bila vključena 7.002 bolnika (4.190 CHAMPIX, 2.812 placebo), je bila opravljena z namenom sistematične ocene srčnožilne varnosti zdravila CHAMPIX. Zgoraj opisana študija pri bolnikih s stabilno srčnožilno boleznijo je bila vključena v meta analizo.

Ključna analiza srčnožilne varnosti je vključevala pojavljanje in čas pojavljanja sestavljenega opazovanega dogodka izrazitejši srčnožilni neželeni učinki (MACE – *Major Adverse Cardiovascular Events*), ki so definirani kot srčnožilna smrt, miokardni infarkt brez smrtnega izida in možganska kap brez smrtnega izida. Te dogodke, vključene v opazovani dogodek, je presojal neodvisni odbor, ki ni vedel, katero zdravilo je posamezna skupina bolnikov prejela. Na splošno je med zdravljenjem v preskušanjih, ki so bila vključena v meta analizo, prišlo do majhnega števila primerov MACE (CHAMPIX 7 [0,17 %]; placebo 2 [0,07 %]). Poleg tega je do majhnega števila primerov MACE (CHAMPIX 13 [0,31 %]; placebo 6 [0,21 %]) prišlo v 30 dneh po zdravljenju.

Meta analiza je pokazala, da je izpostavljenost zdravilu CHAMPIX imela za posledico razmerje tveganja za MACE, ki je znašalo 2,83 (95 % interval zaupanja od 0,76 do 10,55,  $p = 0,12$ ) za bolnike med zdravljenjem in 1,95 (95 % interval zaupanja od 0,79 do 4,82,  $p = 0,15$ ) za bolnike v obdobju do 30 dni po zdravljenju. To je enakovredno ocenjenemu povečanju števila dogodkov MACE, ki znaša 6,5 na 1.000 bolnikov-let med zdravljenjem, in 6,3 na 1.000 bolnikov-let v obdobju do 30 dni po zdravljenju. Razmerje tveganja za MACE je bilo večje pri bolnikih, ki imajo srčnožilne dejavnike tveganja poleg kajenja, v primerjavi z bolniki, ki poleg kajenja nimajo drugih srčnožilnih dejavnikov tveganja. V meta analizi sta bili stopnja umrljivosti iz vseh vzrokov (CHAMPIX 6 [0,14 %]; placebo 7 [0,25 %]) in stopnja srčnožilne umrljivosti (CHAMPIX 2 [0,05 %]; placebo 2 [0,07 %]) podobni v skupinah, ki so prejemale zdravilo CHAMPIX, in v skupinah, ki so prejemale placebo.

*Študija za oceno srčnožilne varnosti pri preskušancih s psihiatrično motnjo v anamnezi ali brez nje*  
Srčnožilno varnost zdravila CHAMPIX so ovrednotili v študiji pri preskušancih s psihiatrično motnjo v anamnezi ali brez nje (matična študija; glejte poglavje 5.1 – *Nevropsihiatrična varnost*) in v nadaljšanju te študije brez zdravljenja, imenovanem Študija za oceno srčnožilne varnosti, v katero so vključili 4.595 od 6.293 preskušancev, ki so zaključili matično študijo (n = 8.058), in jih spremljali do vključno 52. tedna. Od vseh preskušancev, zdravljenih v matični študiji, jih je 1.749 (21,7 %) imelo zmerno srčnožilno tveganje, 644 (8,0 %) pa veliko srčnožilno tveganje, določeno po Framinghamski lestvici.

Primarni opazovani dogodek srčnožilne varnosti je bil čas do pojava izrazitejših srčnožilnih neželenih učinkov (MACE), ki so definirani kot srčnožilna smrt, miokardni infarkt brez smrtnega izida ali možganska kap brez smrtnega izida med zdravljenjem. Smrti in srčnožilne dogodke je presojal neodvisni odbor, ki ni vedel, katero zdravilo je posamezna skupina bolnikov prejela.

Naslednja preglednica prikazuje pojavnost MACE in razmerja ogroženosti v primerjavi s placebom za vse zdravljene skupine za obdobje med zdravljenjem, obdobje zdravljenja in dodatnih 30 dni ter do konca študije.

|  | <b>CHAMPIX<br/>n = 2.016</b> | <b>bupropion<br/>n = 2.006</b> | <b>NRT<br/>n = 2.022</b> | <b>placebo<br/>n = 2.014</b> |
|--|------------------------------|--------------------------------|--------------------------|------------------------------|
| <b>med zdravljenjem</b>                                      |                              |                                |                          |                              |
| MACE, n (%)  | 1 (0,05)                     | 2 (0,10)                       | 1 (0,05)                 | 4 (0,20)                     |
| razmerje ogroženosti<br>(95 % IZ) v primerjavi s<br>placebom | 0,29 (0,05; 1,68)            | 0,50 (0,10; 2,50)              | 0,29 (0,05; 1,70)        |                              |
| <b>med zdravljenjem plus 30 dni</b>                          |                              |                                |                          |                              |
| MACE, n (%)  | 1 (0,05)                     | 2 (0,10)                       | 2 (0,10)                 | 4 (0,20)                     |
| razmerje ogroženosti<br>(95 % IZ) v primerjavi s<br>placebom | 0,29 (0,05; 1,70)            | 0,51 (0,10; 2,51)              | 0,50 (0,10; 2,48)        |                              |
| <b>do konca študije</b>                                      |                              |                                |                          |                              |
| MACE, n (%)  | 3 (0,15)                     | 9 (0,45)                       | 6 (0,30)                 | 8 (0,40)                     |
| razmerje ogroženosti<br>(95 % IZ) v primerjavi s<br>placebom | 0,39 (0,12; 1,27)            | 1,09 (0,42; 2,83)              | 0,75 (0,26; 2,13)        |                              |

Uporaba zdravila CHAMPIX, bupropiona in NRT v primerjavi s placebom pri kadilcih, ki so se zdravili do 12 tednov in so jih nato spremljali do 1 leta, ni bila povezana s povečanim tveganjem za pojav srčnožilnih neželenih učinkov, čeprav zaradi na splošno sorazmerno majhnega števila dogodkov povezave ni mogoče povsem izključiti.

#### *Osebe z blago do zmerno kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB)*

Učinkovitost in varnost uporabe zdravila CHAMPIX (1 mg dvakrat na dan) za opustitev kajenja pri osebah z blago do zmerno KOPB so dokazali v randomiziranem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanim kliničnem preskušanju. V tej 52 tednov trajajoči študiji so bolniki zdravilo prejeli 12 tednov, temu pa je sledilo 40 tednov dolgo obdobje spremljanja, med katerim bolniki zdravila niso prejeli. Glavni opazovani dogodek študije je bil s CO preverjeni odstotek 4-tedenske trajne opustitve kajenja (4W-CQR) od 9. do 12. tedna, ključni sekundarni opazovani dogodek pa je bila trajna abstinenca (CA) od 9. do 52. tedna. Varnostni profil vareniklina je bil primerljiv s poročili iz drugih preskušanj pri splošni populaciji, vključno z varnostjo učinkov na pljuča. Rezultati za 4W-CQR (od 9. do 12. tedna) in odstotek CA (od 9. do 52. tedna) so prikazani v naslednji preglednici:

|   | <b>4W-CQR</b>      | <b>CA 9. - 52. teden</b> |
|---|--------------------|--------------------------|
| CHAMPIX, (n = 248)                                      | 42,3 %             | 18,5 %                   |
| placebo, (n = 251)                                      | 8,8 %              | 5,6 %                    |
| razmerje obojev<br>(CHAMPIX v primerjavi s<br>placebom) | 8,40<br>p < 0,0001 | 4,04<br>p < 0,0001       |

#### *Študija pri preskušancih s hudo depresivno motnjo v anamnezi*

Učinkovitost vareniklina so potrdili v randomiziranem, s placebom nadzorovanim preskušanju pri 525 preskušancih, ki so imeli hudo depresijo v anamnezi v zadnjih dveh letih ali so bili trenutno stabilno zdravljeni. Stopnje prenehanja pri tej populaciji so bile podobne stopnjam, o katerih so

poročali pri splošni populaciji. Stopnja trajne abstinence od 9. do 12. tedna je bila 35,9 % pri skupini, ki je prejela zdravljenje z vareniklinom, v primerjavi s 15,6 % pri skupini, ki je prejela placebo (OR 3,35 (95 % IZ 2,16-5,21)), od 9 do 52 tedna pa 20,3 % v primerjavi z 10,4 % (OR 2,36 (95 % IZ 1,40-3,98)). Najpogostejši neželeni učinki ( $\geq 10$  %) pri bolnikih, ki so prejeli vareniklin, so bili navzea (27,0 % v primerjavi z 10,4 % pri placebo), glavobol (16,8 % v primerjavi z 11,2 %), nenormalne sanje (11,3 % v primerjavi z 8,2 %), nespečnost (10,9 % v primerjavi s 4,8 %) in razdražljivost (10,9 % v primerjavi z 8,2 %). Pri psihiatričnih lestvicah ni bilo razlik med skupinama, ki sta prejeli vareniklin in placebo, ali splošnega poslabšanja depresije pri katerikoli izmed skupin v času trajanja študije.

#### *Študija pri preskušancih s stabilno shizofrenijo ali shizoafektivno motnjo*

Varnost in prenašanje vareniklina so ocenili v dvojno slepi študiji pri 128 kadilcih s stabilno shizofrenijo ali shizoafektivno motnjo, ki so jemali antipsihotike; v razmerju 2:1 so bili randomizirani v skupino, ki je prejela vareniklin (1 mg dvakrat na dan), ali v skupino, ki je prejela placebo; študija je trajala 12 tednov, obdobje spremljanja brez zdravlila pa 12 tednov.

Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih, ki so prejeli vareniklin, so bili navzea (23,8 % v primerjavi s 14,0 % pri placebo), glavobol (10,7 % v primerjavi z 18,6 % pri placebo) in bruhanje (10,7 % v primerjavi z 9,3 % pri placebo). Med poročanimi nevropsihiatričnimi neželenimi učinki je bila nespečnost edini neželeni učinek, o katerem so poročali pri  $\geq 5$  % preskušancev v katerikoli od obeh skupin, pri čemer je bila v skupini, ki je prejela vareniklin, pogostejša v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (9,5 % v primerjavi s 4,7 %).

Pri nobeni od preskušanih skupin se shizofrenija ni poslabšala, upoštevajoč kriterije psihiatričnih lestvic; prav tako ni bilo sprememb glede ekstrapiramidnih znakov. V skupini, ki je prejela vareniklin, je v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo, več preskušancev poročalo o razmišljanju o samomoru ali samomorilnem vedenju pred vključitvijo v študijo (osebna anamneza) ter po koncu obdobja, v katerem so prejeli zdravilo (na 33. do 85. dan po zadnjem prejetem odmerku zdravlila). V obdobju, v katerem so prejeli zdravilo, je bila pogostnost s samomorom povezanih dogodkov podobna med preskušanci, ki so prejeli vareniklin, ter preskušanci, ki so prejeli placebo (11 v primerjavi z 9,3 %). Delež preskušancev s samomorom povezanimi dogodki v obdobju prejetja zdravlila v primerjavi z obdobjem po končanem prejetju zdravlila je bil nespremenjen v skupini, ki je prejela vareniklin; v skupini, ki je prejela placebo, je bil ta delež v obdobju po končanem prejetju zdravlila manjši. Čeprav dejanskih samomorov ni bilo, so pri preskušancu, ki je prejel vareniklin, poročali o enem poskusu samomora; preskušanec je v preteklosti večkrat poskušal storiti samomor. Omejeni podatki iz zadevne študije prenehanja kajenja ne zadostujejo za dokončne zaključke glede varnosti pri bolnikih s shizofrenijo ali shizoafektivno motnjo.

*Študija nevropsihiatrične varnosti pri preskušancih s psihiatrično motnjo v anamnezi ali brez nje*  
Vareniklin so ovrednotili v randomizirani, dvojno slepi, z učinkovino in placebom nadzorovani študiji, ki je vključevala preskušance s psihiatrično motnjo v anamnezi (psihiatrična kohorta, n = 4.074) in preskušance brez psihiatrične motnje v anamnezi (nepsihiatrična kohorta, n = 3.984). Preskušance, stare 18-75 let, ki so pokadili 10 ali več cigaret na dan, so randomizirali v razmerju 1:1:1:1 v skupino, ki je prejela vareniklin 1 mg dvakrat na dan, v skupino, ki je prejela bupropion SR 150 mg dvakrat na dan, v skupino z nadomestnim zdravljenjem z nikotinskim obližem (NRT) 21 mg/dan s postopnim zmanjševanjem, ali v skupino s placebom za 12-tedensko obdobje zdravljenja; nato so jih spremljali še nadaljnjih 12 tednov po zdravljenju.

Glavni opazovani dogodek varnosti je bil sestavljen iz naslednjih nevropsihiatričnih (NPS – *Neuropsychiatric*) neželenih dogodkov: huda anksioznost, depresija, nenormalno počutje ali sovražnost in/ali zmerna do huda agitacija, agresija, blodnje, halucinacije, morilske misli, manija, panika, paranoja, psihoza, samomorilne misli, samomorilno vedenje ali samomor.

Naslednja preglednica prikazuje deleže neželenih dogodkov sestavljenega glavnega opazovanega dogodka NPS po zdravljenih skupinah in razlike v tveganjih (RD – *Risk Differences*) (95 % IZ) v primerjavi s placebom v **nepsihiatrični kohorti**.

Poleg tega preglednica prikazuje tudi podskupino hudih neželenih dogodkov (AE – *Adverse Event*) sestavljenega opazovanega dogodka NPS:

|  | nepsihiatrična kohorta<br>n = 3.984 |                        |                        |          |
|--|-------------------------------------|------------------------|------------------------|----------|
|  | vareniklin                          | bupropion              | NRT                    | placebo  |
| število zdravljenih bolnikov                             | 990                                 | 989                    | 1.006                  | 999      |
| AE sestavljenega glavnega opazovanega dogodka NPS, n (%) | 13 (1,3)                            | 22 (2,2)               | 25 (2,5)               | 24 (2,4) |
| RD (95 % IZ) v primerjavi s placebom                     | -1,28<br>(-2,40; -0,15)             | -0,08<br>(-1,37; 1,21) | -0,21<br>(-1,54; 1,12) |          |
| hudi AE sestavljenega opazovanega dogodka NPS, n (%)     | 1 (0,1)                             | 4 (0,4)                | 3 (0,3)                | 5 (0,5)  |

AE – neželeni dogodek; NRT – nadomestno zdravljenje z nikotinskim obližem

Deleži sestavljenega opazovanega dogodka so bili majhni v vseh zdravljenih skupinah in so bili podobni ali manjši za vsako zdravljenje z učinkovino v primerjavi s placebom. Uporaba vareniklina, bupropiona in NRT v nepsihiatrični kohorti ni bila povezana s pomembno povečanim tveganjem za NPS neželene dogodke v sestavljenem glavnem opazovanem dogodku v primerjavi s placebom (95 % intervali zaupanja so bili manjši od, ali so vključevali, nič).

Odstotek preskušancev s samomorilnimi mislimi in/ali vedenjem glede na lestvico C-SSRS (C-SSRS – *Columbia Suicide Severity Rating Scale*) v skupinah, ki sta prejemale vareniklin in placebo, je bil v času zdravljenja in spremljanja brez zdravljenja podoben, kot prikazuje spodnja preglednica:

|                                  | nepsihiatrična kohorta<br>n = 3.984 |                               |                           |                             |
|----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|---------------------------|-----------------------------|
|                                  | vareniklin<br>n = 990<br>n (%)      | bupropion<br>n = 989<br>n (%) | NRT<br>n = 1.006<br>n (%) | placebo<br>n = 999<br>n (%) |
| <b>med zdravljenjem</b>          |                                     |                               |                           |                             |
| število ocenjenih                | 988                                 | 983                           | 996                       | 995                         |
| samomorilno vedenje in/ali misli | 7 (0,7)                             | 4 (0,4)                       | 3 (0,3)                   | 7 (0,7)                     |
| samomorilno vedenje              | 0                                   | 0                             | 1 (0,1)                   | 1 (0,1)                     |
| samomorilne misli                | 7 (0,7)                             | 4 (0,4)                       | 3 (0,3)                   | 6 (0,6)                     |
| <b>med spremljanjem</b>          |                                     |                               |                           |                             |
| število ocenjenih                | 807                                 | 816                           | 800                       | 805                         |
| samomorilno vedenje in/ali misli | 3 (0,4)                             | 2 (0,2)                       | 3 (0,4)                   | 4 (0,5)                     |
| samomorilno vedenje              | 0                                   | 1 (0,1)                       | 0                         | 0                           |
| samomorilne misli                | 3 (0,4)                             | 2 (0,2)                       | 3 (0,4)                   | 4 (0,5)                     |

NRT – nadomestno zdravljenje z nikotinskim obližem

Zabeležili so en samomor, ki ga je med zdravljenjem storil preskušavec, ki je prejemal placebo v nepsihiatrični kohorti.

Naslednja preglednica prikazuje deleže neželenih dogodkov sestavljenega glavnega opazovanega dogodka NPS po zdravljenih skupinah in RD (95 % IZ) v primerjavi s placebom v **psihiatrični kohorti**. Prikazane so tudi posamezne komponente opazovanega dogodka.

Poleg tega preglednica prikazuje tudi podskupino hudih AE sestavljenega opazovanega dogodka NPS:

|   | psihiatrična kohorta<br>n = 4.074 |                       |                       |          |
|---|-----------------------------------|-----------------------|-----------------------|----------|
|   | vareniklin                        | bupropion             | NRT                   | placebo  |
| <b>število zdravljenih bolnikov</b>                             | 1.026                             | 1.017                 | 1.016                 | 1.015    |
| <b>AE sestavljenega glavnega opazovanega dogodka NPS, n (%)</b> | 67 (6,5)                          | 68 (6,7)              | 53 (5,2)              | 50 (4,9) |
| <b>RD (95 % IZ) v primerjavi s placebom</b>                     | 1,59<br>(-0,42; 3,59)             | 1,78<br>(-0,24; 3,81) | 0,37<br>(-1,53; 2,26) |          |
| <b>komponente AE glavnega opazovanega dogodka NPS, n (%):</b>   |                                   |                       |                       |          |
| anksioznost <sup>a</sup>  | 5 (0,5)                           | 4 (0,4)               | 6 (0,6)               | 2 (0,2)  |
| depresija <sup>a</sup>  | 6 (0,6)                           | 4 (0,4)               | 7 (0,7)               | 6 (0,6)  |
| nenormalno počutje <sup>a</sup>                                 | 0                                 | 1 (0,1)               | 0                     | 0        |
| sovražnost <sup>a</sup>   | 0                                 | 0                     | 0                     | 0        |
| agitacija <sup>b</sup>  | 25 (2,4)                          | 29 (2,9)              | 21 (2,1)              | 22 (2,2) |
| agresija <sup>b</sup>   | 14 (1,4)                          | 9 (0,9)               | 7 (0,7)               | 8 (0,8)  |
| blodnje <sup>b</sup>  | 1 (0,1)                           | 1 (0,1)               | 1 (0,1)               | 0        |
| halucinacije <sup>b</sup>                                       | 5 (0,5)                           | 4 (0,4)               | 2 (0,2)               | 2 (0,2)  |
| morilske misli <sup>b</sup>                                     | 0                                 | 0                     | 0                     | 0        |
| manija <sup>b</sup>   | 7 (0,7)                           | 9 (0,9)               | 3 (0,3)               | 6 (0,6)  |
| panika <sup>b</sup>   | 7 (0,7)                           | 16 (1,6)              | 13 (1,3)              | 7 (0,7)  |
| paranoja <sup>b</sup>   | 1 (0,1)                           | 0                     | 0                     | 2 (0,2)  |
| psihoza <sup>b</sup>  | 4 (0,4)                           | 2 (0,2)               | 3 (0,3)               | 1 (0,1)  |
| samomorilno vedenje <sup>b</sup>                                | 1 (0,1)                           | 1 (0,1)               | 0                     | 1 (0,1)  |
| samomorilne misli <sup>b</sup>                                  | 5 (0,5)                           | 2 (0,2)               | 3 (0,3)               | 2 (0,2)  |
| samomor <sup>b</sup>  | 0                                 | 0                     | 0                     | 0        |
| <b>hudi AE sestavljenega opazovanega dogodka NPS, n (%)</b>     | 14 (1,4)                          | 14 (1,4)              | 14 (1,4)              | 13 (1,3) |

AE – neželeni dogodek; <sup>a</sup>Stopnja – huda jakost AE; <sup>b</sup>Stopnja – zmerna in huda jakost AE; NRT – nadomestno zdravljenje z nikotinskim obližem

Pri bolnikih v psihiatrični kohorti so v vsaki zdravljeni skupini poročali o več dogodkih v primerjavi z nepsihiatrično kohorto, poleg tega je bila pojavnost dogodkov v sestavljenem opazovanem dogodku večja za vsako zdravljenje z učinkovino v primerjavi s placebom. Vendar pa uporaba vareniklina, bupropiona in NRT v psihiatrični kohorti ni bila povezana s pomembno povečanim tveganjem za NPS neželene dogodke v sestavljenem glavnem opazovanem dogodku v primerjavi s placebom (95 % intervali zaupanja so vključevali nič).

V psihiatrični kohorti je bil odstotek preskušancev s samomorilnimi mislimi in/ali vedenjem glede na lestvico C-SSRS v skupinah, ki sta prejemale vareniklin in placebo, v času zdravljenja in spremljanja brez zdravljenja podoben, kot prikazuje spodnja preglednica:

|                                  | psihiatrična kohorta<br>n = 4.074 |                    |                    |                    |
|----------------------------------|-----------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|                                  | vareniklin                        | bupropion          | NRT                | placebo            |
|                                  | n = 1.026<br>n (%)                | n = 1.017<br>n (%) | n = 1.016<br>n (%) | n = 1.015<br>n (%) |
| <b>med zdravljenjem</b>          |                                   |                    |                    |                    |
| število ocenjenih                | 1.017                             | 1.012              | 1.006              | 1.006              |
| samomorilno vedenje in/ali misli | 27 (2,7)                          | 15 (1,5)           | 20 (2,0)           | 25 (2,5)           |
| samomorilno vedenje              | 0                                 | 1 (0,1)            | 0                  | 2 (0,2)            |
| samomorilne misli                | 27 (2,7)                          | 15 (1,5)           | 20 (2,0)           | 25 (2,5)           |
| <b>med spremljanjem</b>          |                                   |                    |                    |                    |
| število ocenjenih                | 833                               | 836                | 824                | 791                |
| samomorilno vedenje in/ali misli | 14 (1,7)                          | 4 (0,5)            | 9 (1,1)            | 11 (1,4)           |
| samomorilno vedenje              | 1 (0,1)                           | 0                  | 1 (0,1)            | 1 (0,1)            |
| samomorilne misli                | 14 (1,7)                          | 4 (0,5)            | 9 (1,1)            | 11 (1,4)           |

NRT – nadomestno zdravljenje z nikotinskim obližem

V psihiatrični kohorti niso poročali o samomorih.

V tej študiji so bili najpogosteje poročani neželeni dogodki pri preskušancih, zdravljenih z vareniklinom, podobni tistim, ugotovljenim v študijah pred začetkom trženja.

V obeh kohortah so preskušanci, ki so se zdravili z vareniklinom, pokazali statistično superiornost v s CO preverjeni abstinenca med 9. in 12. tednom ter med 9. in 24. tednom v primerjavi s preskušanci, ki so se zdravili z bupropionom, nikotinskim obližem in placebom (glejte naslednjo preglednico).

Ključni rezultati učinkovitosti so povzeti v naslednji preglednici:

|   | nepsihiatrična kohorta        | psihiatrična kohorta          |
|---|-------------------------------|-------------------------------|
| <b>CA 9-12 n/N (%)</b>  |                               |                               |
| vareniklin  | 382/1.005 (38,0 %)            | 301/1.032 (29,2 %)            |
| bupropion   | 261/1.001 (26,1 %)            | 199/1.033 (19,3 %)            |
| NRT   | 267/1.013 (26,4 %)            | 209/1.025 (20,4 %)            |
| placebo   | 138/1.009 (13,7 %)            | 117/1.026 (11,4 %)            |
| <b>Primerjave zdravljenj: razmerje obov (95 % IZ), vrednost p</b> |                               |                               |
| vareniklin v prim. s placebom                                     | 4,00 (3,20; 5,00), p < 0,0001 | 3,24 (2,56; 4,11), p < 0,0001 |
| bupropion v prim. s placebom                                      | 2,26 (1,80; 2,85), p < 0,0001 | 1,87 (1,46; 2,39), p < 0,0001 |
| NRT v prim. s placebom  | 2,30 (1,83; 2,90), p < 0,0001 | 2,00 (1,56; 2,55), p < 0,0001 |
| vareniklin v prim. z bupropionom                                  | 1,77 (1,46; 2,14), p < 0,0001 | 1,74 (1,41; 2,14), p < 0,0001 |
| vareniklin v prim. z NRT  | 1,74 (1,43; 2,10), p < 0,0001 | 1,62 (1,32; 1,99), p < 0,0001 |
| <b>CA 9-24 n/N (%)</b>  |                               |                               |
| vareniklin  | 256/1.005 (25,5 %)            | 189/1.032 (18,3 %)            |
| bupropion   | 188/1.001 (18,8 %)            | 142/1.033 (13,7 %)            |
| NRT   | 187/1.013 (18,5 %)            | 133/1.025 (13,0 %)            |
| placebo   | 106/1.009 (10,5 %)            | 85/1.026 (8,3 %)              |
| <b>Primerjave zdravljenj: razmerje obov (95 % IZ), vrednost p</b> |                               |                               |
| vareniklin v prim. s placebom                                     | 2,99 (2,33; 3,83), p < 0,0001 | 2,50 (1,90; 3,29), p < 0,0001 |
| bupropion v prim. s placebom                                      | 2,00 (1,54; 2,59), p < 0,0001 | 1,77 (1,33; 2,36), p < 0,0001 |
| NRT v prim. s placebom  | 1,96 (1,51; 2,54), p < 0,0001 | 1,65 (1,24; 2,20), p = 0,0007 |
| vareniklin v prim. z bupropionom                                  | 1,49 (1,20; 1,85), p = 0,0003 | 1,41 (1,11; 1,79), p = 0,0047 |
| vareniklin v prim. z NRT  | 1,52 (1,23; 1,89), p = 0,0001 | 1,51 (1,19; 1,93), p = 0,0008 |

CA – stopnja trajne abstinence; IZ – interval zaupanja; NRT – nadomestno zdravljenje z nikotinskim obližem

### Opazovalne študije in meta analize nevropsihiatrične varnosti:

Analize podatkov iz kliničnih preskušanj niso dokazale povečanega tveganja za pojav resnih nevropsihiatričnih dogodkov pri vareniklinu v primerjavi s placebom. Poleg tega neodvisne opazovalne študije niso podprle povečanega tveganja za pojav resnih nevropsihiatričnih dogodkov pri bolnikih, zdravljenih z vareniklinom, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli nadomestno zdravljenje z nikotinom (NRT) ali bupropion.

### Prenehanje zdravljenja

Delež prekinitvev zdravljenja zaradi neželenih učinkov je bil 11,4 % pri bolnikih, ki so dobivali vareniklin, in 9,7 % pri tistih, ki so dobivali placebo. V tej skupini so bili deleži prekinitvev zdravljenja zaradi najpogostejših neželenih učinkov med bolniki, ki so dobivali vareniklin, kot sledi: navzea (2,7 % v primerjavi z 0,6 % pri placebu), glavobol (0,6 % v primerjavi z 1,0 % pri placebu), nespečnost (1,3 % v primerjavi z 1,2 % pri placebu) in nenormalne sanje (0,2 % v primerjavi z 0,2 % pri placebu).

### Analize kliničnih preskušanj

Opravili so meta analizo 5 randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih preskušanj, ki so vključevala 1.907 bolnikov (1.130 vareniklin, 777 placebo), s katero so ocenili samomorilne misli in vedenje, kot so o njiju poročali po lestvici C-SSRS. Ta meta analiza je vključevala eno preskušanje (n = 127) pri bolnikih s shizofrenijo ali shizoafektivno motnjo v anamnezi ter eno preskušanje (n = 525) pri bolnikih z depresijo v anamnezi. Rezultati niso pokazali povečanja pojavnosti samomorilnih misli in/ali vedenja pri bolnikih, zdravljenih z vareniklinom, v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s placebom, kot je prikazano v spodnji preglednici. Od 55 bolnikov, pri katerih so poročali o samomorilnih mislih ali vedenju, jih je bilo 48 (24 vareniklin, 24 placebo) iz dveh preskušanj, ki sta vključevali bolnike s shizofrenijo/shizoafektivno motnjo ali depresijo v anamnezi. Nekaj bolnikov je o teh dogodkih poročalo v drugih treh preskušanjih (4 vareniklin, 3 placebo).

### Število bolnikov in razmerje tveganja za samomorilne misli in/ali vedenje, kot so poročali po lestvici C-SSRS v meta analizi 5 kliničnih preskušanj, kjer so primerjali vareniklin in placebo:

|  | vareniklin<br>(n = 1.130) | placebo<br>(n = 777) |
|--|---------------------------|----------------------|
| bolniki s samomorilnimi mislimi in/ali vedenjem* [n (%)]** | 28 (2,5)                  | 27 (3,5)             |
| bolnikov-let izpostavljenosti                              | 325                       | 217                  |
| razmerje tveganja <sup>#</sup> (RR - risk ratio; 95 % IZ)  | 0,79 (0,46; 1,36)         |                      |

\* Od teh je en bolnik v vsaki skupini zdravljenja poročal o samomorilnem vedenju.

\*\* Bolniki z dogodki do 30 dni po zdravljenju; % niso uteženi na posamezno študijo.

# RR za delež pojavnosti na 100 bolnikov-let.

Za oceno nevropsihiatrične varnosti vareniklina so izvedli meta analizo 18 dvojno slepih, randomiziranih, s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj. Ta preskušanja so vključevala 5 zgoraj opisanih preskušanj, kjer so uporabili lestvico C-SSRS, in skupno 8.521 bolnikov (5.072 vareniklin, 3.449 placebo), od katerih so imeli nekateri psihiatrična stanja. Rezultati so pri bolnikih, zdravljenih z vareniklinom, in bolnikih, zdravljenih s placebom, pokazali podobno pojavnost kombiniranih nevropsihiatričnih neželenih učinkov, ki ne vključujejo motenj spanja, pri čemer je bilo razmerje tveganja (RR) 1,01 (95 % IZ: 0,89-1,15). Združeni podatki iz teh 18 preskušanj so pokazali podoben delež pojavnosti posameznih kategorij psihiatričnih dogodkov pri bolnikih, zdravljenih z vareniklinom, v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s placebom. Spodnja preglednica prikazuje najpogosteje ( $\geq 1$  %) poročane kategorije neželenih učinkov, povezane s psihiatrično varnostjo, ki ne vključujejo motenj spanja.

**Psihiatrični neželeni učinki, ki so se pojavili pri  $\geq 1$  % bolnikov, na podlagi združenih podatkov iz 18 kliničnih preskušanj:**

|                                | <b>vareniklin</b><br>(n = 5.072) | <b>placebo</b><br>(n = 3.449) |
|--------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|
| anksiozne motnje in simptomi   | 253 (5,0)                        | 206 (6,0)                     |
| depresivne motnje razpoloženja | 179 (3,5)                        | 108 (3,1)                     |
| motnje razpoloženja NEC*       | 116 (2,3)                        | 53 (1,5)                      |

\* NEC = niso razvrščene drugje

Številke (odstotki) ustrezajo številu bolnikov, ki so poročali o dogodku.

### Opazovalne študije

V štirih opazovalnih študijah, od katerih je vsaka v prilagojene analize vključevala od 10.000 do 30.000 uporabnikov vareniklina, so pri bolnikih, zdravljenih z vareniklinom, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli NRT ali bupropion, primerjali tveganje za pojav resnih nevropsihiatričnih dogodkov, vključno z nevropsihiatričnimi hospitalizacijami, samopoškodovanjem s smrtnim izidom ter brez smrtnega izida. Vse študije so bile retrospektivne kohortne študije in so vključevale bolnike s psihiatrično anamnezo in brez nje. V vseh študijah so uporabili statistične metode za nadzorovanje zavajajočih dejavnikov, vključno s prednostnim predpisovanjem vareniklina bolj zdravim bolnikom, vendar kljub temu obstaja možnost ostanka zavajanja.

V dveh od teh študij niso ugotovili razlike v tveganju za nevropsihiatrične hospitalizacije med uporabniki vareniklina in uporabniki nikotinskih obližev (razmerje ogroženosti (HR – *Hazard Ratio*) 1,14; 95 % interval zaupanja (IZ): 0,56-2,34 v prvi študiji, in 0,76; 95 % IZ: 0,40-1,46 v drugi študiji). Moč za ugotavljanje razlik v teh dveh študijah je bila omejena. V tretji študiji med uporabniki vareniklina in uporabniki bupropiona niso poročali o razlikah v tveganju za pojav psihiatričnih neželenih učinkov, ki so jih diagnosticirali med obiskom oddelka za nujno medicinsko pomoč ali hospitalizacijo (HR 0,85; 95 % IZ: 0,55-1,30). Poročila iz obdobja trženja kažejo, da je lahko bupropion povezan z nevropsihiatričnimi neželenimi učinki.

V četrti študiji pri bolnikih, zdravljenih z vareniklinom, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli NRT, niso ugotovili dokazov za povečano tveganje za samopoškodovanje s smrtnim izidom in brez smrtnega izida (HR 0,88; 95 % IZ: 0,52-1,49). V obdobju treh mesecev po začetku zdravljenja s katerikoli zdravilom je bila pojavnost ugotovljenega samomora redka (dva primera pri 31.260 uporabnikih vareniklina in šest primerov pri 81.545 uporabnikih NRT).

### Kohortna študija pri nosečnicah

V populacijski kohortni študiji so primerjali dojenčke, ki so bili zdravilu CHAMPIX izpostavljeni *in utero* (n = 335), z dojenčki, rojenimi materam, ki so med nosečnostjo kadile (n = 78.412), in dojenčki, rojenimi materam nekadilkam (n = 806.438). V tej študiji je bil pri dojenčkih, ki so bili zdravilu CHAMPIX izpostavljeni *in utero*, v primerjavi z dojenčki, rojenimi materam, ki so med nosečnostjo kadile, manjši delež prirojenih malformacij (3,6 % v primerjavi s 4,3 %), manjši delež mrtvorojenosti (0,3 % v primerjavi z 0,5 %), manjši delež nedonošenčkov (7,5 % v primerjavi s 7,9 %), manjši delež primerov dojenčkov premajhnih za gestacijsko starost (12,5 % v primerjavi s 17,1 %) in manjši delež primerov prezgodnjega razpoka plodnega mehurja (3,6 % v primerjavi s 5,4 %).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Najvišja koncentracija vareniklina v plazmi se praviloma pojavi v 3 do 4 urah po peroralni uporabi. Po uporabi več peroralnih odmerkov pri zdravih prostovoljcih je bilo stanje dinamičnega ravnovesja doseženo v 4 dneh. Absorpcija po peroralni uporabi je skoraj popolna in sistemska razpoložljivost je velika. Hrana in dnevni čas uporabe ne vplivata na biološko uporabnost vareniklina.



## Porazdelitev

Vareniklin se porazdeli v tkiva, vključno z možgani. Navidezni volumen porazdelitve je bil v stanju dinamičnega ravnovesja povprečno 415 litrov (% KV = 50). Vezava vareniklina na beljakovine v plazmi je nizka ( $\leq 20\%$ ) in ni odvisna od starosti in delovanja ledvic. Pri glodalcih vareniklin prehaja skozi placento in se izloča v mleko.

## Biotransformacija

Vareniklin se minimalno presnavlja; 92 % se ga nespremenjenega izloči v urin in manj kot 10 % se ga izloči v obliki presnovkov. Med manj pomembnimi presnovki v urinu sta vareniklinijev N-karbamoilglukuronid in hidroksivareniklin. V krvnem obtoku obsega vareniklin 91 % z zdravilom povezanega materiala. Med manj pomembnimi presnovki v obtoku sta vareniklinov N-karbamoilglukuronid in N-glukozilvareniklin.

Študije *in vitro* kažejo, da vareniklin ne zavira encimov citokroma P450 ( $IK_{50} > 6.400$  ng/ml). Glede zavrtja so testirali naslednje encime P450: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 in 3A4/5. Prav tako je bilo v človeških hepatocitih *in vitro* dokazano, da vareniklin ne inducira aktivnosti encimov 1A2 in 3A4 citokroma P450. Zato ni verjetno, da bi vareniklin spremenil farmakokinetiko snovi, katerih presnova poteka predvsem z encimi citokroma P450.

## Izločanje

Razpolovni čas izločanja vareniklina je približno 24 ur. Ledvično izločanje vareniklina poteka primarno z glomerulno filtracijo ob hkratni aktivni tubulni sekreciji prek organskega kationskega transporterja, OCT2 (glejte poglavje 4.5).

## Linearnost/nelinearnost

Kinetika vareniklina, uporabljenega v posamičnem odmerku (od 0,1 do 3 mg) ali ponavljajočih se odmerkih (od 1 do 3 mg/dan), je linearna.

## Farmakokinetika pri posebnih populacijah bolnikov

Kot so pokazale specifične farmakokinetične študije in analize populacijske farmakokinetike, se farmakokinetika vareniklina ne razlikuje klinično pomembno glede na starost, raso, spol, kadilski status ali sočasno uporabo drugih zdravil.

### *Okvara jeter*

Ker se vareniklin v jetrih ne presnavlja pomembno, farmakokinetika vareniklina pri bolnikih z okvaro jeter ne bi smela biti spremenjena (glejte poglavje 4.2).

### *Okvara ledvic*

Farmakokinetika vareniklina pri osebah z blago okvaro ledvic (ocenjeni očistek kreatinina  $> 50$  ml/min in  $\leq 80$  ml/min) ni bila spremenjena. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (ocenjeni očistek kreatinina  $\geq 30$  ml/min in  $\leq 50$  ml/min) je bila izpostavljenost vareniklinu 1,5-krat večja kot pri preskušancih z normalnim delovanjem ledvic (ocenjeni očistek kreatinina  $> 80$  ml/min). Pri preskušancih s hudo okvaro ledvic (ocenjeni očistek kreatinina  $< 30$  ml/min) je bila izpostavljenost vareniklinu 2,1-krat večja. Pri preskušancih s končno odpovedjo ledvic je hemodializa učinkovito odstranila vareniklin (glejte poglavje 4.2).

### *Starostniki*

Farmakokinetika vareniklina je pri starejših bolnikih z normalnim delovanjem ledvic (starih od 65 do 75 let) podobna kot pri mlajših odraslih osebah (glejte poglavje 4.2). Za starejše bolnike z zmanjšanim delovanjem ledvic glejte poglavje 4.2.

### *Pediatrična populacija*

Farmakokinetiko vareniklina po enkratnem in večkratnem odmerjanju so raziskovali pri pediatričnih bolnikih, starih od 12 do (vključno) 17 let, ta farmakokinetika pa je bila približno sorazmerna odmerku pri odmerkih v območju od 0,5 mg do 2 mg na dan, ki so jih raziskovali. Sistemska izpostavljenost zdravilu v stanju dinamičnega ravnovesja, ocenjena s površino pod krivuljo [AUC] (0-24), je bila pri mladostnikih s telesno maso > 55 kg primerljiva z izpostavljenostjo, ki so jo pri enakih odmerkih ugotovili pri odrasli populaciji. Ko so zdravilo v odmerku 0,5 mg dajali dvakrat na dan, je bila dnevna izpostavljenost vareniklinu v stanju dinamičnega ravnovesja pri mladostnikih s telesno maso ≤ 55 kg v povprečju večja (za približno 40 %) v primerjavi z izpostavljenostjo, ki so jo ugotovili pri odrasli populaciji. Varnost in učinkovitost pri pediatrični populaciji, mlajši od 18 let, nista bili dokazani, zato priporočil glede odmerjanja ni mogoče dati (glejte poglavje 4.2).

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, plodnosti in embriofetalnega razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Pri podganjih samcih, ki so 2 leti dobivali vareniklin, so ugotovili od odmerka odvisno povečanje pojavnosti hibernoma (tumorja rjavega maščevja). Pri mladičih podgan, ki so dobivale vareniklin, so ugotovili manjšo plodnost in močnejšo reakcijo na slušni dražljaj (glejte poglavje 4.6). Te učinke so opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presegala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo. Predklinični podatki kažejo, da ima vareniklin okrepitevne učinke, čeprav so le-ti manj močni kot pri nikotinu. V kliničnih študijah pri ljudeh je bil potencial zlorabe pri vareniklinu majhen.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablet

mikrokristalna celuloza  
brezvodni kalcijev hidrogenfosfat  
premreženi natrijev karmelozat  
brezvodni koloidni silicijev dioksid  
magnezijev stearat

#### Filmska obloga

hipromeloza  
titanov dioksid (E171)  
makrogol 400  
indigotin (E132)  
triacetin

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

Plastenke: 2 leti.  
Pretisni omoti: 3 leta.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Pretisni omoti: Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.  
Plastenka iz HDPE: Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

### Pakiranja za vzdrževalno zdravljenje

Pretisni omoti iz PCTFE/PVC z aluminijasto prekrivno folijo v sekundarnem, toplotno zavarjenem pakiranju z 28 filmsko obloženimi tabletami po 1 mg.

Pretisni omoti iz PCTFE/PVC z aluminijasto prekrivno folijo v sekundarnem, toplotno zavarjenem pakiranju s 56 filmsko obloženimi tabletami po 1 mg.

Pretisni omoti iz PCTFE/PVC z aluminijasto prekrivno folijo v pakiranju z 28 filmsko obloženimi tabletami po 1 mg v škatli.

Pretisni omoti iz PCTFE/PVC z aluminijasto prekrivno folijo v pakiranju s 56 filmsko obloženimi tabletami po 1 mg v škatli.

Pretisni omoti iz PCTFE/PVC z aluminijasto prekrivno folijo v pakiranju s 112 filmsko obloženimi tabletami po 1 mg v škatli.

Pretisni omoti iz PCTFE/PVC z aluminijasto prekrivno folijo v pakiranju s 140 filmsko obloženimi tabletami po 1 mg v škatli.

Pretisni omoti iz PVC z aluminijasto prekrivno folijo v sekundarnem, toplotno zavarjenem pakiranju z 28 filmsko obloženimi tabletami po 1 mg.

Pretisni omoti iz PVC z aluminijasto prekrivno folijo v sekundarnem, toplotno zavarjenem pakiranju s 56 filmsko obloženimi tabletami po 1 mg.

Pretisni omoti iz PVC z aluminijasto prekrivno folijo v pakiranju z 28 filmsko obloženimi tabletami po 1 mg v škatli.

Pretisni omoti iz PVC z aluminijasto prekrivno folijo v pakiranju s 56 filmsko obloženimi tabletami po 1 mg v škatli.

Pretisni omoti iz PVC z aluminijasto prekrivno folijo v pakiranju s 112 filmsko obloženimi tabletami po 1 mg v škatli.

Pretisni omoti iz PVC z aluminijasto prekrivno folijo v pakiranju s 140 filmsko obloženimi tabletami po 1 mg v škatli.

Plastenka iz polietilena velike gostote (HDPE) s polipropilensko, za otroke varno zaporko, indukcijsko zapečaten z aluminijasto folijo/polietilenom, ki vsebuje 56 filmsko obloženih tablet po 1 mg.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Velika Britanija

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 26. september 2006  
Datum zadnjega podaljšanja: 29. junij 2016

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. IME ZDRAVILA

CHAMPIX 0,5 mg filmsko obložene tablete

CHAMPIX 1 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 0,5 mg filmsko obložena tableta vsebuje 0,5 mg vareniklina (v obliki vareniklinijevega tartrata).

Ena 1 mg filmsko obložena tableta vsebuje 1 mg vareniklina (v obliki vareniklinijevega tartrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložene tablete

0,5 mg filmsko obložene tablete velikosti 4 mm x 8 mm: bele, bikonveksne tablete kapsulaste oblike z oznako "Pfizer" na eni strani in "CHX 0.5" na drugi strani.

1 mg filmsko obložene tablete velikosti 5 mm x 10 mm: svetlomodre, bikonveksne tablete kapsulaste oblike z oznako "Pfizer" na eni strani in "CHX 1.0" na drugi strani.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo CHAMPIX je indicirano za prenehanje kajenja pri odraslih.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 1 mg vareniklina dvakrat na dan, in sicer po naslednji 1-tedenski titraciji:

|                              |                       |
|------------------------------|-----------------------|
| 1. do 3. dan:                | 0,5 mg enkrat na dan  |
| 4. do 7. dan:                | 0,5 mg dvakrat na dan |
| 8. dan do konca zdravljenja: | 1 mg dvakrat na dan   |

Bolnik si mora postaviti datum, ko bo nehal kaditi. Zdravilo CHAMPIX naj običajno začne uporabljati 1 do 2 tedna pred tem datumom (glejte poglavje 5.1). Bolniki naj se z zdravilom CHAMPIX zdravijo 12 tednov.

Pri bolnikih, ki po 12 tednih uspešno opustijo kajenje, se lahko odločimo za nadaljnji 12-tedenski cikel zdravljenja z zdravilom CHAMPIX v odmerku 1 mg dvakrat na dan za vzdrževanje abstinence (glejte poglavje 5.1).

Pri bolnikih, ki kajenja niso sposobni ali pripravljeni opustiti nenadoma, pride v poštev postopna opustitev z uporabo zdravila CHAMPIX. Bolniki morajo v prvih 12 tednih zdravljenja zmanjšati kajenje in ga popolnoma opustiti do konca tega obdobja zdravljenja. Nato morajo z jemanjem zdravila CHAMPIX nadaljevati še dodatnih 12 tednov, tako da je skupno trajanje zdravljenja 24 tednov (glejte poglavje 5.1).

Bolnikom, ki so za prenehanje motivirani in po predhodnem zdravljenju z zdravilom CHAMPIX niso opustili kajenja ali so po zdravljenju ponovno začeli kaditi, lahko koristi še en poskus opuščanja z zdravilom CHAMPIX (glejte poglavje 5.1).

Bolnikom, ki ne prenašajo neželenih učinkov zdravila CHAMPIX, lahko odmerek začasno ali stalno zmanjšamo na 0,5 mg dvakrat na dan.

Pri odvajanju od kajenja s pomočjo zdravil nastopi takoj po koncu zdravljenja povišano tveganje za ponoven začetek kajenja. Pri bolnikih z visokim tveganjem za ponoven začetek kajenja lahko razmislimo o postopnem zmanjševanju odmerka (glejte poglavje 4.4).

#### *Starostniki*

Prilagoditev odmerka pri starejših bolnikih ni potrebna (glejte poglavje 5.2). Ker je pri starejših bolnikih večja verjetnost za zmanjšano delovanje ledvic, je treba pri starejših bolnikih upoštevati stanje ledvic.

#### *Okvara ledvic*

Bolnikom z blago (ocenjeni očistek kreatinina  $> 50$  ml/min in  $\leq 80$  ml/min) do zmerno (ocenjeni očistek kreatinina  $\geq 30$  ml/min in  $\leq 50$  ml/min) okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi.

Bolnikom z zmerno okvaro ledvic lahko odmerek zmanjšamo na 1 mg enkrat na dan, če se pri njih pojavijo neželeni učinki, ki jih ne prenesejo.

Priporočeni odmerek zdravila CHAMPIX pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (ocenjeni očistek kreatinina  $< 30$  ml/min) je 1 mg enkrat na dan. Odmerjanje je treba začeti z 0,5 mg enkrat na dan prve 3 dni in nato povečati do 1 mg enkrat na dan. Pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic ni zadostnih izkušenj z zdravilom CHAMPIX, zato ga v tej populaciji bolnikov ni priporočljivo uporabljati (glejte poglavje 5.2).

#### *Okvara jeter*

Bolnikom z okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila CHAMPIX pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, še nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

#### Način uporabe

Zdravilo CHAMPIX je namenjeno za peroralno uporabo, tablete pa je treba pogoltniti cele, z vodo. Zdravilo CHAMPIX se lahko vzame s hrano ali brez nje.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Učinek prenehanja kajenja

Fiziološke spremembe, do katerih pride zaradi prenehanja kajenja, z zdravljenjem z zdravilom CHAMPIX ali brez njega, lahko spremenijo farmakokinetiko ali farmakodinamiko nekaterih zdravil, za katera bo morda potrebna prilagoditev odmerka (med takšnimi zdravili so teofilin, varfarin in insulin). Kajenje inducira CYP1A2, zato lahko prenehanje kajenja povzroči zvišanje koncentracije substratov CYP1A2 v plazmi.

## Nevropsihiatrični simptomi

V obdobju trženja so pri bolnikih, ki so poskušali opustiti kajenje z zdravilom CHAMPIX, poročali o spremembah v vedenju ali razmišljanju, anksioznosti, psihozi, nihanju razpoloženja, nasilnem vedenju, depresiji, samomorilnih mislih in vedenju ter poskusih samomora.

Opravili so obsežno randomizirano, dvojno slepo, z učinkovino in placebo nadzorovano študijo za primerjavo tveganja za pojav resnih nevropsihiatričnih dogodkov pri bolnikih s psihiatrično motnjo v anamnezi ali brez nje, zdravljenih za prenehanje kajenja z vareniklinom, bupropionom, nadomestnim zdravljenjem z nikotinskim obližem (NRT – *Nicotine Replacement Therapy*) ali placebo. Glavni opazovani dogodek varnosti je bil sestavljen iz nevropsihiatričnih neželenih dogodkov, o katerih so poročali v obdobju trženja.

Uporaba vareniklina pri bolnikih s psihiatrično motnjo v anamnezi ali brez nje ni bila povezana s povečanim tveganjem za pojav resnih nevropsihiatričnih neželenih dogodkov v sestavljenem glavnem opazovanem dogodku v primerjavi s placebo (glejte poglavje 5.1 Farmakodinamične lastnosti – *Študija pri preskušancih s psihiatrično motnjo v anamnezi ali brez nje*).

Depresivno razpoloženje, ki redko vključuje samomorilne misli in poskus samomora, je lahko simptom odtegnitve nikotina.

Zdravniki se morajo zavedati možnosti pojava resnih nevropsihiatričnih simptomov pri bolnikih, ki poskušajo opustiti kajenje z zdravljenjem ali brez njega. Če se med zdravljenjem z vareniklinom pojavijo resni nevropsihiatrični simptomi, morajo bolniki nemudoma prekiniti zdravljenje z vareniklinom in se posvetovati z zdravstvenim delavcem, da bo ponovno ocenil zdravljenje.

## Psihiatrične motnje v anamnezi

Prenehanje kajenja, z zdravljenjem ali brez njega, povezujejo s poslabšanjem že obstoječih psihiatričnih bolezni (npr. depresije).

Na voljo so podatki iz študij prenehanja kajenja z zdravilom CHAMPIX pri bolnikih s psihiatričnimi motnjami v anamnezi (glejte poglavje 5.1).

V kliničnem preskušanju prenehanja kajenja so o nevropsihiatričnih neželenih dogodkih pogosteje poročali pri bolnikih s psihiatričnimi motnjami v anamnezi kot pri bolnikih brez psihiatričnih motenj v anamnezi, ne glede na zdravljenje (glejte poglavje 5.1).

Pri bolnikih z anamnezo psihiatrične bolezni je potrebna previdnost, bolnikom pa je treba ustrezno svetovati.

## Epileptični napadi

V kliničnih preskušanjih in izkušnjah v obdobju trženja so poročali o epileptičnih napadih pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom CHAMPIX, in ki so v anamnezi imeli epileptične napade ali pa le-teh v anamnezi niso imeli. Zdravilo CHAMPIX je treba uporabljati previdno pri bolnikih z anamnezo epileptičnih napadov ali drugih stanj, ki lahko znižajo prag za epileptične napade.

## Prenehanje zdravljenja

Na koncu zdravljenja je bila prekinitve jemanja zdravila CHAMPIX pri do 3 % bolnikov povezana s povečano razdražljivostjo, slo po kajenju, depresijo in/ali nespečnostjo. Zdravnik mora bolnika na to ustrezno opozoriti in razmisliti oziroma se pogovoriti o potrebi po postopnem zmanjševanju odmerka.

## Srčnožilni dogodki

Bolnikom, ki jemljejo zdravilo CHAMPIX, je treba naročiti, naj svojega zdravnika obvestijo o pojavu novih ali poslabšanju obstoječih srčnožilnih simptomov in da naj ob znakih in simptomih miokardnega infarkta ali možganske kapi nemudoma poiščejo zdravniško pomoč (glejte poglavje 5.1).

## Preobčutljivostne reakcije

Pri bolnikih, zdravljenih z vareniklinom, obstajajo iz obdobja trženja poročila o preobčutljivostnih reakcijah, vključno z angioedemom. Klinični znaki vključujejo otekanje obraza, ust (jezika, ustnic in dlesni), vratu (grla in žrela) ter okončin. Poročali so o redkih primerih smrtno nevarnega angioedema, ki zahteva nujno medicinsko pomoč zaradi ogroženega dihanja. Bolniki, ki zaznajo te simptome, morajo zdravljenje z vareniklinom prekiniti in se nemudoma posvetovati z zdravnikom.

## Kožne reakcije

V obdobju trženja so pri bolnikih, ki uporabljajo vareniklin, poročali tudi o redkih, vendar hudih kožnih reakcijah, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom in multiformnim eritemom. Ker so lahko te kožne reakcije smrtno nevarne, mora bolnik ob prvih znakih izpuščaja ali kožne reakcije prekiniti z zdravljenjem in se nemudoma posvetovati z zdravnikom.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Glede na značilnosti vareniklina in dosedanje klinične izkušnje zdravilo CHAMPIX nima klinično pomembnih medsebojnih delovanj z drugimi zdravili. Prilagoditev odmerka zdravila CHAMPIX ali spodaj navedenih sočasno uporabljanih zdravil ni potrebna.

Študije *in vitro* kažejo, da ni verjetno, da bi vareniklin spremenil farmakokinetiko spojin, ki se primarno presnovijo z encimi citokroma P450.

Poleg tega presnova vareniklina predstavlja manj kot 10 % njegovega očistka, zato ni verjetno, da bi farmakokinetiko vareniklina spremenile učinkovine, ki vplivajo na sistem citokroma P450 (glejte poglavje 5.2); prilagoditev odmerka zdravila CHAMPIX torej ni potrebna.

Študije *in vitro* so pokazale, da vareniklin v terapevtskih koncentracijah pri človeku ne zavira transportnih beljakovin v ledvicah. Zato ni verjetno, da bi vareniklin vplival na učinkovine, ki se iz telesa odstranijo z ledvično sekrecijo (npr. metformin – glejte spodaj).

### Metformin

Vareniklin ni vplival na farmakokinetiko metformina, metformin pa ni vplival na farmakokinetiko vareniklina.

### Cimetidin

Sočasna uporaba cimetidina z vareniklinom je zaradi zmanjšanja ledvičnega očistka vareniklina povečala sistemsko izpostavljenost vareniklinu za 29 %. Pri osebah z normalnim delovanjem ledvic in pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic med sočasno uporabo cimetidina ni treba prilagoditi odmerka. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic se je treba sočasni uporabi cimetidina in vareniklina izogniti.

### Digoksin

Vareniklin ni spremenil farmakokinetike digoksina v stanju dinamičnega ravnovesja.



## Varfarin

Vareniklin ni spremenil farmakokinetike varfarina. Vareniklin ni vplival na protrombinski čas (INR). Prenehanje kajenja lahko samo po sebi spremeni farmakokinetiko varfarina (glejte poglavje 4.4).

## Alkohol

Kliničnih podatkov o možni interakciji med alkoholom in vareniklinom je malo. V obdobju trženja so poročali o povečanih intoksikacijskih učinkih alkohola pri bolnikih, zdravljenih z vareniklinom. Vzročna povezava med temi dogodki in uporabo vareniklina ni bila dokazana.

## Uporaba z drugimi zdravili za prenehanje kajenja

### *Bupropion*

Vareniklin ni spremenil farmakokinetike bupropiona v stanju dinamičnega ravnovesja.

### *Nadomestno zdravljenje z nikotinom (NRT)*

Ko so kadilcem 12 dni sočasno dajali vareniklin in transdermalno NRT, so ugotovili statistično pomembno znižanje povprečnega sistoličnega krvnega tlaka (povprečno 2,6 mmHg), izmerjenega zadnji dan študije. V tej študiji je bila pojavnost navzee, glavobola, bruhanja, omotice, dispepsije in utrujenosti večja pri uporabi kombiniranega zdravljenja kot samega NRT.

Varnost in učinkovitost zdravila CHAMPIX v kombinaciji z drugimi terapijami za prenehanje kajenja nista raziskani.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Manjše število podatkov o uporabi pri nosečnicah ni pokazalo malformacijske ali feto-/neonatalne toksičnosti vareniklina (glejte poglavje 5.1).

Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Iz previdnostnih razlogov se je uporabi vareniklina med nosečnostjo bolje izogibati (glejte poglavje 5.1).

### Dojenje

Ni znano, ali se vareniklin pri človeku izloča v materino mleko. Študije na živalih kažejo, da se vareniklin izloča v materino mleko. Pri odločitvi za nadaljevanje/prekinitev dojenja oz. za nadaljevanje/prekinitev zdravljenja z zdravilom CHAMPIX je treba upoštevati korist dojenja za otroka in korist zdravljenja z zdravilom CHAMPIX za žensko.

### Plodnost

Na voljo ni kliničnih podatkov o vplivih vareniklina na plodnost.

Predklinični podatki na podlagi standardnih študij o vplivih na plodnost pri podganah moškega in ženskega spola niso razkrili nobenih nevarnosti za ljudi (glejte poglavje 5.3).

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo CHAMPIX ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Povzroči lahko omotico in zaspanost in tako lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolniki naj ne vozijo, ne upravljajo zapletenih strojev in ne opravljajo drugih potencialno nevarnih dejavnosti, dokler ni znano, ali to zdravilo vpliva na njihovo sposobnost za te dejavnosti.

## 4.8 Neželeni učinki

### Povzetek varnostnega profila

Prenehanje kajenja lahko spremljajo različni simptomi, tako z zdravljenjem kot brez njega. Pri bolnikih, ki poskušajo opustiti kajenje, so bili opisani npr. disforično ali depresivno razpoloženje; nespečnost, razdražljivost, frustracija ali jeza; anksioznost, težave s koncentracijo; nemir; upočasnjen srčni utrip; večji apetit ali povečanje telesne mase. Nobenega poskusa ni bilo, da bi pri načrtovanju ali analizi študij zdravila CHAMPIX razlikovali med neželenimi učinki, povezanimi s proučevanim zdravilom, in neželenimi učinki, povezanimi z odtegnitvijo nikotina. Neželeni učinki temeljijo na oceni podatkov iz študij faz 2 in 3, opravljenih pred obdobjem trženja, in so posodobljeni na podlagi združenih podatkov iz 18 s placebom nadzorovanih študij, opravljenih pred obdobjem trženja in med njim, ki so vključevale približno 5.000 bolnikov, zdravljenih z vareniklinom.

Pri bolnikih, ki so po uvodnem obdobju titriranja dobivali priporočeni odmerek 1 mg dvakrat na dan, je bila najpogosteje zabeleženi neželeni učinek navzea (28,6 %). Večinoma se je navzea pojavila zgodaj v obdobju zdravljenja, bila je blaga do zmerno huda in je redko povzročila prekinitve zdravljenja.

### Preglednica neželenih učinkov

Vsi neželeni učinki, ki so se pojavili z večjo pojavnostjo kot pri placebo, so v spodnji preglednici navedeni po organskem sistemu in pogostnosti (zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) in redki ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

| Organski sistem                                      | Neželeni učinki zdravila  |
|--|---|
| <b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>             |   |
| Zelo pogosti   | nazofaringitis  |
| Pogosti  | bronhitis, sinuzitis  |
| Občasni  | glivična okužba, virusna okužba   |
| <b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>          |   |
| Redki  | zmanjšano število trombocitov   |
| <b>Presnovne in prehranske motnje</b>                |   |
| Pogosti  | povečana telesna masa, zmanjšan apetit, povečan apetit  |
| Občasni  | hiperglikemija  |
| Redki  | sladkorna bolezen, polidipsija  |
| <b>Psihiatrične motnje</b>                           |   |
| Zelo pogosti   | nenormalne sanje, nespečnost  |
| Občasni  | samomorilne misli, agresija, panična reakcija, nenormalno mišljenje, nemir, nihanje razpoloženja, depresija*, anksioznost*, halucinacije*, zvečan libido, zmanjšan libido |
| Redki  | psihoza, somnambulizem, nenormalno vedenje, disforija, bradifrenija   |
| <b>Bolezni živčevja</b>                              |   |
| Zelo pogosti   | glavobol  |
| Pogosti  | somnolenca, omotica, motnje okušanja  |
| Občasni  | epileptični napad, tremor, letargija, hipestezija   |
| Redki  | možganska kap, hipertonija, dizartrija, nenormalna koordinacija, hipogevzija, motnja cirkadianega ritma spanja  |
| <b>Očesne bolezni</b>                                |   |
| Občasni  | konjunktivitis, bolečine v očeh   |
| Redki  | skotom, obarvanje beločnice, midriaza, fotofobija, miopija, močnejše solzenje   |
| <b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b> |   |
| Občasni  | tinitus   |

| <b>Organski sistem</b>   | <b>Neželeni učinki zdravila</b>   |
|--|---|
| <b>Srčne bolezni</b>   |   |
| Občasni  | miokardni infarkt, angina pectoris, tahikardija, palpitacije, višja srčna frekvenca   |
| Redki  | atrijska fibrilacija, znižanje segmenta ST v elektrokardiogramu, zmanjšanje amplitude vala T v elektrokardiogramu   |
| <b>Žilne bolezni</b>   |   |
| Občasni  | zvišan krvni tlak, vročinski oblivi   |
| <b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>                       |   |
| Pogosti  | dispneja, kašelj  |
| Občasni  | vnetje zgornjih dihal, kongestija dihal, disfonija, alergijski rinitis, draženje žrela, kongestija sinusov, sindrom kašlja zgornjih dihalnih poti (pocejanje v žrelo), rinoreja |
| Redki  | bolečina v grlu, smrčanje   |
| <b>Bolezni prebavil</b>  |   |
| Zelo pogosti   | navzea  |
| Pogosti  | gastroezofagealna refluksna bolezen, bruhanje, zaprtje, driska, napihnjenost trebuha, bolečina v trebuhu, zobobol, dispepsija, flatulenca, suhost ust                           |
| Občasni  | hematoheziija, gastritis, spremembe navade v zvezi z odvajanjem blata, spahovanje, aftozni stomatitis, bolečine v dlesnih   |
| Redki  | hematemeza, nenormalno blato, obložen jezik   |
| <b>Bolezni kože in podkožja</b>  |   |
| Pogosti  | izpuščaj, pruritus  |
| Občasni  | eritem, akne, hiperhidroza, nočno znojenje  |
| Redki  | hude kožne reakcije, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom in multifornim eritemom, angioedem  |
| <b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>                         |   |
| Pogosti  | artralgiija, mialgiija, bolečina v hrbtu  |
| Občasni  | mišični krči, mišično-skeletna bolečina v prsnem košu   |
| Redki  | togost sklepov, kostohondritis  |
| <b>Bolezni sečil</b>   |   |
| Občasni  | polakisurija, nikturija   |
| Redki  | glikozurija, poliurija  |
| <b>Motnje reprodukcije in dojk</b>   |   |
| Občasni  | menoragija  |
| Redki  | izcedek iz nožnice, spolna disfunkcija  |
| <b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>                               |   |
| Pogosti  | bolečina v prsnem košu, utrujenost  |
| Občasni  | nelagodje v prsnem košu, gripi podobna bolezen, pireksija, astenija, splošno slabo počutje  |
| Redki  | občutek hladu, cista  |
| <b>Preiskave</b>   |   |
| Pogosti  | nenormalni izvidi testov jetrne funkcije  |
| Redki  | nenormalna analiza sperme, povečana vrednost C-reaktivnega proteina, znižana raven kalcija v krvi   |
| * Pogostnosti so ocenjene na podlagi kohortne opazovalne študije iz obdobja trženja. |   |

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**.

## 4.9 Preveliko odmerjanje

V okviru kliničnih preskušanj pred začetkom trženja zdravila ni bilo opisanih primerov prevelikega odmerjanja.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba uvesti standardne podporne ukrepe.

Dokazano je, da se vareniklin dializira pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic (glejte poglavje 5.2), ni pa izkušenj z dializiranjem po prevelikem odmerjanju.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila z delovanjem na živčevje; Zdravila za zdravljenje zasvojenosti; Zdravila za zdravljenje zasvojenosti z nikotinom. Oznaka ATC: N07BA03

#### Mehanizem delovanja

Vareniklin se z veliko afiniteto in selektivnostjo veže na  $\alpha 4\beta 2$  nevronske nikotinske holinergične receptorje in na njih deluje kot delni agonist – spojina, ki ima tako agonistično delovanje (z manjšo intrinzično učinkovitostjo kot nikotin) kot antagonistično delovanje v prisotnosti nikotina.

Elektrofiziološke študije *in vitro* in nevrokemične študije *in vivo* so pokazale, da se vareniklin veže na  $\alpha 4\beta 2$  nevronske nikotinske holinergične receptorje (nAChR) in stimulira receptorsko posredovano delovanje, vendar bistveno manj kot nikotin. Nikotin pri človeku tekmuje za isto vezavno mesto  $\alpha 4\beta 2$  nAChR, za katero ima vareniklin veliko afiniteto. Tako lahko vareniklin učinkovito onemogoči sposobnost nikotina za popolno aktiviranje receptorjev  $\alpha 4\beta 2$  in mezolimbicnega dopaminskega sistema, nevronskega mehanizma, ki je podlaga občutka okrepitev in ugodja pri kajenju. Vareniklin je močno selektiven in se na podvrsto receptorjev  $\alpha 4\beta 2$  veže močneje ( $K_i = 0,15$  nM) kot na druge pogoste nikotinske receptorje ( $\alpha 3\beta 4$   $K_i = 84$  nM,  $\alpha 7$   $K_i = 620$  nM,  $\alpha 1\beta\gamma\delta$   $K_i = 3,400$  nM) ali na nenikotinske receptorje in transporterje ( $K_i > 1$   $\mu$ M, razen na receptorje 5-HT<sub>3</sub>:  $K_i = 350$  nM).

#### Farmakodinamični učinki

Učinkovitost zdravila CHAMPIX pri prenehanju kajenja je posledica delno agonističnega delovanja vareniklina na nikotinskih receptorjih  $\alpha 4\beta 2$ , kjer njegova vezava zadostuje za ublažitev simptomov hlepenja in odtegnitve (agonistično delovanje), hkrati pa s preprečevanjem vezave nikotina na receptorje  $\alpha 4\beta 2$  zmanjšuje s kajenjem povezana občutka okrepitev in ugodja (antagonistično delovanje).

#### Klinična učinkovitost in varnost

Verjetnost za uspeh terapij za prenehanje kajenja je večja pri bolnikih, ki so za prenehanje motivirani in so deležni dodatnega svetovanja in podpore.

Učinkovitost zdravila CHAMPIX pri opustitvi kajenja so dokazala 3 klinična preskušanja, ki so zajela kronične kadilce cigaret ( $\geq 10$  cigaret na dan). Dva tisoč šeststo devetnajst (2.619) bolnikov je dobivalo zdravilo CHAMPIX v odmerku 1 mg dvakrat na dan (titriran med prvim tednom), 669 bolnikov je dobivalo bupropion v odmerku 150 mg dvakrat na dan (prav tako titriran), 684 bolnikov pa je dobivalo placebo.

#### *Primerjalni klinični študiji*

Dve identični dvojno slepi klinični preskušanja sta prospektivno primerjali učinkovitost zdravila CHAMPIX (1 mg dvakrat na dan), bupropiona s podaljšanim sproščanjem (150 mg dvakrat na dan) in

placeba pri prenehanju kajenja. V teh 52-tedenskih študijah so bolniki 12 tednov dobivali zdravilo, sledila pa je 40-tedenska faza brez njega.

Glavni opazovani dogodek v obeh študijah je bil z ogljikovim monoksidom (CO) preverjeni odstotek 4-tedenske trajne opustitve kajenja (4W-CQR – *4-Week Continuous Quit Rate*) od 9. do 12. tedna. Glavni opazovani dogodek je statistično pokazal, da je zdravilo CHAMPIX učinkovitejše od bupropiona in placeba.

Po 40-tedenski fazi brez zdravila je bil sekundarni opazovani dogodek v obeh študijah delež trajne abstinence (CA – *Continuous Abstinence Rate*) v 52. tednu. Delež CA je bil opredeljen kot odstotek vseh zdravljenih oseb, ki od 9. do vključno 52. tedna niso kadile (niti vdihata cigarete) in jim v izdihanem zraku niso izmerili > 10 ppm CO.

4W-CQR (od 9. do vključno 12. tedna) in odstotek CA (od 9. do vključno 52. tedna) iz študij 1 in 2 zajema spodnja preglednica:

|                                    | študija 1 (n = 1.022) |               | študija 2 (n = 1.023) |               |
|------------------------------------|-----------------------|---------------|-----------------------|---------------|
|                                    | 4W-CQR                | CA tedni 9-52 | 4W-CQR                | CA tedni 9-52 |
| CHAMPIX                            | 44,4 %                | 22,1 %        | 44,0 %                | 23,0 %        |
| bupropion                          | 29,5 %                | 16,4 %        | 30,0 %                | 15,0 %        |
| placebo                            | 17,7 %                | 8,4 %         | 17,7 %                | 10,3 %        |
| razmerje obov                      | 3,91                  | 3,13          | 3,85                  | 2,66          |
| CHAMPIX v primerjavi s placebom    | p < 0,0001            | p < 0,0001    | p < 0,0001            | p < 0,0001    |
| razmerje obov                      | 1,96                  | 1,45          | 1,89                  | 1,72          |
| CHAMPIX v primerjavi z bupropionom | p < 0,0001            | p = 0,0640    | p < 0,0001            | p = 0,0062    |

#### *Bolniki so navajali hlepenje, odtegnitvene učinke in okrepitevne učinke kajenja*

V obeh študijah, študiji 1 in študiji 2, je bilo med uporabo učinkovine hlepenja in odtegnitvenih učinkov statistično pomembno manj med bolniki, ki so bili randomizirani na zdravilo CHAMPIX, kot med tistimi, ki so dobivali placebo. Zdravilo CHAMPIX je v primerjavi s placebom tudi pomembno zmanjšal okrepitevne učinke kajenja, zaradi katerih lahko bolniki, ki med zdravljenjem kadijo, znova zapadejo v kadilsko vedenje. Med fazo dolgoročnega spremljanja brez zdravil niso merili učinkov vareniklina na hlepenje, odtegnitvene učinke in okrepitevne učinke kajenja.

#### *Študija vzdrževanja abstinence*

Tretja študija je ocenila koristi dodatnega 12-tedenskega zdravljenja z zdravilom CHAMPIX na vzdrževanje abstinence. Bolniki (n = 1.927) so v tej študiji, ki je bila prvih 12 tednov odprta, v tem obdobju dobivali zdravilo CHAMPIX v odmerku 1 mg dvakrat na dan. Bolniki, ki so do 12. tedna opustili kajenje, so bili nato randomizirani na prejemanje bodisi zdravila CHAMPIX (1 mg dvakrat na dan) ali placeba za dodatnih 12 tednov; celotna študija je trajala 52 tednov.

Glavni opazovani dogodek študije je bil s CO preverjeni odstotek trajne abstinence od 13. do vključno 24. tedna v dvojno slepi fazi zdravljenja. Ključni sekundarni opazovani dogodek je bil odstotek trajne abstinence (CA) od 13. do vključno 52. tedna.

Ta študija je pokazala, da dodatno 12-tedensko zdravljenje z zdravilom CHAMPIX v odmerku 1 mg dvakrat na dan za vzdrževanje prenehanja kajenja v primerjavi s placebom koristi; večja učinkovitost pri doseganju CA v primerjavi s placebom se je ohranila do vključno 52. tedna. Ključni rezultati so povzeti v spodnji preglednici:

**Stopnje trajne abstinence pri preskušancih, zdravljenih z zdravilom Champix ali placebom**

|                 | CHAMPIX<br>n = 602 | placebo<br>n = 604 | razlika<br>(95 % IZ)       | razmerje<br>obetov<br>(95 % IZ) |
|-----------------|--------------------|--------------------|----------------------------|---------------------------------|
| CA* tedni 13-24 | 70,6 %             | 49,8 %             | 20,8 %<br>(15,4 %; 26,2 %) | 2,47<br>(1,95; 3,15)            |
| CA* tedni 13-52 | 44,0 %             | 37,1 %             | 6,9 %<br>(1,4 %; 12,5 %)   | 1,35<br>(1,07; 1,70)            |

\*CA: Stopnja trajne abstinence (*Continuous Abstinence Rate*)

Trenutno je le malo kliničnih izkušenj z uporabo zdravila CHAMPIX z namenom določitve klinične učinkovitosti pri temnopoltih ljudeh.

*Poljubno izbran datum opustitve kajenja v obdobju od 1. do 5. tedna*

Učinkovitost in varnost vareniklina so ovrednotili pri kadilcih, ki so imeli možnost opustiti kajenje enkrat v časovnem obdobju od 1. do 5. tedna zdravljenja. V tej 24 tednov trajajoči študiji so bolniki zdravilo prejeli 12 tednov, temu obdobju pa je sledila 12 tednov trajajoča faza spremljanja. Do 4 tedne trajajoče (od 9. do 12. tedna) opustitve kajenja je prišlo pri 53,9 % bolnikov, ki so prejeli vareniklin in pri 19,4 % bolnikov, ki so prejeli placebo (razlika = 34,5 %, 95 % IZ: 27,0 % - 42,0 %), do trajne opustitve kajenja od 9. do 24 tedna pa je prišlo pri 35,2 % bolnikov, ki so prejeli vareniklin in pri 12,7 % bolnikov, ki so prejeli placebo (razlika = 22,5 %, 95 % IZ: 15,8 % - 29,1 %). Bolnikom, ki ne želijo ali niso zmožni postaviti ciljnega datuma opustitve kajenja v 1-2 tednih, je mogoče ponuditi, da z zdravljenjem začnejo, nato pa izberejo svoj lasten datum opustitve kajenja v 5 tednih.

*Študija pri preskušancih, ki so bili ponovno zdravljeni z zdravilom CHAMPIX*

Zdravilo CHAMPIX so ovrednotili v dvojno slepem, s placebom nadzorovanem preskušanju pri 494 bolnikih, ki so z zdravilom CHAMPIX že poskusili opustiti kajenje in pri tem niso uspeli ali so po zdravljenju ponovno začeli kaditi. Preskušanci, pri katerih se je med predhodnim zdravljenjem pojavil resen neželeni učinek, so bili izključeni. Preskušance so v razmerju 1 : 1 randomizirali v skupino, ki je 12 tednov prejela zdravilo CHAMPIX 1 mg dvakrat na dan (n = 249), in skupino, ki je prejela placebo (n = 245), nato pa so jih spremljali še do 40 tednov po zdravljenju. Bolniki, vključeni v to študijo, so v preteklosti jemali zdravilo CHAMPIX za opustitev kajenja (s skupnim trajanjem zdravljenja vsaj dva tedna) vsaj tri mesece pred vključitvijo v študijo in so kadili vsaj štiri tedne.

Bolniki, zdravljeni z zdravilom CHAMPIX, so imeli boljše s CO preverjeno abstinenco od 9. do 12. tedna in od 9. do 52. tedna v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo. Ključni rezultati so povzeti v spodnji preglednici:

**Stopnje trajne abstinence pri preskušancih, zdravljenih z zdravilom Champix ali placebom**

|                | CHAMPIX<br>n = 249 | placebo<br>n = 245 | razmerje obetov (95 % IZ),<br>vrednost p |
|----------------|--------------------|--------------------|--|
| CA* tedni 9-12 | 45,0 %             | 11,8 %             | 7,08 (4,34; 11,55),<br>p < 0,0001        |
| CA* tedni 9-52 | 20,1 %             | 3,3 %              | 9,00 (3,97; 20,41),<br>p < 0,0001        |

\*CA: Stopnja trajne abstinence (*Continuous Abstinence Rate*)

*Postopna opustitev kajenja*

Zdravilo CHAMPIX so ocenili v 52-tedenski dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji pri 1.510 preskušancih, ki kajenja niso bili sposobni ali pripravljene opustiti v štirih tednih, vendar so bili pripravljene postopno zmanjšati kajenje v obdobju 12 tednov pred prenehanjem. Preskušance so randomizirali na prejetje 1 mg zdravila CHAMPIX dvakrat na dan (n = 760) ali placeba (n = 750) za obdobje 24 tednov, nato pa so jih po koncu zdravljenja spremljali do 52. tedna. Preskušancem so dali navodilo, naj do konca prvih štirih tednov zdravljenja zmanjšajo število pokajenih cigaret za vsaj 50 odstotkov, nato pa še za nadaljnjih 50 odstotkov od 4. do 8. tedna zdravljenja, s ciljem doseči

popolno abstinenco v 12 tednih. Po začetnem 12-tedenskem obdobju zmanjševanja so preskušanci nadaljevali z zdravljenjem še dodatnih 12 tednov. Preskušanci, zdravljeni z zdravilom CHAMPIX, so imeli pomembno večjo stopnjo trajne abstinence v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo. Ključni rezultati so povzeti v spodnji preglednici:

**Stopnje trajne abstinence pri preskušancih, zdravljenih z zdravilom Champix ali placebom**

|                 | CHAMPIX<br>n = 760 | placebo<br>n = 750 | razmerje obov (95 % IZ),<br>vrednost p |
|-----------------|--------------------|--------------------|--|
| CA* tedni 15-24 | 32,1 %             | 6,9 %              | 8,74 (6,09; 12,53),<br>p < 0,0001      |
| CA* tedni 21-52 | 27,0 %             | 9,9 %              | 4,02 (2,94; 5,50),<br>p < 0,0001       |

\*CA: Stopnja trajne abstinence (*Continuous Abstinence Rate*)

Varnostni profil zdravila CHAMPIX v tej študiji je bil skladen s tistim iz študij pred začetkom trženja.

*Preskušanci s srčnožilnimi boleznimi*

Zdravilo CHAMPIX je bilo ovrednoteno v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji pri bolnikih s stabilno srčnožilno boleznijo (ki ni bila hipertenzija ali je spremljala hipertenzijo), ki je bila diagnosticirana več kot 2 meseca. Preskušanci so 12 tednov prejeli zdravilo CHAMPIX 1 mg dvakrat na dan (n = 353) ali placebo (n = 350), zdravljenju pa je sledilo 40 tednov dolgo obdobje spremljanja. 4-tedenska trajna opustitev kajenja (4W-CQR) je pri vareniklinu znašala 47,3 %, pri placebu pa 14,3 %, trajna abstinenca (CA) od 9. do 52. tedna pa je pri vareniklinu znašala 19,8 %, pri placebu pa 7,4 %.

Smrti in resne srčnožilne dogodke je pregledal neodvisni odbor. Naslednji potrjeni dogodki so se v obeh skupinah med zdravljenjem (ali v obdobju 30 dni po zdravljenju) pojavljali s pogostostjo  $\geq 1$  %: miokardni infarkt brez smrtnega izida (1,1 % za zdravilo CHAMPIX in 0,3 % za placebo) in hospitalizacija zaradi angine pektoris (0,6 % v primerjavi z 1,1 %). V do 52 tednov dolgem obdobju spremljanja, med katerim bolniki zdravila niso prejeli, so bili potrjeni dogodki naslednji: potreba po koronarni revaskularizaciji (2,0 % v primerjavi z 0,6 %), hospitalizacija zaradi angine pektoris (1,7 % v primerjavi z 1,1 %) in na novo postavljena diagnoza periferne žilne bolezni ali sprejem zaradi periferne žilne bolezni (1,4 % v primerjavi z 0,6 %). Pri nekaterih od bolnikov, ki so potrebovali koronarno revaskularizacijo, je bila le-ta narejena kot del zdravljenja miokardnega infarkta brez smrtnega izida ali hospitalizacije zaradi angine pektoris. Do smrti iz srčnožilnih vzrokov je v obdobju 52 tednov trajajoče študije prišlo pri 0,3 % bolnikov v skupini, ki je prejela zdravilo CHAMPIX, in pri 0,6 % bolnikov v skupini, ki je prejela placebo.

Meta analiza 15 kliničnih preskušanj, pri katerih je zdravljenje trajalo  $\geq 12$  tednov, v njih pa sta bila vključena 7.002 bolnika (4.190 CHAMPIX, 2.812 placebo), je bila opravljena z namenom sistematične ocene srčnožilne varnosti zdravila CHAMPIX. Zgoraj opisana študija pri bolnikih s stabilno srčnožilno boleznijo je bila vključena v meta analizo.

Ključna analiza srčnožilne varnosti je vključevala pojavljanje in čas pojavljanja sestavljenega opazovanega dogodka izrazitejši srčnožilni neželeni učinki (MACE – *Major Adverse Cardiovascular Events*), ki so definirani kot srčnožilna smrt, miokardni infarkt brez smrtnega izida in možganska kap brez smrtnega izida. Te dogodke, vključene v opazovani dogodek, je presojal neodvisni odbor, ki ni vedel, katero zdravilo je posamezna skupina bolnikov prejela. Na splošno je med zdravljenjem v preskušanjih, ki so bila vključena v meta analizo, prišlo do majhnega števila primerov MACE (CHAMPIX 7 [0,17 %]; placebo 2 [0,07 %]). Poleg tega je do majhnega števila primerov MACE (CHAMPIX 13 [0,31 %]; placebo 6 [0,21 %]) prišlo v 30 dneh po zdravljenju.

Meta analiza je pokazala, da je izpostavljenost zdravilu CHAMPIX imela za posledico razmerje tveganja za MACE, ki je znašalo 2,83 (95 % interval zaupanja od 0,76 do 10,55, p = 0,12) za bolnike med zdravljenjem in 1,95 (95 % interval zaupanja od 0,79 do 4,82, p = 0,15) za bolnike v obdobju do 30 dni po zdravljenju. To je enakovredno ocenjenemu povečanju števila dogodkov MACE, ki znaša 6,5 na 1.000 bolnikov-let med zdravljenjem, in 6,3 na 1.000 bolnikov-let v obdobju do 30 dni po

zdravljenju. Razmerje tveganja za MACE je bilo večje pri bolnikih, ki imajo srčnožilne dejavnike tveganja poleg kajenja, v primerjavi z bolniki, ki poleg kajenja nimajo drugih srčnožilnih dejavnikov tveganja. V meta analizi sta bili stopnja umrljivosti iz vseh vzrokov (CHAMPIX 6 [0,14 %]; placebo 7 [0,25 %]) in stopnja srčnožilne umrljivosti (CHAMPIX 2 [0,05 %]; placebo 2 [0,07 %]) podobni v skupinah, ki so prejemale zdravilo CHAMPIX, in v skupinah, ki so prejemale placebo.

*Študija za oceno srčnožilne varnosti pri preskušancih s psihiatrično motnjo v anamnezi ali brez nje*  
Srčnožilno varnost zdravila CHAMPIX so ovrednotili v Študiji pri preskušancih s psihiatrično motnjo v anamnezi ali brez nje (matična študija; glejte poglavje 5.1 – *Nevropsihiatrična varnost*) in v podaljšanju te študije brez zdravljenja, imenovanem Študija za oceno srčnožilne varnosti, v katero so vključili 4.595 od 6.293 preskušancev, ki so zaključili matično študijo (n = 8.058), in jih spremljali do vključno 52. tedna. Od vseh preskušancev, zdravljenih v matični študiji, jih je 1.749 (21,7 %) imelo zmerno srčnožilno tveganje, 644 (8,0 %) pa veliko srčnožilno tveganje, določeno po Framinghamski lestvici.

Primarni opazovani dogodek srčnožilne varnosti je bil čas do pojava izrazitejših srčnožilnih neželenih učinkov (MACE), ki so definirani kot srčnožilna smrt, miokardni infarkt brez smrtnega izida ali možganska kap brez smrtnega izida med zdravljenjem. Smrti in srčnožilne dogodke je presojal neodvisni odbor, ki ni vedel, katero zdravilo je posamezna skupina bolnikov prejela.

Naslednja preglednica prikazuje pojavnost MACE in razmerja ogroženosti v primerjavi s placebom za vse zdravljene skupine za obdobje med zdravljenjem, obdobje zdravljenja in dodatnih 30 dni ter do konca študije.

|  | <b>CHAMPIX<br/>n = 2.016</b> | <b>bupropion<br/>n = 2.006</b> | <b>NRT<br/>n = 2.022</b> | <b>placebo<br/>n = 2.014</b> |
|--|------------------------------|--------------------------------|--------------------------|------------------------------|
| <b>med zdravljenjem</b>                                      |                              |                                |                          |                              |
| MACE, n (%)  | 1 (0,05)                     | 2 (0,10)                       | 1 (0,05)                 | 4 (0,20)                     |
| razmerje ogroženosti<br>(95 % IZ) v primerjavi s<br>placebom | 0,29 (0,05; 1,68)            | 0,50 (0,10; 2,50)              | 0,29 (0,05; 1,70)        |                              |
| <b>med zdravljenjem plus 30 dni</b>                          |                              |                                |                          |                              |
| MACE, n (%)  | 1 (0,05)                     | 2 (0,10)                       | 2 (0,10)                 | 4 (0,20)                     |
| razmerje ogroženosti<br>(95 % IZ) v primerjavi s<br>placebom | 0,29 (0,05; 1,70)            | 0,51 (0,10; 2,51)              | 0,50 (0,10; 2,48)        |                              |
| <b>do konca študije</b>                                      |                              |                                |                          |                              |
| MACE, n (%)  | 3 (0,15)                     | 9 (0,45)                       | 6 (0,30)                 | 8 (0,40)                     |
| razmerje ogroženosti<br>(95 % IZ) v primerjavi s<br>placebom | 0,39 (0,12; 1,27)            | 1,09 (0,42; 2,83)              | 0,75 (0,26; 2,13)        |                              |

Uporaba zdravila CHAMPIX, bupropiona in NRT v primerjavi s placebom pri kadilcih, ki so se zdravili do 12 tednov in so jih nato spremljali do 1 leta, ni bila povezana s povečanim tveganjem za pojav srčnožilnih neželenih učinkov, čeprav zaradi na splošno sorazmerno majhnega števila dogodkov povezave ni mogoče povsem izključiti.

#### *Osebe z blago do zmerno kronično obstruktivsko pljučno boleznijo (KOPB)*

Učinkovitost in varnost uporabe zdravila CHAMPIX (1 mg dvakrat na dan) za opustitev kajenja pri osebah z blago do zmerno KOPB so dokazali v randomiziranem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanim kliničnem preskušanju. V tej 52 tednov trajajoči študiji so bolniki zdravilo prejeli 12 tednov, temu pa je sledilo 40 tednov dolgo obdobje spremljanja, med katerim bolniki zdravila niso prejeli. Glavni opazovani dogodek študije je bil s CO preverjeni odstotek 4-tedenske trajne opustitve kajenja (4W-CQR) od 9. do 12. tedna, ključni sekundarni opazovani dogodek pa je bila trajna abstinenca (CA) od 9. do 52. tedna. Varnostni profil vareniklina je bil primerljiv s poročili iz



drugih preskušanj pri splošni populaciji, vključno z varnostjo učinkov na pljuča. Rezultati za 4W-CQR (od 9. do 12. tedna) in odstotek CA (od 9. do 52. tedna) so prikazani v naslednji preglednici:

|   | <b>4W-CQR</b>      | <b>CA 9. - 52. teden</b> |
|---|--------------------|--------------------------|
| CHAMPIX, (n = 248)                                      | 42,3 %             | 18,5 %                   |
| placebo, (n = 251)                                      | 8,8 %              | 5,6 %                    |
| razmerje obetov<br>(CHAMPIX v primerjavi s<br>placebom) | 8,40<br>p < 0,0001 | 4,04<br>p < 0,0001       |

#### *Študija pri preskušancih s hudo depresivno motnjo v anamnezi*

Učinkovitost vareniklina so potrdili v randomiziranem, s placebom nadzorovanem preskušanju pri 525 preskušancih, ki so imeli hudo depresijo v anamnezi v zadnjih dveh letih ali so bili trenutno stabilno zdravljeni. Stopnje prenehanja pri tej populaciji so bile podobne stopnjam, o katerih so poročali pri splošni populaciji. Stopnja trajne abstinence od 9. do 12. tedna je bila 35,9 % pri skupini, ki je prejela zdravljenje z vareniklinom, v primerjavi s 15,6 % pri skupini, ki je prejela placebo (OR 3,35 (95 % IZ 2,16-5,21)), od 9 do 52 tedna pa 20,3 % v primerjavi z 10,4 % (OR 2,36 (95 % IZ 1,40-3,98)). Najpogostejši neželeni učinki ( $\geq 10$  %) pri bolnikih, ki so prejeli vareniklin, so bili navzea (27,0 % v primerjavi z 10,4 % pri placebu), glavobol (16,8 % v primerjavi z 11,2 %), nenormalne sanje (11,3 % v primerjavi z 8,2 %), nespečnost (10,9 % v primerjavi s 4,8 %) in razdražljivost (10,9 % v primerjavi z 8,2 %). Pri psihiatričnih lestvicah ni bilo razlik med skupinama, ki sta prejeli vareniklin in placebo, ali splošnega poslabšanja depresije pri katerikoli izmed skupin v času trajanja študije.

#### *Študija pri preskušancih s stabilno shizofrenijo ali shizoafektivno motnjo*

Varnost in prenašanje vareniklina so ocenili v dvojno slepi študiji pri 128 kadilcih s stabilno shizofrenijo ali shizoafektivno motnjo, ki so jemali antipsihotike; v razmerju 2:1 so bili randomizirani v skupino, ki je prejela vareniklin (1 mg dvakrat na dan), ali v skupino, ki je prejela placebo; študija je trajala 12 tednov, obdobje spremljanja brez zdravila pa 12 tednov.

Najpogostejši neželeni učinki pri preskušancih, ki so prejeli vareniklin, so bili navzea (23,8 % v primerjavi s 14,0 % pri placebu), glavobol (10,7 % v primerjavi z 18,6 % pri placebu) in bruhanje (10,7 % v primerjavi z 9,3 % pri placebu). Med poročanimi nevropsihiatričnimi neželenimi učinki je bila nespečnost edini neželeni učinek, o katerem so poročali pri  $\geq 5$  % preskušancev v katerikoli od obeh skupin, pri čemer je bila v skupini, ki je prejela vareniklin, pogostejša v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (9,5 % v primerjavi s 4,7 %).

Pri nobeni od preskušanih skupin se shizofrenija ni poslabšala, upoštevajoč kriterije psihiatričnih lestvic; prav tako ni bilo sprememb glede ekstrapiramidnih znakov. V skupini, ki je prejela vareniklin, je v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo, več preskušancev poročalo o razmišljanju o samomoru ali samomorilnem vedenju pred vključitvijo v študijo (osebna anamneza) ter po koncu obdobja, v katerem so prejeli zdravilo (na 33. do 85. dan po zadnjem prejetem odmerku zdravila). V obdobju, v katerem so prejeli zdravilo, je bila pogostnost s samomorom povezanih dogodkov podobna med preskušanci, ki so prejeli vareniklin, ter preskušanci, ki so prejeli placebo (11 v primerjavi z 9,3 %). Delež preskušancev s samomorom povezanimi dogodki v obdobju prejetja zdravila v primerjavi z obdobjem po končanem prejetju zdravila je bil nespremenjen v skupini, ki je prejela vareniklin; v skupini, ki je prejela placebo, je bil ta delež v obdobju po končanem prejetju zdravila manjši. Čeprav dejanskih samomorov ni bilo, so pri preskušancu, ki je prejel vareniklin, poročali o enem poskusu samomora; preskušanec je v preteklosti večkrat poskušal storiti samomor. Omejeni podatki iz zadevne študije prenehanja kajenja ne zadostujejo za dokončne zaključke glede varnosti pri bolnikih s shizofrenijo ali shizoafektivno motnjo.

*Študija nevropsihiatrične varnosti pri preskušancih s psihiatrično motnjo v anamnezi ali brez nje*  
Vareniklin so ovrednotili v randomizirani, dvojno slepi, z učinkovino in placebom nadzorovani študiji, ki je vključevala preskušance s psihiatrično motnjo v anamnezi (psihiatrična kohorta, n = 4.074) in

preskušance brez psihiatrične motnje v anamnezi (nepsihiatrična kohorta, n = 3.984). Preskušance, stare 18-75 let, ki so pokadili 10 ali več cigaret na dan, so randomizirali v razmerju 1:1:1:1 v skupino, ki je prejela vareniklin 1 mg dvakrat na dan, v skupino, ki je prejela bupropion SR 150 mg dvakrat na dan, v skupino z nadomestnim zdravljenjem z nikotinskim obližem (NRT) 21 mg/dan s postopnim zmanjševanjem, ali v skupino s placebom za 12-tedensko obdobje zdravljenja; nato so jih spremljali še nadaljnjih 12 tednov po zdravljenju.

Glavni opazovani dogodek varnosti je bil sestavljen iz naslednjih nevropsihiatričnih (NPS – *Neuropsychiatric*) neželenih dogodkov: huda anksioznost, depresija, nenormalno počutje ali sovražnost in/ali zmerna do huda agitacija, agresija, blodnje, halucinacije, morilske misli, manija, panika, paranoja, psihoza, samomorilne misli, samomorilno vedenje ali samomor.

Naslednja preglednica prikazuje deleže neželenih dogodkov sestavljenega glavnega opazovanega dogodka NPS po zdravljenih skupinah in razlike v tveganjih (RD – *Risk Differences*) (95 % IZ) v primerjavi s placebom v **nepsihiatrični kohorti**.

Poleg tega preglednica prikazuje tudi podskupino hudih neželenih dogodkov (AE – *Adverse Event*) sestavljenega opazovanega dogodka NPS:

|   | <b>nepsihiatrična kohorta<br/>n = 3.984</b> |                        |                        |                |
|---|---|------------------------|------------------------|----------------|
|   | <b>vareniklin</b>                           | <b>bupropion</b>       | <b>NRT</b>             | <b>placebo</b> |
| <b>število zdravljenih bolnikov</b>                             | 990   | 989                    | 1.006                  | 999            |
| <b>AE sestavljenega glavnega opazovanega dogodka NPS, n (%)</b> | 13 (1,3)                                    | 22 (2,2)               | 25 (2,5)               | 24 (2,4)       |
| <b>RD (95 % IZ) v primerjavi s placebom</b>                     | -1,28<br>(-2,40; -0,15)                     | -0,08<br>(-1,37; 1,21) | -0,21<br>(-1,54; 1,12) |                |
| <b>hudi AE sestavljenega opazovanega dogodka NPS, n (%)</b>     | 1 (0,1)                                     | 4 (0,4)                | 3 (0,3)                | 5 (0,5)        |

AE – neželeni dogodek; NRT – nadomestno zdravljenje z nikotinskim obližem

Deleži sestavljenega opazovanega dogodka so bili majhni v vseh zdravljenih skupinah in so bili podobni ali manjši za vsako zdravljenje z učinkovino v primerjavi s placebom. Uporaba vareniklina, bupropiona in NRT v nepsihiatrični kohorti ni bila povezana s pomembno povečanim tveganjem za NPS neželene dogodke v sestavljenem glavnem opazovanem dogodku v primerjavi s placebom (95 % intervali zaupanja so bili manjši od, ali so vključevali, nič).

Odstotek preskušancev s samomorilnimi mislimi in/ali vedenjem glede na lestvico C-SSRS (C-SSRS – *Columbia Suicide Severity Rating Scale*) v skupinah, ki sta prejeli vareniklin in placebo, je bil v času zdravljenja in spremljanja brez zdravljenja podoben, kot prikazuje spodnja preglednica:

|                                  | <b>nepsihiatrična kohorta<br/>n = 3.984</b> |  |                                    |                                      |
|----------------------------------|---|--|------------------------------------|--------------------------------------|
|                                  | <b>vareniklin<br/>n = 990<br/>n (%)</b>     | <b>bupropion<br/>n = 989<br/>n (%)</b> | <b>NRT<br/>n = 1.006<br/>n (%)</b> | <b>placebo<br/>n = 999<br/>n (%)</b> |
| <b>med zdravljenjem</b>          |   |  |                                    |                                      |
| število ocenjenih                | 988   | 983                                    | 996                                | 995                                  |
| samomorilno vedenje in/ali misli | 7 (0,7)                                     | 4 (0,4)                                | 3 (0,3)                            | 7 (0,7)                              |
| samomorilno vedenje              | 0   | 0                                      | 1 (0,1)                            | 1 (0,1)                              |
| samomorilne misli                | 7 (0,7)                                     | 4 (0,4)                                | 3 (0,3)                            | 6 (0,6)                              |
| <b>med spremljanjem</b>          |   |  |                                    |                                      |
| število ocenjenih                | 807   | 816                                    | 800                                | 805                                  |

|                                  | <b>nepsihiatrična kohorta</b><br><b>n = 3.984</b> |                                |                                  |                                |
|----------------------------------|---|--------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
|                                  | <b>vareniklin</b>                                 | <b>bupropion</b>               | <b>NRT</b>                       | <b>placebo</b>                 |
|                                  | <b>n = 990</b><br><b>n (%)</b>                    | <b>n = 989</b><br><b>n (%)</b> | <b>n = 1.006</b><br><b>n (%)</b> | <b>n = 999</b><br><b>n (%)</b> |
| samomorilno vedenje in/ali misli | 3 (0,4)   | 2 (0,2)                        | 3 (0,4)                          | 4 (0,5)                        |
| samomorilno vedenje              | 0   | 1 (0,1)                        | 0                                | 0                              |
| samomorilne misli                | 3 (0,4)   | 2 (0,2)                        | 3 (0,4)                          | 4 (0,5)                        |

NRT – nadomestno zdravljenje z nikotinskim obližem

Zabeležili so en samomor, ki ga je med zdravljenjem storil preskušaneec, ki je prejemal placebo v nepsihiatrični kohorti.

Naslednja preglednica prikazuje deleže neželenih dogodkov sestavljenega glavnega opazovanega dogodka NPS po zdravljenih skupinah in RD (95 % IZ) v primerjavi s placebom v **psihiatrični kohorti**. Prikazane so tudi posamezne komponente opazovanega dogodka.

Poleg tega preglednica prikazuje tudi podskupino hudih AE sestavljenega opazovanega dogodka NPS:

|   | <b>psihiatrična kohorta</b><br><b>n = 4.074</b> |                       |                       |                |
|---|---|-----------------------|-----------------------|----------------|
|   | <b>vareniklin</b>                               | <b>bupropion</b>      | <b>NRT</b>            | <b>placebo</b> |
| <b>število zdravljenih bolnikov</b>                             | 1.026   | 1.017                 | 1.016                 | 1.015          |
| <b>AE sestavljenega glavnega opazovanega dogodka NPS, n (%)</b> | 67 (6,5)  | 68 (6,7)              | 53 (5,2)              | 50 (4,9)       |
| <b>RD (95 % IZ) v primerjavi s placebom</b>                     | 1,59<br>(-0,42; 3,59)                           | 1,78<br>(-0,24; 3,81) | 0,37<br>(-1,53; 2,26) |                |
| <b>komponente AE glavnega opazovanega dogodka NPS, n (%):</b>   |   |                       |                       |                |
| anksioznost <sup>a</sup>  | 5 (0,5)   | 4 (0,4)               | 6 (0,6)               | 2 (0,2)        |
| depresija <sup>a</sup>  | 6 (0,6)   | 4 (0,4)               | 7 (0,7)               | 6 (0,6)        |
| nenormalno počutje <sup>a</sup>                                 | 0   | 1 (0,1)               | 0                     | 0              |
| sovražnost <sup>a</sup>   | 0   | 0                     | 0                     | 0              |
| agitacija <sup>b</sup>  | 25 (2,4)  | 29 (2,9)              | 21 (2,1)              | 22 (2,2)       |
| agresija <sup>b</sup>   | 14 (1,4)  | 9 (0,9)               | 7 (0,7)               | 8 (0,8)        |
| blodnje <sup>b</sup>  | 1 (0,1)   | 1 (0,1)               | 1 (0,1)               | 0              |
| halucinacije <sup>b</sup>                                       | 5 (0,5)   | 4 (0,4)               | 2 (0,2)               | 2 (0,2)        |
| morilske misli <sup>b</sup>                                     | 0   | 0                     | 0                     | 0              |
| manija <sup>b</sup>   | 7 (0,7)   | 9 (0,9)               | 3 (0,3)               | 6 (0,6)        |
| panika <sup>b</sup>   | 7 (0,7)   | 16 (1,6)              | 13 (1,3)              | 7 (0,7)        |
| paranoja <sup>b</sup>   | 1 (0,1)   | 0                     | 0                     | 2 (0,2)        |
| psihoza <sup>b</sup>  | 4 (0,4)   | 2 (0,2)               | 3 (0,3)               | 1 (0,1)        |
| samomorilno vedenje <sup>b</sup>                                | 1 (0,1)   | 1 (0,1)               | 0                     | 1 (0,1)        |
| samomorilne misli <sup>b</sup>                                  | 5 (0,5)   | 2 (0,2)               | 3 (0,3)               | 2 (0,2)        |
| samomor <sup>b</sup>  | 0   | 0                     | 0                     | 0              |
| <b>hudi AE sestavljenega opazovanega dogodka NPS, n (%)</b>     | 14 (1,4)  | 14 (1,4)              | 14 (1,4)              | 13 (1,3)       |

AE – neželeni dogodek; <sup>a</sup>Stopnja – huda jakost AE; <sup>b</sup>Stopnja – zmerna in huda jakost AE; NRT – nadomestno zdravljenje z nikotinskim obližem

Pri bolnikih v psihiatrični kohorti so v vsaki zdravljeni skupini poročali o več dogodkih v primerjavi z nepsihiatrično kohorto, poleg tega je bila pojavnost dogodkov v sestavljenem opazovanem dogodku večja za vsako zdravljenje z učinkovino v primerjavi s placebom. Vendar pa uporaba vareniklina, bupropiona in NRT v psihiatrični kohorti ni bila povezana s pomembno

povečanim tveganjem za NPS neželene dogodke v sestavljenem glavnem opazovanem dogodku v primerjavi s placebo (95 % intervali zaupanja so vključevali nič).

V psihiatrični kohorti je bil odstotek preskušancev s samomorilnimi mislimi in/ali vedenjem glede na lestvico C-SSRS v skupinah, ki sta prejemale vareniklin in placebo, v času zdravljenja in spremljanja brez zdravljenja podoben, kot prikazuje spodnja preglednica:

|                                  | <b>psihiatrična kohorta</b><br><b>n = 4.074</b>       |  |  |  |
|----------------------------------|---|--|--|--|
|                                  | <b>vareniklin</b><br><b>n = 1.026</b><br><b>n (%)</b> | <b>bupropion</b><br><b>n = 1.017</b><br><b>n (%)</b> | <b>NRT</b><br><b>n = 1.016</b><br><b>n (%)</b> | <b>placebo</b><br><b>n = 1.015</b><br><b>n (%)</b> |
| <b>med zdravljenjem</b>          |   |  |  |  |
| število ocenjenih                | 1.017   | 1.012  | 1.006  | 1.006  |
| samomorilno vedenje in/ali misli | 27 (2,7)  | 15 (1,5)   | 20 (2,0)                                       | 25 (2,5)   |
| samomorilno vedenje              | 0   | 1 (0,1)  | 0  | 2 (0,2)  |
| samomorilne misli                | 27 (2,7)  | 15 (1,5)   | 20 (2,0)                                       | 25 (2,5)   |
| <b>med spremljanjem</b>          |   |  |  |  |
| število ocenjenih                | 833   | 836  | 824  | 791  |
| samomorilno vedenje in/ali misli | 14 (1,7)  | 4 (0,5)  | 9 (1,1)  | 11 (1,4)   |
| samomorilno vedenje              | 1 (0,1)   | 0  | 1 (0,1)  | 1 (0,1)  |
| samomorilne misli                | 14 (1,7)  | 4 (0,5)  | 9 (1,1)  | 11 (1,4)   |

NRT – nadomestno zdravljenje z nikotinskim obližem

V psihiatrični kohorti niso poročali o samomorih.

V tej študiji so bili najpogosteje poročani neželeni dogodki pri preskušancih, zdravljenih z vareniklinom, podobni tistim, ugotovljenim v študijah pred začetkom trženja.

V obeh kohortah so preskušanci, ki so se zdravili z vareniklinom, pokazali statistično superiornost v s CO preverjeni abstinenca med 9. in 12. tednom ter med 9. in 24. tednom v primerjavi s preskušanci, ki so se zdravili z bupropionom, nikotinskim obližem in placebo (glejte naslednjo preglednico).

Ključni rezultati učinkovitosti so povzeti v naslednji preglednici:

|   | <b>nepsihiatrična kohorta</b> | <b>psihiatrična kohorta</b>   |
|---|-------------------------------|-------------------------------|
| <b>CA 9-12 n/N (%)</b>  |                               |                               |
| vareniklin  | 382/1.005 (38,0 %)            | 301/1.032 (29,2 %)            |
| bupropion   | 261/1.001 (26,1 %)            | 199/1.033 (19,3 %)            |
| NRT   | 267/1.013 (26,4 %)            | 209/1.025 (20,4 %)            |
| placebo   | 138/1.009 (13,7 %)            | 117/1.026 (11,4 %)            |
| <b>Primerjave zdravljenj: razmerje obetov (95 % IZ), vrednost p</b> |                               |                               |
| vareniklin v prim. s placebo  | 4,00 (3,20; 5,00), p < 0,0001 | 3,24 (2,56; 4,11), p < 0,0001 |
| bupropion v prim. s placebo   | 2,26 (1,80; 2,85), p < 0,0001 | 1,87 (1,46; 2,39), p < 0,0001 |
| NRT v prim. s placebo   | 2,30 (1,83; 2,90), p < 0,0001 | 2,00 (1,56; 2,55), p < 0,0001 |
| vareniklin v prim. z bupropionom                                    | 1,77 (1,46; 2,14), p < 0,0001 | 1,74 (1,41; 2,14), p < 0,0001 |
| vareniklin v prim. z NRT  | 1,74 (1,43; 2,10), p < 0,0001 | 1,62 (1,32; 1,99), p < 0,0001 |
| <b>CA 9-24 n/N (%)</b>  |                               |                               |
| vareniklin  | 256/1.005 (25,5 %)            | 189/1.032 (18,3 %)            |
| bupropion   | 188/1.001 (18,8 %)            | 142/1.033 (13,7 %)            |
| NRT   | 187/1.013 (18,5 %)            | 133/1.025 (13,0 %)            |
| placebo   | 106/1.009 (10,5 %)            | 85/1.026 (8,3 %)              |

|   | nepsihiatrična kohorta        | psihiatrična kohorta          |
|---|-------------------------------|-------------------------------|
| <b>Primerjave zdravljenj:</b> razmerje obov (95 % IZ), vrednost p |                               |                               |
| vareniklin v prim. s placebom                                     | 2,99 (2,33; 3,83), p < 0,0001 | 2,50 (1,90; 3,29), p < 0,0001 |
| bupropion v prim. s placebom                                      | 2,00 (1,54; 2,59), p < 0,0001 | 1,77 (1,33; 2,36), p < 0,0001 |
| NRT v prim. s placebom  | 1,96 (1,51; 2,54), p < 0,0001 | 1,65 (1,24; 2,20), p = 0,0007 |
| vareniklin v prim. z bupropionom                                  | 1,49 (1,20; 1,85), p = 0,0003 | 1,41 (1,11; 1,79), p = 0,0047 |
| vareniklin v prim. z NRT  | 1,52 (1,23; 1,89), p = 0,0001 | 1,51 (1,19; 1,93), p = 0,0008 |

CA – stopnja trajne abstinence; IZ – interval zaupanja; NRT – nadomestno zdravljenje z nikotinskim obližem

#### Opazovalne študije in meta analize nevropsihiatrične varnosti:

Analize podatkov iz kliničnih preskušanj niso dokazale povečanega tveganja za pojav resnih nevropsihiatričnih dogodkov pri vareniklinu v primerjavi s placebom. Poleg tega neodvisne opazovalne študije niso podprle povečanega tveganja za pojav resnih nevropsihiatričnih dogodkov pri bolnikih, zdravljenih z vareniklinom, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli nadomestno zdravljenje z nikotinom (NRT) ali bupropion.

#### Prenehanje zdravljenja

Delež prekinitve zdravljenja zaradi neželenih učinkov je bil 11,4 % pri bolnikih, ki so dobivali vareniklin, in 9,7 % pri tistih, ki so dobivali placebo. V tej skupini so bili deleži prekinitve zdravljenja zaradi najpogostejših neželenih učinkov med bolniki, ki so dobivali vareniklin, kot sledi: navzea (2,7 % v primerjavi z 0,6 % pri placebu), glavobol (0,6 % v primerjavi z 1,0 % pri placebu), nespečnost (1,3 % v primerjavi z 1,2 % pri placebu) in nenormalne sanje (0,2 % v primerjavi z 0,2 % pri placebu).

#### Analize kliničnih preskušanj

Opravili so meta analizo 5 randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih preskušanj, ki so vključevala 1.907 bolnikov (1.130 vareniklin, 777 placebo), s katero so ocenili samomorilne misli in vedenje, kot so o njiju poročali po lestvici C-SSRS. Ta meta analiza je vključevala eno preskušanje (n = 127) pri bolnikih s shizofrenijo ali shizoafektivno motnjo v anamnezi ter eno preskušanje (n = 525) pri bolnikih z depresijo v anamnezi. Rezultati niso pokazali povečanja pojavnosti samomorilnih misli in/ali vedenja pri bolnikih, zdravljenih z vareniklinom, v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s placebom, kot je prikazano v spodnji preglednici. Od 55 bolnikov, pri katerih so poročali o samomorilnih mislih ali vedenju, jih je bilo 48 (24 vareniklin, 24 placebo) iz dveh preskušanj, ki sta vključevali bolnike s shizofrenijo/shizoafektivno motnjo ali depresijo v anamnezi. Nekaj bolnikov je o teh dogodkih poročalo v drugih treh preskušanjih (4 vareniklin, 3 placebo).

#### Število bolnikov in razmerje tveganja za samomorilne misli in/ali vedenje, kot so poročali po lestvici C-SSRS v meta analizi 5 kliničnih preskušanj, kjer so primerjali vareniklin in placebo:

|  | vareniklin<br>(n = 1.130) | placebo<br>(n = 777) |
|--|---------------------------|----------------------|
| bolniki s samomorilnimi mislimi in/ali vedenjem* [n (%)]** | 28 (2,5)                  | 27 (3,5)             |
| bolnikov-let izpostavljenosti                              | 325                       | 217                  |
| razmerje tveganja <sup>#</sup> (RR - risk ratio; 95 % IZ)  | 0,79 (0,46; 1,36)         |                      |

\* Od teh je en bolnik v vsaki skupini zdravljenja poročal o samomorilnem vedenju.

\*\* Bolniki z dogodki do 30 dni po zdravljenju; % niso uteženi na posamezno študijo.

# RR za delež pojavnosti na 100 bolnikov-let.

Za oceno nevropsihiatrične varnosti vareniklina so izvedli meta analizo 18 dvojno slepih, randomiziranih, s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj. Ta preskušanja so vključevala 5 zgoraj opisanih preskušanj, kjer so uporabili lestvico C-SSRS, in skupno 8.521 bolnikov (5.072 vareniklin, 3.449 placebo), od katerih so imeli nekateri psihiatrična stanja. Rezultati so pri bolnikih, zdravljenih z vareniklinom, in bolnikih, zdravljenih s placebom, pokazali podobno pojavnost kombiniranih nevropsihiatričnih neželenih učinkov, ki ne vključujejo motenj spanja, pri čemer je bilo razmerje

tveganja (RR) 1,01 (95 % IZ: 0,89-1,15). Združeni podatki iz teh 18 preskušanj so pokazali podoben delež pojavnosti posameznih kategorij psihiatričnih dogodkov pri bolnikih, zdravljenih z vareniklinom, v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s placebom. Spodnja preglednica prikazuje najpogosteje ( $\geq 1$  %) poročane kategorije neželenih učinkov, povezane s psihiatrično varnostjo, ki ne vključujejo motenj spanja.

**Psihiatrični neželeni učinki, ki so se pojavili pri  $\geq 1$  % bolnikov, na podlagi združenih podatkov iz 18 kliničnih preskušanj:**

|                                | <b>vareniklin</b><br>(n = 5.072) | <b>placebo</b><br>(n = 3.449) |
|--------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|
| anksiozne motnje in simptomi   | 253 (5,0)                        | 206 (6,0)                     |
| depresivne motnje razpoloženja | 179 (3,5)                        | 108 (3,1)                     |
| motnje razpoloženja NEC*       | 116 (2,3)                        | 53 (1,5)                      |

\* NEC = niso razvrščene drugje

Številke (odstotki) ustrezajo številu bolnikov, ki so poročali o dogodku.

**Opazovalne študije**

V štirih opazovalnih študijah, od katerih je vsaka v prilagojene analize vključevala od 10.000 do 30.000 uporabnikov vareniklina, so pri bolnikih, zdravljenih z vareniklinom, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli NRT ali bupropion, primerjali tveganje za pojav resnih nevropsihiatričnih dogodkov, vključno z nevropsihiatričnimi hospitalizacijami, samopoškodovanjem s smrtnim izidom ter brez smrtnega izida. Vse študije so bile retrospektivne kohortne študije in so vključevale bolnike s psihiatrično anamnezo in brez nje. V vseh študijah so uporabili statistične metode za nadzorovanje zavajajočih dejavnikov, vključno s prednostnim predpisovanjem vareniklina bolj zdravim bolnikom, vendar kljub temu obstaja možnost ostanka zavajanja.

V dveh od teh študij niso ugotovili razlike v tveganju za nevropsihiatrične hospitalizacije med uporabniki vareniklina in uporabniki nikotinskih obližev (razmerje ogroženosti (HR – *Hazard Ratio*) 1,14; 95 % interval zaupanja (IZ): 0,56-2,34 v prvi študiji, in 0,76; 95 % IZ: 0,40-1,46 v drugi študiji). Moč za ugotavljanje razlik v teh dveh študijah je bila omejena. V tretji študiji med uporabniki vareniklina in uporabniki bupropiona niso poročali o razlikah v tveganju za pojav psihiatričnih neželenih učinkov, ki so jih diagnosticirali med obiskom oddelka za nujno medicinsko pomoč ali hospitalizacijo (HR 0,85; 95 % IZ: 0,55-1,30). Poročila iz obdobja trženja kažejo, da je lahko bupropion povezan z nevropsihiatričnimi neželenimi učinki.

V četrti študiji pri bolnikih, zdravljenih z vareniklinom, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli NRT, niso ugotovili dokazov za povečano tveganje za samopoškodovanje s smrtnim izidom in brez smrtnega izida (HR 0,88; 95 % IZ: 0,52-1,49). V obdobju treh mesecev po začetku zdravljenja s katerimkoli zdravilom je bila pojavnost ugotovljenega samomora redka (dva primera pri 31.260 uporabnikih vareniklina in šest primerov pri 81.545 uporabnikih NRT).

**Kohortna študija pri nosečnicah**

V populacijski kohortni študiji so primerjali dojenčke, ki so bili zdravilu CHAMPIX izpostavljeni *in utero* (n = 335), z dojenčki, rojenimi materam, ki so med nosečnostjo kadile (n = 78.412), in dojenčki, rojenimi materam nekadilkam (n = 806.438). V tej študiji je bil pri dojenčkih, ki so bili zdravilu CHAMPIX izpostavljeni *in utero*, v primerjavi z dojenčki, rojenimi materam, ki so med nosečnostjo kadile, manjši delež prirojenih malformacij (3,6 % v primerjavi s 4,3 %), manjši delež mrtvorojenosti (0,3 % v primerjavi z 0,5 %), manjši delež nedonošenčkov (7,5 % v primerjavi s 7,9 %), manjši delež primerov dojenčkov premajhnih za gestacijsko starost (12,5 % v primerjavi s 17,1 %) in manjši delež primerov prezgodnjega razpoka plodnega mehurja (3,6 % v primerjavi s 5,4 %).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Najvišja koncentracija vareniklina v plazmi se praviloma pojavi v 3 do 4 urah po peroralni uporabi. Po uporabi več peroralnih odmerkov pri zdravih prostovoljcih je bilo stanje dinamičnega ravnovesja doseženo v 4 dneh. Absorpcija po peroralni uporabi je skoraj popolna in sistemska razpoložljivost je velika. Hrana in dnevni čas uporabe ne vplivata na biološko uporabnost vareniklina.

### Porazdelitev

Vareniklin se porazdeli v tkiva, vključno z možgani. Navidezni volumen porazdelitve je bil v stanju dinamičnega ravnovesja povprečno 415 litrov (% KV = 50). Vezava vareniklina na beljakovine v plazmi je nizka ( $\leq 20\%$ ) in ni odvisna od starosti in delovanja ledvic. Pri glodalcih vareniklin prehaja skozi placento in se izloča v mleko.

### Biotransformacija

Vareniklin se minimalno presnavlja; 92 % se ga nespremenjenega izloči v urin in manj kot 10 % se ga izloči v obliki presnovkov. Med manj pomembnimi presnovki v urinu sta vareniklinijev N-karbamoilglukuronid in hidroksivareniklin. V krvnem obtoku obsega vareniklin 91 % z zdravilom povezanega materiala. Med manj pomembnimi presnovki v obtoku sta vareniklinov N-karbamoilglukuronid in N-glukozilvareniklin.

Študije *in vitro* kažejo, da vareniklin ne zavira encimov citokroma P450 ( $IK_{50} > 6.400$  ng/ml). Glede zavrtja so testirali naslednje encime P450: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 in 3A4/5. Prav tako je bilo v človeških hepatocitih *in vitro* dokazano, da vareniklin ne inducira aktivnosti encimov 1A2 in 3A4 citokroma P450. Zato ni verjetno, da bi vareniklin spremenil farmakokinetiko snovi, katerih presnova poteka predvsem z encimi citokroma P450.

### Izločanje

Razpolovni čas izločanja vareniklina je približno 24 ur. Ledvično izločanje vareniklina poteka primarno z glomerulno filtracijo ob hkratni aktivni tubulni sekreciji prek organskega kationskega transporterja, OCT2 (glejte poglavje 4.5).

### Linearnost/nelinearnost

Kinetika vareniklina, uporabljenega v posamičnem odmerku (od 0,1 do 3 mg) ali ponavljajočih se odmerkih (od 1 do 3 mg/dan), je linearna.

### Farmakokinetika pri posebnih populacijah bolnikov

Kot so pokazale specifične farmakokinetične študije in analize populacijske farmakokinetike, se farmakokinetika vareniklina ne razlikuje klinično pomembno glede na starost, raso, spol, kadilski status ali sočasno uporabo drugih zdravil.

#### *Okvara jeter*

Ker se vareniklin v jetrih ne presnavlja pomembno, farmakokinetika vareniklina pri bolnikih z okvaro jeter ne bi smela biti spremenjena (glejte poglavje 4.2).

#### *Okvara ledvic*

Farmakokinetika vareniklina pri osebah z blago okvaro ledvic (ocenjeni očistek kreatinina  $> 50$  ml/min in  $\leq 80$  ml/min) ni bila spremenjena. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (ocenjeni očistek kreatinina  $\geq 30$  ml/min in  $\leq 50$  ml/min) je bila izpostavljenost vareniklinu 1,5-krat večja kot pri preskušancih z normalnim delovanjem ledvic (ocenjeni očistek kreatinina  $> 80$  ml/min). Pri preskušancih s hudo okvaro ledvic (ocenjeni očistek kreatinina  $< 30$  ml/min) je bila izpostavljenost

vareniklinu 2,1-krat večja. Pri preskušancih s končno odpovedjo ledvic je hemodializa učinkovito odstranila vareniklin (glejte poglavje 4.2).

#### *Starostniki*

Farmakokinetika vareniklina je pri starejših bolnikih z normalnim delovanjem ledvic (starih od 65 do 75 let) podobna kot pri mlajših odraslih osebah (glejte poglavje 4.2). Za starejše bolnike z zmanjšanim delovanjem ledvic glejte poglavje 4.2.

#### *Pediatrična populacija*

Farmakokinetiko vareniklina po enkratnem in večkratnem odmerjanju so raziskovali pri pediatričnih bolnikih, starih od 12 do (vključno) 17 let, ta farmakokinetika pa je bila približno sorazmerna odmerku pri odmerkih v območju od 0,5 mg do 2 mg na dan, ki so jih raziskovali. Sistemska izpostavljenost zdravilu v stanju dinamičnega ravnovesja, ocenjena s površino pod krivuljo [AUC] (0-24), je bila pri mladostnikih s telesno maso > 55 kg primerljiva z izpostavljenostjo, ki so jo pri enakih odmerkih ugotovili pri odrasli populaciji. Ko so zdravilo v odmerku 0,5 mg dajali dvakrat na dan, je bila dnevna izpostavljenost vareniklinu v stanju dinamičnega ravnovesja pri mladostnikih s telesno maso ≤ 55 kg v povprečju večja (za približno 40 %) v primerjavi z izpostavljenostjo, ki so jo ugotovili pri odrasli populaciji. Varnost in učinkovitost pri pediatrični populaciji, mlajši od 18 let, nista bili dokazani, zato priporočil glede odmerjanja ni mogoče dati (glejte poglavje 4.2).

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, plodnosti in embriofetalnega razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Pri podganjih samcih, ki so 2 leti dobivali vareniklin, so ugotovili od odmerka odvisno povečanje pojavnosti hibernoma (tumorja rjavega maščevja). Pri mladičih podgan, ki so dobivale vareniklin, so ugotovili manjšo plodnost in močnejšo reakcijo na slušni dražljaj (glejte poglavje 4.6). Te učinke so opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presegala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo. Predklinični podatki kažejo, da ima vareniklin okrepitevne učinke, čeprav so le-ti manj močni kot pri nikotinu. V kliničnih študijah pri ljudeh je bil potencial zlorabe pri vareniklinu majhen.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablet

0,5 mg in 1 mg tablete  
mikrokristalna celuloza  
brezvodni kalcijev hidrogenfosfat  
premreženi natrijev karmelozat  
brezvodni koloidni silicijev dioksid  
magnezijev stearat

#### Filmska obloga

0,5 mg tablete  
hipromeloza  
titanov dioksid (E171)  
makrogol 400  
triacetin

1 mg tablete  
hipromeloza  
titanov dioksid (E171)  
indigotin (E132)  
makrogol 400



triacetin

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

Pretisni omoti: 3 leta.

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

### Pakiranja za začetek zdravljenja

Pretisni omoti iz PCTFE/PVC z aluminijasto prekrivno folijo v sekundarnem, toplotno zavarjenem pakiranju, ki vsebuje en prozoren pretisni omot z 11 filmsko obloženimi tabletami po 0,5 mg in drug prozoren pretisni omot s 14 filmsko obloženimi tabletami po 1 mg.

Pretisni omoti iz PCTFE/PVC z aluminijasto prekrivno folijo v pakiranju, ki vsebuje en prozoren pretisni omot z 11 filmsko obloženimi tabletami po 0,5 mg in drug prozoren pretisni omot s 14 filmsko obloženimi tabletami po 1 mg v škatli.

Pretisni omoti iz PCTFE/PVC z aluminijasto prekrivno folijo v sekundarnem, toplotno zavarjenem pakiranju, ki vsebuje en prozoren pretisni omot z 11 filmsko obloženimi tabletami po 0,5 mg ter 14 filmsko obloženimi tabletami po 1 mg in drug prozoren pretisni omot z 28 filmsko obloženimi tabletami po 1 mg.

Pretisni omoti iz PVC z aluminijasto prekrivno folijo v sekundarnem, toplotno zavarjenem pakiranju, ki vsebuje en prozoren pretisni omot z 11 filmsko obloženimi tabletami po 0,5 mg in drug prozoren pretisni omot s 14 filmsko obloženimi tabletami po 1 mg.

Pretisni omoti iz PVC z aluminijasto prekrivno folijo v pakiranju, ki vsebuje en prozoren pretisni omot z 11 filmsko obloženimi tabletami po 0,5 mg in drug prozoren pretisni omot s 14 filmsko obloženimi tabletami po 1 mg v škatli.

Pretisni omoti iz PVC z aluminijasto prekrivno folijo v sekundarnem, toplotno zavarjenem pakiranju, ki vsebuje en prozoren pretisni omot z 11 filmsko obloženimi tabletami po 0,5 mg ter 14 filmsko obloženimi tabletami po 1 mg in drug prozoren pretisni omot z 28 filmsko obloženimi tabletami po 1 mg.

Ena zunanja škatla, ki vsebuje:

pretisne omote iz PCTFE/PVC z aluminijasto prekrivno folijo v sekundarnem, toplotno zavarjenem pakiranju, ki vsebuje en prozoren pretisni omot z 11 filmsko obloženimi tabletami po 0,5 mg ter 14 filmsko obloženimi tabletami po 1 mg in drug prozoren pretisni omot z 28 filmsko obloženimi tabletami po 1 mg, ter pretisne omote iz PCTFE/PVC z aluminijasto prekrivno folijo v dveh sekundarnih, toplotno zavarjenih pakiranjih, od katerih vsako vsebuje 56 filmsko obloženih tablet po 1 mg.

Ena zunanja škatla, ki vsebuje:

pretisne omote iz PVC z aluminijasto prekrivno folijo v sekundarnem, toplotno zavarjenem pakiranju, ki vsebuje en prozoren pretisni omot z 11 filmsko obloženimi tabletami po 0,5 mg ter 14 filmsko

obloženimi tabletami po 1 mg in drug prozoren pretisni omot z 28 filmsko obloženimi tabletami po 1 mg, ter pretisne omote iz PVC z aluminijasto prekrivno folijo v dveh sekundarnih, toplotno zavarjenih pakiranjih, od katerih vsako vsebuje 56 filmsko obloženih tablet po 1 mg.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

#### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Velika Britanija

#### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Pakiranja za začetek zdravljenja:

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

#### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 26. september 2006  
Datum zadnjega podaljšanja: 29. junij 2016

#### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>.

## **PRILOGA II**

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila; ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Navedba smiselno ni potrebna.

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

## **PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

Pakiranje za vzdrževalno zdravljenje

Toplotno zavarjeno pakiranje, ki vsebuje bodisi 2 pretisna omota s po 14 filmsko obloženimi tabletami po 0,5 mg vareniklina bodisi 2 pretisna omota s po 28 filmsko obloženimi tabletami po 0,5 mg vareniklina – notranje in zunanje označevanje

### **1. IME ZDRAVILA**

CHAMPIX 0,5 mg  
filmsko obložene tablete  
vareniklin

### **2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 0,5 mg vareniklina (v obliki vareniklinijevega tartrata).

### **3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

### **4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Pakiranje za vzdrževalno zdravljenje vsebuje  
28 filmsko obloženih tablet  
56 filmsko obloženih tablet

### **5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

peroralna uporaba  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

*Številke od 1 do 14*

*Številke od 1 do 28*

*sonce kot simbol*

*luna kot simbol*

Če so vidni znaki odprtja, zdravila ne smete uporabiti.

Pretisnih omotov ne ločujte od toplotno zavarjenega pakiranja.

### **6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

### **7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do: MM/LLLL

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Velika Britanija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

CHAMPIX 0,5 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.



**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

Pretisni omot s 14 in 28 filmsko obloženimi tabletami po 0,5 mg vareniklina v toplotno zavarjenem pakiranju

**1. IME ZDRAVILA**

CHAMPIX 0,5 mg  
vareniklin

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Pfizer Ltd (kot logotip imetnika dovoljenja za promet)

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do: MM/LLLL

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije:

**5. DRUGI PODATKI**

## **PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

Pakiranje za vzdrževalno zdravljenje

Toplotno zavarjeno pakiranje, ki vsebuje bodisi 2 pretisna omota s po 14 filmsko obloženimi tabletami po 1 mg vareniklina bodisi 2 pretisna omota s po 28 filmsko obloženimi tabletami po 1 mg vareniklina – notranje in zunanje označevanje

### **1. IME ZDRAVILA**

CHAMPIX 1 mg  
filmsko obložene tablete  
vareniklin

### **2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 1 mg vareniklina (v obliki vareniklinijevega tartrata).

### **3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

### **4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Pakiranje za vzdrževalno zdravljenje vsebuje  
28 filmsko obloženih tablet  
56 filmsko obloženih tablet

### **5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

peroralna uporaba  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

*Številke od 1 do 14*

*Številke od 1 do 28*

*sonce kot simbol*

*luna kot simbol*

Če so vidni znaki odprtja, zdravila ne smete uporabiti.

Pretisnih omotov ne ločujte od toplotno zavarjenega pakiranja.

### **6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

### **7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do: MM/LLLL

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Velika Britanija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

CHAMPIX 1 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

Pretisni omot s 14 in 28 filmsko obloženimi tabletami po 1 mg vareniklina v toplotno zavarjenem pakiranju

**1. IME ZDRAVILA**

CHAMPIX 1 mg  
vareniklin

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Pfizer Ltd (kot logotip imetnika dovoljenja za promet)

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do: MM/LLLL

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije:

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

Pakiranje za vzdrževalno zdravljenje

Škatla, ki vsebuje 2 pretisna omota s po 14 filmsko obloženimi tabletami po 1 mg vareniklina ali 4 pretisne omote s po 14 filmsko obloženimi tabletami po 1 mg vareniklina ali 8 pretisnih omotov s po 14 filmsko obloženimi tabletami po 1 mg vareniklina ali 10 pretisnih omotov s po 14 filmsko obloženimi tabletami po 1 mg vareniklina

**1. IME ZDRAVILA**

CHAMPIX 1 mg  
filmsko obložene tablete  
vareniklin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 1 mg vareniklina (v obliki vareniklinijevega tartrata).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

28 filmsko obloženih tablet  
56 filmsko obloženih tablet  
112 filmsko obloženih tablet  
140 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

peroralna uporaba  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Če so vidni znaki odprtja, zdravila ne smete uporabiti.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do: MM/LLLL

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Velika Britanija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

CHAMPIX 1 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.



**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

Pretisni omot s 14 filmsko obloženimi tabletami po 1 mg vareniklina

**1. IME ZDRAVILA**

CHAMPIX 1 mg  
vareniklin

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Pfizer Ltd (kot logotip imetnika dovoljenja za promet)

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do: MM/LLLL

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije:

**5. DRUGI PODATKI**

*sonce kot simbol*  
*luna kot simbol*

## **PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

Dvotedensko začetno pakiranje (začetek zdravljenja)

Toplotno zavarjeno pakiranje, ki vsebuje 1 pretisni omot z 11 filmsko obloženimi tabletami po 0,5 mg vareniklina in 1 pretisni omot s 14 filmsko obloženimi tabletami po 1 mg vareniklina – notranje in zunanje označevanje

### **1. IME ZDRAVILA**

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

### **2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 0,5 mg ali 1 mg vareniklina (v obliki vareniklinijevega tartrata).

### **3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

### **4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Začetno pakiranje vsebuje  
filmsko obložene tablete  
11 x 0,5 mg in 14 x 1 mg

### **5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

peroralna uporaba  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Začnite na 1. dan

Dan, ko nehate kaditi, mora biti običajno med 8. in 14. dnem.

Za postopno prenehanje kajenja glejte navodila za odmerjanje v navodilu za uporabo.

1. teden

2. teden

*Številke od 1 do 14*

*sonce kot simbol*

*luna kot simbol*

Če so vidni znaki odprtja, zdravila ne smete uporabiti.

Pretisnih omotov ne ločujte od toplotno zavarjenega pakiranja.

*Ne vsebuje tablete.*

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do: MM/LLLL

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Velika Britanija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

## **16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

CHAMPIX

0,5 mg

1 mg

## **17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

## **18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:

SN:

NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

Pretisni omot z 11 filmsko obloženimi tabletami po 0,5 mg vareniklina v toplotno zavarjenem pakiranju

**1. IME ZDRAVILA**

CHAMPIX 0,5 mg  
vareniklin

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Pfizer Ltd (kot logotip imetnika dovoljenja za promet)

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do: MM/LLLL

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije:

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

Pretisni omot s 14 filmsko obloženimi tabletami po 1 mg vareniklina v toplotno zavarjenem pakiranju

**1. IME ZDRAVILA**

CHAMPIX 1 mg  
vareniklin

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Pfizer Ltd (kot logotip imetnika dovoljenja za promet)

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do: MM/LLLL

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije:

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

Začetno pakiranje (začetek zdravljenja)

Škatla z 1 pretisnim omotom, ki vsebuje 11 filmsko obloženih tablet po 0,5 mg vareniklina in 1 pretisnim omotom, ki vsebuje 14 filmsko obloženih tablet po 1 mg vareniklina

**1. IME ZDRAVILA**

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

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 0,5 mg ali 1 mg vareniklina (v obliki vareniklinijevega tartrata).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložene tablete  
11 x 0,5 mg in 14 x 1 mg

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

peroralna uporaba  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Če so vidni znaki odprtja, zdravila ne smete uporabiti.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do: MM/LLLL



**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Velika Britanija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

CHAMPIX  
0,5 mg  
1 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

Pretisni omot z 11 filmsko obloženimi tabletami po 0,5 mg vareniklina

**1. IME ZDRAVILA**

CHAMPIX 0,5 mg  
vareniklin

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Pfizer Ltd (kot logotip imetnika dovoljenja za promet)

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do: MM/LLLL

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije:

**5. DRUGI PODATKI**

*sonce kot simbol*  
*luna kot simbol*

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI  
DVOJNEM TRAKU**

Pretisni omot s 14 filmsko obloženimi tabletami po 1 mg vareniklina

**1. IME ZDRAVILA**

CHAMPIX 1 mg  
vareniklin

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Pfizer Ltd (kot logotip imetnika dovoljenja za promet)

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do: MM/LLLL

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije:

**5. DRUGI PODATKI**

*sonce kot simbol*  
*luna kot simbol*

## **PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

Štiritedensko začetno pakiranje (začetek zdravljenja)

Toplotno zavarjeno pakiranje, ki vsebuje 1 pretisni omot z 11 filmsko obloženimi tabletami po 0,5 mg vareniklina ter 14 filmsko obloženimi tabletami po 1 mg vareniklina in 1 pretisni omot z 28 filmsko obloženimi tabletami po 1 mg vareniklina – notranje in zunanje označevanje

### **1. IME ZDRAVILA**

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

### **2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 0,5 mg ali 1 mg vareniklina (v obliki vareniklinijevega tartrata).

### **3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

### **4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Štiritedensko začetno pakiranje, ki vsebuje:

11 x 0,5 mg filmsko obloženih tablet

in

42 x 1 mg filmsko obloženih tablet

### **5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Začnite na 1. dan

Dan, ko nehate kaditi, mora biti običajno med 8. in 14. dnem.

Za postopno prenehanje kajenja glejte navodila za odmerjanje v navodilu za uporabo.

1. teden

2.-4. teden

*Številke od 1 do 28*

*sonce kot simbol*

*luna kot simbol*

Če so vidni znaki odprtja, zdravila ne smete uporabiti.

Pretisnih omotov ne ločujte od toplotno zavarjenega pakiranja.

*Ne vsebuje tablet.*

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do: MM/LLLL

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Velika Britanija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

CHAMPIX

0,5 mg

1 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:

SN:

NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

Pretisni omot z 11 filmsko obloženimi tabletami po 0,5 mg vareniklina ter 14 filmsko obloženimi tabletami po 1 mg vareniklina v toplotno zavarjenem pakiranju

**1. IME ZDRAVILA**

CHAMPIX 0,5 mg  
CHAMPIX 1 mg  
vareniklin

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Pfizer Ltd (kot logotip imetnika dovoljenja za promet)

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do: MM/LLLL

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije:

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

Pretisni omot z 28 filmsko obloženimi tabletami po 1 mg vareniklina v toplotno zavarjenem pakiranju

**1. IME ZDRAVILA**

CHAMPIX 1 mg  
vareniklin

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Pfizer Ltd (kot logotip imetnika dovoljenja za promet)

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do: MM/LLLL

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije:

**5. DRUGI PODATKI**



## **PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

12-tedensko začetno pakiranje (začetek zdravljenja)

Ena zunanja škatla, ki vsebuje:

1 toplotno zavarjeno pakiranje, ki vsebuje 11 filmsko obloženih tablet po 0,5 mg vareniklina ter 14 filmsko obloženih tablet po 1 mg vareniklina in 1 pretisni omot z 28 filmsko obloženimi tabletami po 1 mg vareniklina, ter 2 toplotno zavarjeni pakiranji, od katerih vsako vsebuje 2 pretisna omota z 28 filmsko obloženimi tabletami po 1 mg vareniklina – zunanje in notranje označevanje

Vsebuje modro okence

## **1. IME ZDRAVILA**

CHAMPIX 0,5 mg

CHAMPIX 1 mg

filmsko obložene tablete

vareniklin

## **2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 0,5 mg ali 1 mg vareniklina (v obliki vareniklinijevega tartrata).

## **3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

## **4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

12-tedensko začetno pakiranje, ki vsebuje:

11 x 0,5 mg filmsko obloženih tablet

in

154 x 1 mg filmsko obloženih tablet

## **5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Začnite na 1. dan

Dan, ko nehate kaditi, mora biti običajno med 8. in 14. dnem.

Za postopno prenehanje kajenja glejte navodila za odmerjanje v navodilu za uporabo.

Če so vidni znaki odprtja, zdravila ne smete uporabiti.

Pretisnih omotov ne ločujte od toplotno zavarjenega pakiranja.

## **6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do: MM/LLLL

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Velika Britanija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

CHAMPIX  
0,5 mg  
1 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

## **PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

### **VMESNA ŠKATLA**

Štiritedensko pakiranje (za začetek zdravljenja)

Toplotno zavarjeno pakiranje, ki vsebuje 1 pretisni omot z 11 filmsko obloženimi tabletami po 0,5 mg vareniklina ter 14 filmsko obloženimi tabletami po 1 mg vareniklina in 1 pretisni omot z 28 filmsko obloženimi tabletami po 1 mg vareniklina – notranje in zunanje označevanje.

Ne vsebuje modrega okenca

## **1. IME ZDRAVILA**

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

## **2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 0,5 mg ali 1 mg vareniklina (v obliki vareniklinijevega tartrata).

## **3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

## **4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Štiritedensko pakiranje za začetek zdravljenja, ki vsebuje:

11 x 0,5 mg filmsko obloženih tablet

in

42 x 1 mg filmsko obloženih tablet

Ni za posamično prodajo.

## **5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

peroralna uporaba  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Začnite na 1. dan  
Dan, ko nehate kaditi, mora biti običajno med 8. in 14. dnem.  
Za postopno prenehanje kajenja glejte navodila za odmerjanje v navodilu za uporabo.

1. teden  
2.-4. teden

*Številke od 1 do 28*  
*sonce kot simbol*  
*luna kot simbol*

Če so vidni znaki odprtja, zdravila ne smete uporabiti.

Pretisnih omotov ne ločujte od toplotno zavarjenega pakiranja.  
*Ne vsebuje tablet.*

## **6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

## **7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

## **8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do: MM/LLLL

## **9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

## **10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

## **11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Velika Britanija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/06/360/025

EU/1/06/360/026

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

CHAMPIX

0,5 mg

1 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Navedba smiselno ni potrebna.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

Navedba smiselno ni potrebna.

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

Pretisni omot z 11 filmsko obloženimi tabletami po 0,5 mg vareniklina ter 14 filmsko obloženimi tabletami po 1 mg vareniklina v toplotno zavarjenem pakiranju

**1. IME ZDRAVILA**

CHAMPIX 0,5 mg  
CHAMPIX 1 mg  
vareniklin

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Pfizer Ltd (kot logotip imetnika dovoljenja za promet)

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do: MM/LLLL

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije:

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

Pretisni omot z 28 filmsko obloženimi tabletami po 1 mg vareniklina v toplotno zavarjenem pakiranju

**1. IME ZDRAVILA**

CHAMPIX 1 mg  
vareniklin

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Pfizer Ltd (kot logotip imetnika dovoljenja za promet)

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do: MM/LLLL

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije:

**5. DRUGI PODATKI**



## **PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

### **VMESNA ŠKATLA**

Pakiranje za vzdrževalno zdravljenje

Toplotno zavarjeno pakiranje, ki vsebuje 2 pretisna omota z 28 filmsko obloženimi tabletami po 1 mg vareniklina – notranje in zunanje označevanje

Ne vsebuje modrega okenca

## **1. IME ZDRAVILA**

CHAMPIX 1 mg

filmsko obložene tablete

vareniklin

## **2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 1 mg vareniklina (v obliki vareniklinijevega tartrata).

## **3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

## **4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Pakiranje za vzdrževalno zdravljenje, ki vsebuje

56 filmsko obloženih tablet

Ni za posamično prodajo.

## **5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

*Številke od 1 do 14*

*Številke od 1 do 28*

*sonce kot simbol*

*luna kot simbol*

Če so vidni znaki odprtja, zdravila ne smete uporabiti.

Pretisnih omotov ne ločujte od toplotno zavarjenega pakiranja.

## **6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

## **7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do: MM/LLLL

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Velika Britanija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

CHAMPIX 1 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Navedba smiselno ni potrebna.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

Navedba smiselno ni potrebna.

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

Pretisni omot z 28 filmsko obloženimi tabletami po 1 mg vareniklina v toplotno zavarjenem pakiranju

**1. IME ZDRAVILA**

CHAMPIX 1 mg  
vareniklin

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Pfizer Ltd (kot logotip imetnika dovoljenja za promet)

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do: MM/LLLL

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije:

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

Pakiranje s plastenko iz polietilena velike gostote (HDPE) s 56 filmsko obloženimi tabletami po 0,5 mg vareniklina

**1. IME ZDRAVILA**

CHAMPIX 0,5 mg  
filmsko obložene tablete  
vareniklin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 0,5 mg vareniklina (v obliki vareniklinijevega tartrata).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

56 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

peroralna uporaba  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do: MM/LLLL

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE****10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Velika Britanija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/06/360/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

CHAMPIX 0,5 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**

Nalepka za plastenko iz polietilena velike gostote (HDPE) s 56 filmsko obloženimi tabletami po 0,5 mg vareniklina

**1. IME ZDRAVILA**

CHAMPIX 0,5 mg  
filmsko obložene tablete  
vareniklin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 0,5 mg vareniklina (v obliki vareniklinijevega tartrata).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

56 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

peroralna uporaba  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do: MM/LLLL

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE****10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Pfizer Ltd (kot logotip imetnika DzP)

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/06/360/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Navedba smiselno ni potrebna.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

Navedba smiselno ni potrebna.



**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

Pakiranje s plastenko iz polietilena velike gostote (HDPE) s 56 filmsko obloženimi tabletami po 1 mg vareniklina

**1. IME ZDRAVILA**

CHAMPIX 1 mg  
filmsko obložene tablete  
vareniklin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 1 mg vareniklina (v obliki vareniklinijevega tartrata).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

56 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

peroralna uporaba  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do: MM/LLLL

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE****10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Velika Britanija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/06/360/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

CHAMPIX 1 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**

Nalepka za plastenko iz polietilena velike gostote (HDPE) s 56 filmsko obloženimi tabletami po 1 mg vareniklina

**1. IME ZDRAVILA**

CHAMPIX 1 mg  
filmsko obložene tablete  
vareniklin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 1 mg vareniklina (v obliki vareniklinijevega tartrata).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

56 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

peroralna uporaba  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do: MM/LLLL

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE****10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Pfizer Ltd (kot logotip imetnika DzP)

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/06/360/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Navedba smiselno ni potrebna.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

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

**CHAMPIX 1 mg filmsko obložene tablete**

vareniklin

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo CHAMPIX in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo CHAMPIX
3. Kako jemati zdravilo CHAMPIX
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila CHAMPIX
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### **1. Kaj je zdravilo CHAMPIX in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo CHAMPIX vsebuje učinkovino vareniklin. Zdravilo CHAMPIX je zdravilo, ki ga uporabljamo kot pomoč pri opustitvi kajenja pri odraslih.

Zdravilo CHAMPIX lahko pomaga ublažiti željo po kajenju in odtegnitvene simptome, ki spremljajo opustitev kajenja.

Zdravilo CHAMPIX lahko tudi zmanjša užitek, ki ga dajejo cigarete, če med zdravljenjem vseeno kadite.

### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo CHAMPIX**

#### **Ne jemljite zdravila CHAMPIX:**

- če ste alergični na vareniklin ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

#### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom jemanja zdravila CHAMPIX se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Poročali so o depresiji, samomorilnih mislih in vedenju ter poskusih samomora pri bolnikih, ki so jemali zdravilo CHAMPIX. Če jemljete zdravilo CHAMPIX in se pojavijo razdražljivost, depresivno razpoloženje, spremembe v vedenju, ki bi lahko vzbujale skrb vam ali vaši družini, ali če se pojavijo samomorilne misli ali vedenje, prenehajte jemati zdravilo CHAMPIX in se nemudoma posvetujte z zdravnikom, da bo ocenil zdravljenje.

### *Učinki opustitve kajenja*

Spremembe, ki jih v telesu povzroči opustitev kajenja, če zdravilo CHAMPIX uporabljate ali ne, lahko vplivajo na delovanje drugih zdravil. Zato je pri nekaterih zdravilih včasih potrebna prilagoditev odmerka. Za nadaljnje informacije glejte spodaj "Druga zdravila in zdravilo CHAMPIX".

Pri nekaterih ljudeh je opustitev kajenja, z uporabo zdravil ali brez nje, povezana z večjim tveganjem za pojav sprememb v mišljenju ali vedenju, občutek depresije in tesnobe, in je lahko povezana s poslabšanjem psihiatrične motnje. Če ste kdaj imeli psihiatrično motnjo, se o tem posvetujte z zdravnikom.

### *Srčni simptomi*

O pojavu novih težav s srcem in ožiljem ali o poslabšanju obstoječih srčnožilnih težav so poročali predvsem pri posameznikih, ki že imajo srčnožilne težave. Obvestite zdravnika, če se vam simptomi med zdravljenjem z zdravilom CHAMPIX spremenijo. Ob znakih srčnega infarkta ali možganske kapi takoj poiščite nujno zdravniško pomoč.

### *Epileptični napadi*

Obvestite zdravnika, če ste doživeli epileptične napade ali imate epilepsijo, preden pričnete zdravljenje z zdravilom CHAMPIX. Nekateri ljudje so poročali o epileptičnih napadih med jemanjem zdravila CHAMPIX.

### *Preobčutljivostne reakcije*

Nemudoma prenehajte jemati zdravilo CHAMPIX in obvestite zdravnika, če opazite kateregakoli od naslednjih znakov in simptomov, ki lahko kažejo na resno alergijsko reakcijo: otekanje obraza, ustnic, jezika, dlesni, grla ali telesa in/ali težave z dihanjem, piskajoče dihanje.

### *Kožne reakcije*

Pri uporabi zdravila CHAMPIX so poročali o potencialno smrtno nevarnih kožnih izpuščajih (Stevens-Johnsonov sindrom in multiformni eritem). Če se vam pojavi izpuščaj ali če se vaša koža začne lupiti oz. nastanejo mehurji, morate nemudoma prenehati jemati zdravilo CHAMPIX in poiskati nujno zdravniško pomoč.

### **Otroci in mladostniki**

Uporaba zdravila CHAMPIX pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ni priporočljiva, saj varnost in učinkovitost še nista bili dokazani.

### **Druga zdravila in zdravilo CHAMPIX**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli drugo zdravilo.

V nekaterih primerih je zaradi prenehanja kajenja z zdravilom CHAMPIX ali brez njega morda potrebno prilagoditi odmerek drugih zdravil. To vključuje teofilin (zdravilo za zdravljenje težav z dihanjem), varfarin (zdravilo za zmanjševanje strjevanja krvi) in insulin (zdravilo za zdravljenje sladkorne bolezni). Če ste v dvomih, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če imate hudo ledvično bolezen, ne smete hkrati z zdravilom CHAMPIX jemati cimetidina (zdravila za zdravljenje želodčnih težav), ker lahko privede do povečanih vrednosti zdravila CHAMPIX v krvi.

### *Uporaba zdravila CHAMPIX z drugimi zdravili za opustitev kajenja*

Pred uporabo zdravila CHAMPIX v kombinaciji z drugimi zdravili za opustitev kajenja se posvetujte z zdravnikom.

### **Zdravilo CHAMPIX skupaj s hrano in pijačo**

Obstaja nekaj poročil o povečanih intoksikacijskih učinkih alkohola pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo CHAMPIX, vendar ni znano, ali zdravilo CHAMPIX dejansko poveča zastrupitev z alkoholom.

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Med nosečnostjo se je zdravilo CHAMPIX bolje izogibati. Če nameravate zanositi, se posvetujte z zdravnikom.

Kljub temu, da o tem ni bilo študij, lahko zdravilo CHAMPIX prehaja v materino mleko. Preden vzamete zdravilo CHAMPIX, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo CHAMPIX lahko povzroči omotico in zaspanost. Ne vozite, ne upravljajte zapletenih strojev in ne opravljajte drugih potencialno nevarnih dejavnosti, dokler ne veste, ali to zdravilo vpliva na vašo sposobnost za te dejavnosti.

## **3. Kako jemati zdravilo CHAMPIX**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Verjetnost, da boste kajenje res opustili, je večja, če ste za opustitev motivirani. Zdravnik in farmacevt vam lahko svetujeta, ponudita podporo in vire dodatnih informacij, kar lahko pomaga zagotoviti, da bo vaš poskus opustitve kajenja uspešen.

Predn začnete uporabljati zdravilo CHAMPIX, si morate običajno določiti datum v drugem tednu zdravljenja (med 8. in 14. dnem), ko boste nehali kaditi. Če ne želite ali niste zmožni postaviti ciljnega datuma opustitve kajenja v dveh tednih, lahko izberete svoj datum opustitve kajenja v petih tednih po začetku zdravljenja. Ta datum si kot opomnik zapišite na ovojnino.

Zdravilo CHAMPIX je na voljo v obliki belih tablet (0,5 mg) in svetlomodrih tablet (1 mg). Začnete z jemanjem belih tablet in nato običajno nadaljujete s svetlomodrimi. Za običajni režim odmerjanja glejte spodnjo preglednico, ki jo morate upoštevati od 1. dne.

| <b>1. teden</b>                | <b>Odmerek</b>   |
|--------------------------------|--|
| 1. do 3. dan                   | Od 1. do 3. dne vzemite eno belo filmsko obloženo tableto CHAMPIX 0,5 mg enkrat na dan.  |
| 4. do 7. dan                   | Od 4. do 7. dne vzemite eno belo filmsko obloženo tableto CHAMPIX 0,5 mg dvakrat na dan, eno zjutraj in eno zvečer, vsak dan ob približno istem času.                      |
| <b>2. teden</b>                |  |
| 8. do 14. dan                  | Od 8. do 14. dne vzemite eno svetlomodro filmsko obloženo tableto CHAMPIX 1 mg dvakrat na dan, eno zjutraj in eno zvečer, vsak dan ob približno istem času.                |
| <b>3. do 12. teden</b>         |  |
| 15. dan - do konca zdravljenja | Od 15. dne do konca zdravljenja vzemite eno svetlomodro filmsko obloženo tableto CHAMPIX 1 mg dvakrat na dan, eno zjutraj in eno zvečer, vsak dan ob približno istem času. |

Če ste po 12 tednih zdravljenja opustili kajenje, vam zdravnik lahko svetuje dodatnih 12 tednov zdravljenja s filmsko obloženimi tabletami CHAMPIX 1 mg dvakrat na dan. To vam bo pomagalo, da ne boste znova začeli kaditi.



Če kajenja niste sposobni ali pripravljeni opustiti nenadoma, boste morali v prvih 12 tednih zdravljenja zmanjšati kajenje in ga popolnoma opustiti do konca tega obdobja zdravljenja. Nato boste morali jemati filmsko obložene tablete CHAMPIX 1 mg dvakrat na dan še nadaljnjih 12 tednov, tako da bo skupno trajanje zdravljenja 24 tednov.

Če se pri vas pojavijo neželeni učinki, ki jih ne morete prenašati, se bo zdravnik morda odločil za začasno ali stalno zmanjšanje odmerka na 0,5 mg dvakrat na dan.

Če imate težave z ledvicami, se morate pred jemanjem zdravila CHAMPIX pogovoriti z zdravnikom. Morda boste potrebovali manjši odmerek.

Zdravilo Champix je namenjeno za peroralno uporabo.

Tablete morate pogoltniti cele, z vodo, in jih lahko vzamete s hrano ali brez nje.

#### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila CHAMPIX, kot bi smeli**

Če ste pomotoma vzeli več zdravila CHAMPIX, kot vam je predpisal zdravnik, morate nemudoma zaprositi za zdravniški nasvet ali oditi v ambulanto za nujno pomoč najbližje bolnišnice. Škatlo tablet vzemite s seboj.

#### **Če ste pozabili vzeti zdravilo CHAMPIX**

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto. Pomembno je, da zdravilo CHAMPIX jemljete redno, vsak dan ob istem času. Če ste pozabili vzeti odmerek, ga vzemite, takoj ko se spomnite. Če so do vašega naslednjega odmerka le še 3-4 ure, ne vzemite tablete, ki ste jo pozabili.

#### **Če ste prenehali jemati zdravilo CHAMPIX**

V kliničnih preskušanjih so dokazali, da uporaba vseh odmerkov zdravila ob ustreznem času pri ustreznem trajanju zdravljenja, kot je opisano zgoraj, poveča možnost za opustitev kajenja. Zato je pomembno, da zdravilo CHAMPIX še naprej jemljete po navodilih, ki jih navaja zgornja preglednica, razen če vam zdravnik naroči, da z zdravljenjem prekinete.

Pri odvajanju od kajenja s pomočjo zdravil lahko takoj po koncu zdravljenja nastopi povečano tveganje za ponoven začetek kajenja. Ko prenehate jemati zdravilo CHAMPIX, se lahko začasno pojavijo povečana razdražljivost, sla po kajenju, depresija in/ali motnje spanja. Zdravnik se bo morda odločil, da vam bo proti koncu zdravljenja odmerek zdravila postopoma zmanjševal.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Prenehanje kajenja, z zdravljenjem ali brez njega, lahko povzroči razne simptome. Ti lahko vključujejo spremembe razpoloženja (npr. občutek potrnosti, razdražljivosti, frustriranosti ali tesnobe), nespečnost, težave s koncentracijo, upočasnen srčni utrip, povečanje apetita ali pridobivanje telesne mase.

Med poskusom opustitve kajenja z zdravilom CHAMPIX ali brez njega se morate zavedati možnega pojava resnih nevropsihiatričnih simptomov, kot so agitacija, depresivno razpoloženje ali spremembe v vedenju; če opazite take simptome, se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Pri ljudeh, ki so poskusili prenehati kaditi z zdravilom CHAMPIX, so se pojavili resni neželeni učinki z občasno ali redko pogostostjo: epileptični napad, možganska kap, srčni infarkt, samomorilne misli, izguba stika z realnostjo in nezmožnost jasnega razmišljanja ali presojanja (psihoza), spremembe mišljenja ali vedenja (kot sta agresija in nenormalno vedenje). Poročali so tudi o primerih hudih kožnih reakcij, vključno z multififormnim eritemom (vrsta izpuščaja) in Stevens-Johnsonovim sindromom

(resna bolezen z mehurji na koži, v ustih, okrog oči ali spolovil), ter resnih alergijskih reakcij, vključno z angioedemom (otekanje obraza, ust ali grla).

- Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 oseb
  - vnetje v nosu in žrelu, nenormalne sanje, težave s spanjem, glavobol
  - občutek siljenja na bruhanje
  
- Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 oseb:
  - okužba v prsnem košu, vnetje sinusov
  - povečanje telesne mase, zmanjšan apetit, povečan apetit
  - zaspanost, omotica, spremembe okušanja
  - kratka sapa, kašelj
  - zgaga, bruhanje, zaprtje, driska, občutek napihnjenosti, bolečina v trebuhu, zobobol, prebavne težave, vetrovi, suha usta
  - kožni izpuščaji, srbenje
  - bolečina v sklepih, bolečina v mišicah, bolečina v hrbtu
  - bolečina v prsnem košu, utrujenost
  
- Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 oseb:
  - glivična okužba, virusna okužba
  - občutek panike, težave pri razmišljanju, nemir, nihanje razpoloženja, depresija, tesnoba, halucinacije, spremembe v želji po spolnosti
  - epileptični napad, tresenje, občutek lenobnosti, zmanjšana občutljivost na dotik
  - vnetje očne veznice (konjunktivitis), bolečina v očesu
  - zvenenje v ušesih
  - angina pectoris, hiter srčni utrip, palpitacije, povišan srčni utrip
  - zvišan krvni tlak, vročinski oblivi
  - vnetje v nosu, sinusih in žrelu, zamašen nos, žrelo in prsni koš, hripavost, seneni nahod, draženje žrela, zamašeni sinusi, čezmerno izločanje sluzi iz nosu, kar povzroča kašelj, izcedek iz nosu
  - rdeča kri v blatu, razdražen želodec, spremembe pri navadah izločanja blata, riganje, razjede v ustih, bolečine v dlesnih
  - pordelost kože, akne, močnejše znojenje, nočno znojenje
  - krči v mišicah, bolečine v steni prsnega koša
  - nenormalno pogosto uriniranje, nočno uriniranje
  - močnejša menstruacija
  - neugodje v prsnem košu, gripi podobna bolezen, vročina, občutek šibkosti ali splošno slabo počutje
  - visok krvni sladkor
  - srčni infarkt
  - samomorilne misli
  - spremembe v vedenju ali razmišljanju (kot je agresija)
  
- Redki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 oseb:
  - čezmerna žeja
  - splošno slabo počutje ali žalost, počasno razmišljanje
  - možganska kap
  - povečana mišična napetost, težave pri govoru, težave s koordinacijo, zmanjšana sposobnost okušanja, spremenjen vzorec spanja
  - moten vid, obarvanje očesnega zrkla, razširjene zenice, občutljivost na svetlobo, kratkovidnost, solzne oči

- nereden srčni utrip ali motnje srčnega ritma
- bolečina v žrelu, smrčanje
- kri v izbruhani vsebini, nenormalno blato, obložen jezik
- togi sklepi, bolečina v rebrih
- glukoza v urinu, povečana količina urina in povečana pogostost uriniranja
- izcedek iz nožnice, spremembe v zmožnosti za spolnost
- občutek hladu, cista
- sladkorna bolezen
- hoja v spanju
- izguba stika z realnostjo in nezmožnost jasnega razmišljanja ali presojanja (psihoza)
- nenormalno vedenje
- hude kožne reakcije, vključno z multififormnim eritemom (vrsta izpuščaja) in Stevens-Johnsonovim sindromom (resna bolezen z mehurji na koži, v ustih, okrog oči ali spolovil)
- resne alergijske reakcije, vključno z angioedemom (otekanje obraza, ust ali grla)

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila CHAMPIX**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na zavarjenem kartonskem pakiranju ali na škatli poleg oznake "Uporabno do". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Pretisni omoti: Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Plastenka: Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo CHAMPIX**

- Učinkovina je vareniklin.
- Ena 0,5 mg filmsko obložena tableta vsebuje 0,5 mg vareniklina (v obliki vareniklinijevega tartrata).
- Ena 1 mg filmsko obložena tableta vsebuje 1 mg vareniklina (v obliki vareniklinijevega tartrata).
- Druge sestavine zdravila so:

|   |
|---|
| Jedro tablete - CHAMPIX 0,5 mg in 1 mg filmsko obložene tablete |
|---|

|  |
|--|
| mikrokristalna celuloza<br>brezvodni kalcijev hidrogenfosfat<br>premreženi natrijev karmelozat<br>brezvodni koloidni silicijev dioksid<br>magnezijev stearat |
|--|

|  |
|--|
| Filmska obloga tablete - CHAMPIX 0,5 mg filmsko obložene tablete   |
| hipromeloza<br>titanov dioksid (E171)<br>makrogol 400<br>triacetin |

|  |
|--|
| Filmska obloga tablete - CHAMPIX 1 mg filmsko obložene tablete                         |
| hipromeloza<br>titanov dioksid (E171)<br>makrogol 400<br>indigotin (E132)<br>triacetin |

### **Izgled zdravila CHAMPIX in vsebina pakiranja**

- CHAMPIX 0,5 mg filmsko obložene tablete so bele filmsko obložene tablete zaobljene kapsulaste oblike z oznakama "Pfizer" in "CHX 0.5"
- CHAMPIX 1 mg filmsko obložene tablete so svetlomodre filmsko obložene tablete zaobljene kapsulaste oblike z oznakama "Pfizer" in "CHX 1.0"

Zdravilo CHAMPIX je na voljo v naslednjih pakiranjih:

- Pakiranje za začetek zdravljenja, ki vsebuje 2 pretisna omota; 1 prozoren pretisni omot z 11 filmsko obloženimi tabletami CHAMPIX 0,5 mg in 1 prozoren pretisni omot s 14 filmsko obloženimi tabletami CHAMPIX 1 mg, ki sta zavarjena v kartonskem pakiranju.
- Pakiranje za začetek zdravljenja, ki vsebuje 2 pretisna omota; 1 prozoren pretisni omot z 11 filmsko obloženimi tabletami CHAMPIX 0,5 mg ter 14 filmsko obloženimi tabletami CHAMPIX 1 mg in 1 prozoren pretisni omot z 28 filmsko obloženimi tabletami CHAMPIX 1 mg, ki sta zavarjena v kartonskem pakiranju.
- Pakiranje za začetek zdravljenja v zunanji škatli, ki vsebuje eno pakiranje z 1 prozornim pretisnim omotom z 11 filmsko obloženimi tabletami CHAMPIX 0,5 mg ter 14 filmsko obloženimi tabletami CHAMPIX 1 mg in 1 prozornim pretisnim omotom z 28 filmsko obloženimi tabletami CHAMPIX 1 mg, ki sta zavarjena v kartonskem pakiranju, ter dve pakiranj, od katerih vsako vsebuje 2 prozorna pretisna omota z 28 filmsko obloženimi tabletami CHAMPIX 1 mg, ki sta zavarjena v kartonskem pakiranju.
- Pakiranje za vzdrževalno zdravljenje, ki vsebuje 2 prozorna pretisna omota s po 14 filmsko obloženimi tabletami CHAMPIX 1 mg, ki sta zavarjena v kartonskem pakiranju.
- Pakiranje za vzdrževalno zdravljenje, ki vsebuje 2 prozorna pretisna omota s po 28 filmsko obloženimi tabletami CHAMPIX 1 mg, ki sta zavarjena v kartonskem pakiranju.
- Pakiranje za vzdrževalno zdravljenje, ki vsebuje 2 prozorna pretisna omota s po 14 filmsko obloženimi tabletami CHAMPIX 0,5 mg, ki sta zavarjena v kartonskem pakiranju.
- Pakiranje za vzdrževalno zdravljenje, ki vsebuje 2 prozorna pretisna omota s po 28 filmsko obloženimi tabletami CHAMPIX 0,5 mg, ki sta zavarjena v kartonskem pakiranju.
- Pakiranje za začetek zdravljenja, ki vsebuje 2 pretisna omota; 1 prozoren pretisni omot z 11 filmsko obloženimi tabletami CHAMPIX 0,5 mg in 1 prozoren pretisni omot s 14 filmsko obloženimi tabletami CHAMPIX 1 mg v škatli.
- Pakiranje za vzdrževalno zdravljenje, ki vsebuje 2 prozorna pretisna omota s po 14 filmsko obloženimi tabletami CHAMPIX 1 mg v škatli.
- Pakiranje za vzdrževalno zdravljenje, ki vsebuje 4 prozorne pretisne omote s po 14 filmsko obloženimi tabletami CHAMPIX 1 mg v škatli.
- Pakiranje za vzdrževalno zdravljenje, ki vsebuje 8 prozornih pretisnih omotov s po 14 filmsko obloženimi tabletami CHAMPIX 1 mg v škatli.
- Pakiranje za vzdrževalno zdravljenje, ki vsebuje 10 prozornih pretisnih omotov s po 14 filmsko obloženimi tabletami CHAMPIX 1 mg v škatli.

- Pakiranje z zapečateno belo plastenko iz HDPE z zaporko, varno za otroke, v škatli, ki vsebuje 56 filmsko obloženih tablet CHAMPIX 1 mg.
- Pakiranje z zapečateno belo plastenko iz HDPE z zaporko, varno za otroke, v škatli, ki vsebuje 56 filmsko obloženih tablet CHAMPIX 0,5 mg.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Velika Britanija

#### **Izdelovalec**

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

ali

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: + 45 44 20 11 00

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

#### **Norge**

Pfizer Norge AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Ελλάδα**

Pfizer Ελλάς 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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (CYPRUS BRANCH),  
Τηλ: +357 22 817690

**Latvija**

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

**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

**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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne <{MM/LLLL}>

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:  
<http://www.ema.europa.eu/>