

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUME**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

CHAMPIX 0,5 mg filmovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 0,5 mg vareniclin (som tartrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet på 4 mm x 8 mm

Hvide, kapselformede, bikonvekse tabletter præget ”Pfizer” på den ene side og ”CHX 0.5” på den anden side.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

CHAMPIX er indiceret til rygeophør hos voksne.

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering

Den anbefalede dosis er 1 mg vareniclin 2 gange dagligt efter 1 uges dosistitrering på følgende måde:

Dag 1-3:	0,5 mg 1 gang dagligt
Dag 4-7:	0,5 mg 2 gange dagligt
Dag 8-resten af behandlingen	1 mg 2 gange dagligt

Patienten bør fastsætte en dato for rygestop. CHAMPIX-behandlingen bør sædvanligvis begynde 1-2 uger før denne dato (se pkt. 5.1). Patienter bør behandles med CHAMPIX i 12 uger.

Patienter, der med succes er stoppet med at ryge efter 12 uger, kan overveje at tage yderligere en kur på 12 uger med CHAMPIX 1 mg 2 gange dagligt for at fastholde afholdenheden (se pkt. 5.1).

En gradvis metode til at stoppe med at ryge ved hjælp af CHAMPIX bør overvejes for patienter, som ikke kan eller vil stoppe på én gang. Patienterne skal reducere rygningen i løbet af de første 12 ugers behandling og stoppe med at ryge ved afslutningen af denne behandlingsperiode. Derefter skal patienterne fortsætte med at tage CHAMPIX i yderligere 12 uger til i alt 24 ugers behandling (se pkt. 5.1).

Patienter, der er motiveret for at stoppe med at ryge, og som det ikke er lykkedes at stoppe under tidligere CHAMPIX-behandling, eller som er begyndt at ryge igen efter behandlingens afslutning, kan have gavn af et nyt forsøg på rygestop med CHAMPIX (se pkt. 5.1).

Hos patienter, der ikke kan tolerere bivirkningerne ved CHAMPIX, kan dosis midlertidigt eller permanent reduceres til 0,5 mg 2 gange dagligt.

Risikoen for at begynde at ryge igen efter behandling er højest i perioden umiddelbart efter, at behandlingen er slut. Aftrapning af dosis kan overvejes i de tilfælde, hvor der er høj risiko for, at patienten vil begynde at ryge igen (se pkt. 4.4).

#### *Ældre*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter (se pkt. 5.2). Da ældre patienter oftere har nedsat nyrefunktion, bør der hos disse patienter tages særligt hensyn til nyrestatus.

#### *Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let (anslået kreatininclearance >50 ml/min og ≤80 ml/min) til moderat (anslået kreatininclearance ≥30 ml/min og ≤50 ml/min) nedsat nyrefunktion.

Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion, der oplever generende bivirkninger, bør dosis nedsættes til 1 mg 1 gang dagligt.

Den anbefalede dosis af CHAMPIX hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (anslået kreatininclearance <30 ml/min) er 1 mg 1 gang dagligt. Dosis bør begynde med 0,5 mg 1 gang dagligt i de første 3 dage og derefter øges til 1 mg 1 gang dagligt. Behandling med CHAMPIX af patienter med nysesygdom i sidste stadie kan ikke anbefales, på grund af utilstrækkelig klinisk erfaring med denne patientgruppe (se pkt. 5.2).

#### *Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

#### *Pædiatrisk population*

CHAMPIX' sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er endnu ikke klarlagt. De tilgængelige data er beskrevet i pkt. 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

#### Administration

CHAMPIX er til oral anvendelse, og tabletterne skal synkes hele med vand. CHAMPIX kan tages med eller uden mad.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Effekten af at holde op med at ryge

De fysiologiske ændringer, som rygeophør forårsager, hvad enten det gennemføres med eller uden CHAMPIX, kan ændre farmakokinetikken eller farmakodynamikken af visse lægemidler (f.eks. theofylin, warfarin og insulin). For sådanne lægemidler kan det være nødvendigt med en dosisjustering. Da rygning inducerer CYP1A2, kan rygeophør resultere i forhøjede plasmakoncentrationer af CYP1A2-substrater.

#### Neuropsykiatriske symptomer

Efter markedsføring er der rapporteret om ændringer i adfærd eller tankegang, angst, psykose, humørsvingninger, aggressiv adfærd, depression, selvmordstanker og selvmordsadfærd samt selvmordsforsøg hos patienter, der forsøgte at holde op med at ryge ved hjælp af CHAMPIX.

Et stort, randomiseret, dobbeltblindet, aktivt og placebokontrolleret studie blev udført for at sammenligne risikoen for alvorlige neuropsykiatriske hændelser hos patienter med og uden tidligere psykisk sygdom, der blev behandlet med vareniclin, bupropion, nikotinplastre eller placebo med

henblik på rygestop. Det primære sikkerhedsendepunkt var en sammensætning af neuropsykiatriske bivirkninger, der er indberettet efter markedsføring.

Brugen af vareniclin hos patienter med eller uden tidligere psykisk forstyrrelse var ikke forbundet med en øget risiko for alvorlige, neuropsykiatriske bivirkninger i det sammensatte, primære endepunkt sammenlignet med placebo (se pkt. 5.1 **Farmakodynamiske egenskaber - Studie med forsøgspersoner med og uden tidligere psykisk forstyrrelse**).

Nedtrykthed, dog sjældent med selvmordstanker eller selvmordsforsøg, kan være en følge af nikotinophør.

Klinikere skal være opmærksomme på mulig fremkomst af alvorlige neuropsykiatriske symptomer hos patienter, der prøver at stoppe med at ryge med eller uden behandling. Hvis der forekommer alvorlige neuropsykiatriske symptomer under behandlingen med vareniclin, skal patienterne omgående seponere vareniclin og kontakte en læge med henblik på revurdering af behandlingen.

#### Tidligere psykiske forstyrrelser

Rygestop, med eller uden farmakoterapi, har været forbundet med eksacerbation af underliggende psykisk sygdom (f.eks. depression).

CHAMPIX-studier af rygestop har givet data for patienter med tidligere psykisk sygdom (se pkt. 5.1).

I et klinisk rygestopforsøg blev der hyppigere rapporteret neuropsykiatriske bivirkninger hos patienter med tidligere psykisk forstyrrelse sammenlignet med patienter uden tidligere psykisk forstyrrelse, uanset behandling (se pkt. 5.1).

Der bør udvises forsigtighed ved patienter med tidligere psykisk sygdom, og patienter bør rådgives i henhold hertil.

#### Kramper

Der er set krampetilfælde hos patienter i kliniske studier og efter markedsføring. Kramperne sås både hos patienter med og uden kramper i anamnesen. CHAMPIX bør anvendes med forsigtighed hos patienter med kramper i anamnesen eller andre forhold, der potentielt kan sænke krampetærsklen.

#### Seponering

Efter endt behandling medførte seponering af CHAMPIX, at op til 3% af patienterne oplevede øget irritabilitet, rygetrang, depression og/eller søvnløshed. Lægen bør informere patienten om dette og overveje, om det er nødvendigt at nedtrappe behandlingen.

#### Kardiovaskulære hændelser

Patienter, der tager CHAMPIX, skal informeres om at kontakte lægen, hvis der opstår nye kardiovaskulære symptomer, eller hvis eksisterende kardiovaskulære symptomer forværres, og omgående søge læge eller skadestue, hvis de oplever tegn og symptomer på myokardieinfarkt eller apopleksi (se pkt. 5.1).

#### Overfølsomhedsreaktioner

Efter markedsføring er der set overfølsomhedsreaktioner herunder angioødem hos patienter i behandling med vareniclin. Kliniske symptomer som hævelser i ansigtet, munden (tunge, læber og gummer), halsen (svælget og larynx) og ekstremiteterne. Der er i sjældne tilfælde set livstruende tilfælde af angioødem, der krævede omgående lægehjælp på grund af kompromitteret vejtrækning. Patienter, der får sådanne symptomer, skal seponere behandlingen med vareniclin og straks kontakte lægen.

## Kutane reaktioner

Efter markedsføring er der også set sjældne, men alvorlige tilfælde af hudreaktioner, herunder Stevens-Johnsons syndrom og erythema multiforme hos patienter i behandling med vareniclin. Da disse hudreaktioner kan være livstruende, skal patienter seponere behandlingen ved det første tegn på udslæt eller hudreaktion og straks kontakte lægen.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

På baggrund af vareniclins karakteristika og den hidtidige kliniske erfaring har CHAMPIX ingen lægemiddelinteraktioner af klinisk betydning. CHAMPIX og de nedenfor nævnte lægemidler, kan administreres samtidigt, uden det er nødvendigt at dosisjustere.

*In vitro*-forsøg tyder på, at det er usandsynligt, at vareniclin ændrer farmakokinetikken for stoffer, der primært metaboliseres af CYP450-enzymet.

Da metabolismen af vareniclin endvidere udgør mindre end 10% af dets clearance, er det usandsynligt, at aktive stoffer, der påvirker CYP450-systemet, vil ændre farmakokinetikken af vareniclin (se pkt. 5.2). Dosisjustering af CHAMPIX er derfor ikke nødvendig.

*In vitro*-forsøg viser, at vareniclin ikke hæmmer human renal transport-proteiner ved terapeutiske koncentrationer. Det er derfor usandsynligt, at aktive stoffer, der elimineres ved renal udskillelse (f.eks. metformin – se nedenfor) påvirkes af vareniclin.

#### *Metformin*

Vareniclin påvirker ikke farmakokinetikken for metformin. Metformin har ingen effekt på vareniclins farmakokinetik.

#### *Cimetidin*

Samtidig administration af cimetidin og vareniclin øger den systemiske eksponering af vareniclin med 29% på grund af nedsat renal clearance af vareniclin. Ved samtidig administration af cimetidin anbefales dosisjustering ikke til patienter med normal nyrefunktion eller patienter med mild til moderat nedsat nyrefunktion. Samtidig behandling med cimetidin og vareniclin bør undgås hos patienter med svært nedsat nyrefunktion.

#### *Digoxin*

Vareniclin ændrer ikke farmakokinetikken for digoxin i steady state.

#### *Warfarin*

Vareniclin ændrer ikke farmakokinetikken for warfarin. Protrombintid (INR) påvirkes ikke af vareniclin. Rygeophør kan i sig selv medføre ændringer i farmakokinetikken af warfarin (se pkt. 4.4).

#### *Alkohol*

Der foreligger kun begrænsede kliniske data om potentielle interaktioner mellem alkohol og vareniclin. Efter markedsføringen er der rapporteret om en øget berusende virkning af alkohol hos patienter, der blev behandlet med vareniclin, men der er ikke etableret en årsagssammenhæng.

Anvendelse sammen med andre midler til rygeophør

## *Bupropion*

Vareniclin ændrer ikke farmakokinetikken af bupropion i steady state.

## *Nicotinsubstitution*

Når vareniclin og transdermal nicotinsubstitution blev anvendt samtidigt hos rygere i 12 dage, var der et statistisk signifikant fald i det gennemsnitlige systoliske blodtryk (gennemsnitligt 2,6 mmHg) målt på den sidste dag i undersøgelsen. I dette kliniske studie var incidensen af kvalme, hovedpine, opkastning, svimmelhed, dyspepsi og træthed større i kombinationsgruppen end hos gruppen der kun fik nicotinsubstitution.

Sikkerhed og effekt af CHAMPIX i kombination med andre typer rygeophør er ikke undersøgt.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Graviditet

En moderat mængde data fra gravide kvinder indikerede ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet af vareniclin (se pkt. 5.1).

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). For en sikkerheds skyld bør vareniclin undgås under graviditeten (se pkt. 5.1).

### Amning

Det vides ikke om vareniclin udskilles i modermælken hos mennesker. Dyreforsøg har vist tegn på, at vareniclin udskilles i modermælken. Det skal besluttes, om amning eller behandling med CHAMPIX skal fortsætte/ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske for moderen.

### Fertilitet

Der foreligger ikke kliniske data om vareniclins påvirkning af fertiliteten.

Prækliniske data afslørede ingen risiko hos mennesker baseret på standard-fertilitetsstudier hos han- og hunrotter (se pkt. 5.3).

## **4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

CHAMPIX kan have mindre eller moderat indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

CHAMPIX kan forårsage svimmelhed, søvnighed og forbigående bevidsthedstab og kan derfor have indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter opfordres til ikke at føre bil, betjene komplekse maskiner eller deltage i andre potentielt farlige aktiviteter, før det er afklaret, om dette lægemiddel påvirker deres evne til at udføre disse aktiviteter.

## **4.8 Bivirkninger**

### Opsummering af sikkerhedsprofil

Rygeophør er, hvad enten det gennemføres med eller uden behandling, forbundet med forskellige symptomer. Eksempelvis er følgende symptomer set hos patienter, der prøvede på at holde op med at ryge: dysfori og nedtrykt sindstilstand; søvnløshed, irritabilitet, frustration eller vrede; angst; koncentrationsbesvær; rastløshed; nedsat hjerterytme; øget appetit eller vægtøgning. Der er i CHAMPIX-undersøgelserne ikke anvendt design eller analyser for at skelne mellem bivirkninger, der

var forbundet med den anvendte studiemedicin og bivirkninger, der var forbundet med nicotinophør. Bivirkningerne anført i tabellen nedenfor er baseret på evaluering af data fra fase 2-3 studier (udført før markedsføring) og opdateret i.h.t. poolede data fra 18 placebokontrollerede studier (udført både før og efter markedsføring) og inkluderer ca. 5.000 patienter behandlet med vareniclin.

Hos patienter, der blev behandlet med den anbefalede dosis på 1 mg 2 gange dagligt efter en initial titreringsperiode er den hyppigste bivirkning kvalme (28,6%). Kvalme forekommer i de fleste tilfælde tidligt i behandlingsforløbet, og den er mild til moderat. Kvalmen resulterede sjældent i seponering af behandling.

### Tablet over bivirkninger

Tabellen nedenfor angiver alle bivirkninger, som ses med en incidens større end placebo. Bivirkningerne er anført efter systemorganklasser og hyppighed (meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ) og sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ). Inden for hver frekvensgruppe er de alvorligste bivirkninger anført først.

<b>Systemorganklasser</b>	<b>Bivirkninger</b>
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>	
Meget almindelig	Nasopharyngitis
Almindelig	Bronkitis, sinuitis
Ikke almindelig	Svampeinfektion, virusinfektion
<b>Blod- og lymfesystem</b>	
Sjælden	Nedsat antal blodplader
<b>Metabolisme og ernæring</b>	
Almindelig	Vægtstigning, nedsat appetit, øget appetit
Ikke almindelig	Hyperglykæmi
Sjælden	Diabetes mellitus, polydipsi
<b>Psykiske forstyrrelser</b>	
Meget almindelig	Drømmeforstyrrelser, søvnløshed
Ikke almindelig	Selvmodstanker, aggression, panikanfald, abnorm tankegang, rastløshed, humørsvingninger, depression*, angst*, hallucinationer*, øget libido, nedsat libido
Sjælden	Psykoze, søvngænger, abnorm adfærd, dysfori, bradyfreni
<b>Nervesystemet</b>	
Meget almindelig	Hovedpine
Almindelig	Søvnighed, svimmelhed, dysgeusi
Ikke almindelig	Kramper, tremor, letargi, hypæstesi
Sjælden	Cerebrovaskulær hændelse, hypertoni, dysartri, koordinationsforstyrrelser, hypogeusi, forstyrrelse i den cirkadiske søvn-vågencyklus
Ikke kendt	Forbigående bevidsthedstab
<b>Øjne</b>	
Ikke almindelig	Konjunktivitis, øjensmerter
Sjælden	Skotom, misfarvning af sclera, mydriasis, fotofobi, myopi, øget tåresekretion
<b>Øre og labyrint</b>	
Ikke almindelig	Tinnitus
<b>Hjerte</b>	
Ikke almindelig	Myokardieinfarkt, angina pectoris, takykardi, palpitationer, øget hjertefrekvens
Sjælden	Atrieflimren, ST-segment-depression og formindsket T-bølgeamplitude i ekg
<b>Vaskulære sygdomme</b>	
Ikke almindelig	Forhøjet blodtryk, hedestigninger

<b>Systemorganklasser</b>	<b>Bivirkninger</b>
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>	
Almindelig	Dyspnø, hoste
Ikke almindelig	Inflammation i de øvre luftveje, tilstopning af luftveje, dysfoni, allergisk rhinitis, halsirritation, tilstoppede bihuler, øvre luftvej-hoste-syndrom ( <i>upper-airway cough syndrom</i> ), næseflåd
Sjælden	Laryngeal smerte, snorken
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	
Meget almindelig	Kvalme
Almindelig	Gastroøsofageal reflukssygdom, opkastning, forstoppelse, diarré, udspilet abdomen, abdominalsmerter, tandpine, dyspepsi, flatulens, mundtørhed
Ikke almindelig	Hæmatokesi, gastritis, ændring i tarmmotilitet, ructus, aftøs stomatitis, gingivalsmerter
Sjælden	Hæmatemese, unormal afføring, tungebelægninger
<b>Hud og subkutane væv</b>	
Almindelig	Udslæt, pruritus
Ikke almindelig	Erytem, akne, hyperhidrose, nattesved
Sjælden	Alvorlige hudreaktioner, herunder Stevens-Johnsons syndrom og erythema multiforme, angioødem
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	
Almindelig	Artralgi, myalgi, rygsmerter
Ikke almindelig	Muskelspasmer, muskuloskeletale brystsmarter
Sjælden	Ledstivhed, costochondritis
<b>Nyre og urinveje</b>	
Ikke almindelig	Pollakisuri, nykturi
Sjælden	Glykosuri, polyuri
<b>Det reproduktive system og mammae</b>	
Ikke almindelig	Menorrhagi
Sjælden	Udflåd, seksuel dysfunktion
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	
Almindelig	Brystsmarter, træthed
Ikke almindelig	Ubehag i brystet, influenzalignende symptomer, pyreksi, asteni, utilpashed
Sjælden	Kuldefølelse, cyster
<b>Undersøgelser</b>	
Almindelig	Abnorm levertest
Sjælden	Abnorm sædtest, forhøjet C-reaktivt protein, nedsat calcium i blodet
* frekvenserne er estimeret ud fra et observationelt kohortestudie efter markedsføring.	

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

#### **4.9 Overdosering**

Der er ikke indberettet tilfælde af overdosering i kliniske studier før markedsføring.

I tilfælde af overdosering anbefales understøttende behandling efter behov.

Vareniclin kan fjernes ved dialyse, hvilket blev vist hos patienter med nyresygdom i sidste stadie (se pkt. 5.2). Der er dog ingen erfaring med dialyse efter overdosering.



## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre midler mod lidelser i nervesystemet: midler mod afhængighedsforstyrrelser: midler mod nicotinafhængighed, ATC-kode: N07BA03

#### Virkningsmekanisme

Vareniclin bindes med høj affinitet og selektivitet til  $\alpha 4\beta 2$  neuronale nicotin-acetylcholin receptorer. Her virker det som en partiel agonist, det vil sige en forbindelse, der både viser agonist-virkning, men som er mindre virkningsfuld end nicotin, og som har antagonist-virkning ved tilstedeværelse af nicotin.

Elektrofysiologiske undersøgelser *in vitro* og neurokemiske undersøgelser *in vivo* har vist, at vareniclin bindes til  $\alpha 4\beta 2$  neuronale nicotin-acetylcholin receptorer og stimulerer receptor-medieret aktivitet. Dette sker dog ved et signifikant lavere niveau end hos nicotin. Nicotin konkurrerer om det samme humane  $\alpha 4\beta 2$  nAChR bindingssted, for hvilket vareniclin har højere affinitet. Vareniclin kan derfor effektivt blokere nicotins evne til fuldt ud at aktivere  $\alpha 4\beta 2$  receptorer og det mesolimbiske dopaminsystem. Dette er den neuronale mekanisme, der ligger til grund for forstærkning og belønningsoplevelse ved rygning. Vareniclin er meget selektivt og bindes mere til  $\alpha 4\beta 2$ -receptorundertyper ( $K_i=0,15$ -nM) end til nogen andre af de almindelige nicotinreceptorer ( $\alpha 3\beta 4$   $K_i=84$  nM,  $\alpha 7$   $K_i=620$  nM,  $\alpha 1\beta\gamma\delta$   $K_i=3.400$  nM) eller til ikke-nicotinreceptorer og transportsystemer ( $K_i>1$   $\mu$ M, på nær 5-HT<sub>3</sub> receptorer:  $K_i=350$  nM).

#### Farmakodynamisk virkning

CHAMPIX effekt ved rygeophør beror på vareniclins partielle agonist virkning på  $\alpha 4\beta 2$ -receptorerne. Her fremkalder dets binding en effekt, der er tilstrækkelig til at lindre symptomerne på rygetrang og abstinenser (agonist virkning). Ved at hindre nicotin i at virke på  $\alpha 4\beta 2$ -receptorerne (antagonist virkning) nedsætter det samtidig belønningsoplevelsen og rygningens selvforstærkende mekanisme.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

Rygestop har større sandsynlighed for at lykkes hos patienter, der er motiverede for at stoppe med at ryge og som modtager yderligere rådgivning og støtte.

Effekten af CHAMPIX til rygeophør er vist i 3 kliniske studier med kroniske cigaretrygere ( $\geq 10$  cigaretter per dag). 2.619 patienter fik CHAMPIX 1 mg 2 gange dagligt (dosistitreret i løbet af den første uges behandling), 669 patienter fik bupropion 150 mg 2 gange dagligt (ligeledes dosistitreret) og 684 patienter fik placebo.

#### *Sammenlignende kliniske studier*

2 identiske, dobbeltblindede kliniske studier sammenlignede virkningen af CHAMPIX (1 mg 2 gange dagligt), depotformuleret bupropion (150 mg 2 gange dagligt) og placebo ved rygeophør. I disse studier, der forløb over 52 uger, fik patienterne behandling i 12 uger efterfulgt af 40 uger uden behandling.

Det primære endepunkt for de 2 studier, er den 4 ugers vedvarende kvit-rate (4-week Continuous Quit Rate, 4W-CQR) fra uge 9 til og med uge 12, som er bekræftet ved måling af carbonmonoxid (CO). Det primære endepunkt for CHAMPIX viste statistisk overlegenhed over for bupropion og placebo.

Efter 40 uger uden behandling er det vigtigste sekundære endepunkt for begge kliniske studier den vedvarende afholdenhedsrate (Continuous Abstinence Rate, CA) ved uge 52. CA blev defineret som den del af alle deltagere, som ikke røg (end ikke ét enkelt sug af en cigaret) fra uge 9 til og med uge 52, og som ikke havde en udåndingsmåling af CO > 10 ppm.

4W-CQR (uge 9 til og med uge 12) og CA rater (uge 9 til og med uge 52) fra studierne 1 og 2 fremgår af nedenstående tabel:

	Studie 1 (n=1022)		Studie 2 (n=1023)	
	4W-CQR	CA Uge 9-52	4W-CQR	CA Uge 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%
Oddsratio CHAMPIX vs. placebo	3,91 p < 0,0001	3,13 p < 0,0001	3,85 p < 0,0001	2,66 p < 0,0001
Oddsratio CHAMPIX vs. bupropion	1,96 p < 0,0001	1,45 p = 0,0640	1,89 p < 0,0001	1,72 p = 0,0062

#### *Patienter, der rapporterer om rygetrang, rygeophør og forstærkende virkning af rygning*

I den aktive behandlingsperiode i både studie 1 og 2 var rygetrang og rygeophør signifikant nedsat hos patienter randomiseret til CHAMPIX sammenlignet med placebo. Sammenlignet med placebo har CHAMPIX desuden en signifikant reducerende effekt på de forstærkende virkninger af rygningen, der kan føre til, at de patienter, der ryger under behandlingen, ikke kan komme af med deres rygevaner. Vareniclin's virkning på trangen til at ryge, på rygeophøret og på den forstærkede virkning af rygning blev ikke målt i perioden uden behandling.

#### *Fastholdelse af afholdenhed*

Det tredje studie vurderer den gavnlige virkning af yderligere 12 ugers behandling med CHAMPIX for at fastholde rygeophør. Patienterne i dette studie (n=1.927) modtog CHAMPIX open-label 1 mg 2 gange dagligt i 12 uger. Patienter, der var stoppet med at ryge ved uge 12, blev derefter randomiseret til at få enten CHAMPIX (1 mg 2 gange dagligt) eller placebo i yderligere 12 uger i en total studieperiode på 52 uger.

Det primære endepunkt var en CO-bekræftet afholdenhedsrate (CA) fra uge 13 til og med uge 24 i den dobbelt-blindede behandlingsperiode. De vigtigste sekundære endepunkter var CA for uge 13 til og med uge 52.

Dette studie viste den gavnlige virkning af yderligere 12 ugers behandling med CHAMPIX 1 mg 2 gange dagligt for at fastholde rygeophør sammenlignet med placebo. Overlegenhed i forhold til placebo for CA var fastholdt til og med uge 52. De vigtigste resultater er opsummeret i følgende tabel:

#### **Vedvarende afholdenhedsrate for forsøgspersoner, der fik CHAMPIX, sammenlignet med placebo**

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

\*CA: Vedvarende afholdenhedsrate (continuous abstinence rate)

På nuværende tidspunkt er den kliniske erfaring med anvendelse af CHAMPIX til sorte ikke tilstrækkelig til, at klinisk effekt kan afgøres.

#### *Fleksibel ophørsdato mellem uge 1 og 5*

Virkning og sikkerhed af vareniclin er blevet undersøgt hos rygere, der havde muligheden for at holde op med at ryge mellem uge 1 og 5 af behandlingen. I dette 24-ugers studie fik patienterne behandling i 12 uger efterfulgt af en 12-ugers opfølgingsfase uden behandling. 4W-CQR (uge 9-12) for vareniclin

og placebo var hhv. 53,9% og 19,4% (difference = 34,5%; 95% CI: 27,0%-42,0%) og CA uge 9-24 var 35,2% (vareniclin) vs. 12,7% (placebo) (difference = 22,5%; 95% CI: 15,8%-29,1%). Patienter, der ikke ønsker eller er ude af stand til at fastsætte en ophørsdato inden for 1-2 uger, bør tilbydes, at påbegynde behandlingen og derefter vælge deres egen ophørsdato inden for 5 uger.

#### *Studie med forsøgspersoner, der genbehandles med CHAMPIX*

CHAMPIX blev evalueret i et dobbelt-blindet, placebokontrolleret studie med 494 patienter, der tidligere havde forsøgt at stoppe med at ryge med CHAMPIX, og som enten ikke var holdt op med at ryge, eller som var begyndt at ryge igen efter behandlingens afslutning. Forsøgspersoner, som oplevede en bekymrende bivirkning under tidligere behandling, blev ekskluderet. Forsøgspersonerne blev randomiseret 1:1 til behandling i 12 uger med CHAMPIX 1 mg to gange dagligt (n=249) eller placebo (n=245) og blev fulgt i op til 40 uger efter behandlingen. Patienter inkluderet i dette studie havde tidligere taget CHAMPIX for at prøve at stoppe med at ryge (i en samlet behandlingsvarighed på mindst to uger) mindst tre måneder før inklusion i studiet og havde røget i mindst fire uger.

Patienter, der blev behandlet med CHAMPIX, havde en højere forekomst af CO-bekræftet afholdenhed i uge 9-12 og fra uge 9 til uge 52 sammenlignet med forsøgspersoner i placebogruppen. De vigtigste resultater er opsummeret i følgende tabel:

#### **Vedvarende afholdenhedsrate for forsøgspersoner, der fik CHAMPIX, sammenlignet med placebo**

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

\*CA: Vedvarende afholdenhedsrate (Continuous Abstinence Rate)

#### *Gradvis metode til at stoppe med at ryge*

CHAMPIX blev evalueret i et 52 ugers dobbelt-blindet, placebokontrolleret studie med 1.510 forsøgspersoner, der ikke kunne eller ville stoppe med at ryge inden for fire uger, men som var villige til at reducere deres rygning gradvist i løbet af en periode på 12 uger, før de holdt helt op med at ryge. Forsøgspersonerne blev randomiseret til at få enten CHAMPIX 1 mg to gange dagligt (n=760) eller placebo (n=750) i 24 uger og blev fulgt efter behandlingen til og med uge 52. Forsøgspersonerne blev instrueret i at reducere antallet af cigaretter med mindst 50% ved afslutningen af de første fire behandlingsuger og derefter med yderligere 50% fra behandlingens uge 4 til 8 med fuldstændig afholdenhed som mål efter 12 uger. Efter den indledende reduktionsfase på 12 uger fortsatte forsøgspersonerne behandlingen i yderligere 12 uger. Forsøgspersoner, der blev behandlet med CHAMPIX, opnåede en væsentlig højere vedvarende afholdenhedsrate sammenlignet med dem i placebogruppen. De vigtigste resultater er opsummeret i følgende tabel:

#### **Vedvarende afholdenhedsrate for forsøgspersoner, der fik CHAMPIX, sammenlignet med placebo**

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

\*CA: Vedvarende afholdenhedsrate (Continuous Abstinence Rate)

Sikkerhedsprofilen for CHAMPIX i dette studie var i overensstemmelse med den sikkerhedsprofil, der blev set i studierne forud for markedsføringen.

### *Patienter med kardiovaskulær sygdom*

CHAMPIX blev evalueret i et randomiseret, dobbelt-blindet placebokontrolleret studie med patienter, der var diagnosticeret med stabil kardiovaskulær sygdom (anden end eller udover hypertension) for mere end 2 måneder siden. Patienterne blev randomiseret til CHAMPIX 1 mg 2 gange dagligt (n=353) eller placebo (n=350) i 12 uger og blev derefter fulgt i 40 uger efter behandling. 4W-CQR for vareniclin og placebo var hhv. 47,3% og 14,3% og CA uge 9-52 var 19,8% (vareniclin) vs. 7,4% (placebo).

Dødsfald og alvorlige kardiovaskulære hændelser blev vurderet af en blindet komite. Følgende hændelser, der blev betragtet som værende relateret til behandlingen, blev set med en frekvens  $\geq 1\%$  i begge grupper under behandlingen (eller inden for 30 dage efter behandlingen): non-letal myokardieinfarkt (hhv. 1,1% vs. 0,3% for CHAMPIX og placebo) og hospitalsindlæggelse for angina pectoris (0,6% vs. 1,1%). I løbet af opfølgingsperioden uden behandling ind til uge 52 omfattede de hændelser, der blev betragtet som værende relateret til behandlingen: Behov for koronar revaskularisering (2,0% vs. 0,6%), hospitalsindlæggelse for angina pectoris (1,7% vs. 1,1%) og ny-diagnosticeret perifer vaskulær sygdom (PVD) eller indlæggelse for PVD-operation (1,4% vs. 0,6%). Nogle af patienterne, der havde behov for koronar revaskularisering, blev opereret som led i behandling af non-letal myokardieinfarkt og hospitalsindlæggelse for angina. Kardiovaskulær død blev set hos 0,3% af patienterne i CHAMPIX-armen og hos 0,6% af patienterne i placebo-armen i løbet af det 52 uger lange studie.

En meta-analyse af 15 kliniske studier med  $\geq 12$  ugers behandling af 7.002 patienter (4.190 fik CHAMPIX og 2.812 fik placebo) blev udført for systematisk at vurdere CHAMPIX' kardiovaskulære sikkerhed. Studiet med patienter med stabil CVD beskrevet ovenfor var inkluderet i meta-analysen.

Den vigtigste sikkerhedsanalyse omfattede hændelse og timing af et sammensat endepunkt af alvorlige kardiovaskulære bivirkninger (*Major Adverse Cardiovascular Events (MACE)*), defineret som kardiovaskulær død, non-letal myokardieinfarkt og non-letal apopleksi. Disse hændelser blev vurderet af en blindet uafhængig komite. Samlet set blev der observeret et lille antal MACE under behandlingen i studierne fra meta-analysen (CHAMPIX 7 (0,17%); placebo 2 (0,07%)). Derudover blev der set et lille antal MACE op til 30 dage efter behandling (CHAMPIX 13 (0,31%); placebo 6 (0,21%)).

Meta-analysen viste, at der ved eksponering for CHAMPIX var en *hazard ratio* for MACE på 2,83 (95% konfidensinterval 0,76-10,55,  $p=0,12$ ) for patienter under behandlingen og 1,95 (95% konfidensinterval 0,79-4,82,  $p=0,15$ ) for patienter i op til 30 dage efter behandling. Dette svarer til en estimeret stigning på hhv. 6,5 MACE-tilfælde og 6,3 MACE-tilfælde pr. 1.000 patientår i relation til eksponering. *Hazard ratio* for MACE var højere hos patienter med kardiovaskulære risikofaktorer sammen med rygning end hos patienter uden andre kardiovaskulære risikofaktorer end rygning. I meta-analysen var forekomsten af dødsfald (alle årsager) (CHAMPIX 6 (0,14%); placebo 7 (0,25%)) og kardiovaskulære dødsfald (CHAMPIX 2 (0,05%); placebo 2 (0,07%)) i sammenlignelige i CHAMPIX-armen og i placebo-armen.

### *Kardiovaskulær sikkerhedsvurderingsstudie med forsøgspersoner med eller uden en psykiatrisk lidelse i anamnesen*

CHAMPIX' kardiovaskulære sikkerhed blev vurderet i "Studiet med forsøgspersoner med eller uden en psykiatrisk lidelse i anamnesen" (hovedstudie, se pkt. 5.1 - *Neuropsykiatrisk sikkerhed*) samt i studieforlængelsen uden behandling. Et kardiovaskulært sikkerhedsvurderingsstudie, hvori der indgik 4595 af de 6293 forsøgspersoner, som gennemførte hovedstudiet (N=8058) og blev fulgt til og med uge 52. Af alle de forsøgspersoner, som blev behandlet i hovedstudiet, havde 1749 (21,7 %) en middel kardiovaskulær risiko, og 644 (8,0 %) havde en høj kardiovaskulær risiko som defineret iht. Framingham-score.

Det primære endepunkt for kardiovaskulær risiko var tid til alvorlig kardiovaskulær hændelse (MACE), defineret som kardiovaskulær død, ikke-dødeligt myokardieinfarkt og ikke-dødeligt fatal

apopleksi under behandlingen. Dødsfald og kardiovaskulære bivirkninger blev vurderet af en blindet uafhængig komite.

Nedenstående skema viser forekomsten af MACE og Hazard ratio sammenlignet med placebo for alle behandlingsgrupper under behandling og kumulativt for behandling plus 30 dage og til og med studiets afslutning.

	<b>CHAMPIX N=2016</b>	<b>Bupropion N=2006</b>	<b>Nikotinplaster N=2022</b>	<b>Placebo N=2014</b>
<b><i>Under behandling</i></b>				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
<i>Hazard ratio (95 % CI) vs. placebo</i>	0,29 (0,05, 1,68)	0,50 (0,10, 2,50)	0,29 (0,05, 1,70)	
<b><i>Under behandling plus 30 dage</i></b>				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
<i>Hazard ratio (95 % CI) vs. placebo</i>	0,29 (0,05, 1,70)	0,51 (0,10, 2,51)	0,50 (0,10, 2,48)	
<b><i>Til og med afslutning af studiet</i></b>				
MACE, n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
<i>Hazard ratio (95 % CI) vs. placebo</i>	0,39 (0,12, 1,27)	1,09 (0,42, 2,83)	0,75 (0,26, 2,13)	

Anvendelsen af CHAMPIX, bupropion og nikotinplaster var ikke forbundet med en øget risiko for kardiovaskulære bivirkninger hos rygere behandlet i op til 12 uger og fulgt i op til 1 år sammenlignet med placebo, selvom det, på grund af det forholdsvis lave antal samlede bivirkninger, ikke kan udelukkes helt.

#### *Patienter med mild til moderat kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)*

Effekt og sikkerhed af CHAMPIX (1 mg 2 gange dagligt) til rygeophør hos patienter med mild til moderat KOL blev vist i et randomiseret dobbelt-blindet placebokontrolleret klinisk studie. I dette studie, der forløb over 52 uger, fik patienterne behandling i 12 uger efterfulgt af en behandlingsfri opfølgingsperiode på 40 uger. Det primære endepunkt var en CO-bekræftet 4W-CQR fra uge 9 til og med uge 12 og et sekundært endepunkt var CA fra uge 9 til og med uge 52. Sikkerhedsprofilen for vareniclin var sammenlignelig med den, der blev set i andre kliniske studier i den generelle population, inklusive lungesikkerhed.

Resultaterne for 4W-CQR (uge 9 til og med uge 12) og CA (uge 9 til og med uge 52) fremgår af tabellen herunder.

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

#### *Patienter med svær depression i anamnesen*

Virkingen af vareniclin blev bekræftet i et randomiseret, placebokontrolleret studie med 525 patienter med svær depression inden for de seneste 2 år eller i stabil behandling for depression. Rygeophørsraterne i denne population var sammenlignelig med den generelle population. CA-raten mellem uge 9 og 12 var 35,9 % i vareniclin-armen sammenlignet med 15,6 % i placebo-armen (OR

3,35 (95 % CI 2,16-5,21)), og CA-raten mellem uge 9 og 52 hhv. 20,3 % og 10,4 % (OR 2,36 (95 % CI 1,40-3,98)). De hyppigste bivirkninger ( $\geq 10$  %) hos patienter, der tog vareniclin, var kvalme (27,0 % vs. 10,4 % i placebo-gruppen), hovedpine (16,8 % vs. 11,2 %), drømmeforstyrrelser (11,3 % vs. 8,2 %), søvnløshed (10,9 % vs. 4,8 %) og irritabilitet (10,9 % vs. 8,2 %). De psykiatriske skalaer viste ingen forskel mellem vareniclin- og placebo-grupperne, og samlet set var der ingen forværring af depression eller andre psykiatriske symptomer i løbet af studiet i nogen af behandlingsgrupperne.

#### *Patienter med stabil skizofreni eller skizoaffektiv sindslidelse*

Vareniclins sikkerhed og tolerabilitet blev undersøgt i et dobbelt-blindet studie med 128 rygere med stabil skizofreni eller skizoaffektiv sindslidelse, der fik antipsykotika. Deltagerne blev randomiseret 2:1 til vareniclin (1 mg 2 gange daglig) eller placebo i 12 uger efterfulgt af en behandlingsfri opfølgingsperiode på 12 uger.

De hyppigste bivirkninger i vareniclin-gruppen var kvalme (23,8% vs. 14,0% i placebo-gruppen), hovedpine (10,7% vs. 18,6% i placebo-gruppen) og opkastning (10,7% vs. 9,3% i placebo-gruppen). Blandt neuropsykiatriske bivirkninger var søvnløshed den eneste rapporterede bivirkning i begge behandlingsgrupper og sås hos  $\geq 5\%$  af patienterne og med højere incidens i vareniclin-gruppen end i placebo-gruppen (9,5% vs. 4,7%).

Der blev ikke set forværring af skizofreni i nogen af behandlingsgrupperne målt efter psykiatriske skalaer, og der var ingen ændring i ekstrapyramidale tegn. Der var flere patienter i vareniclin-gruppen end i placebo-gruppen, der rapporterede om selvmordstanker eller -adfærd før inklusion (anamnese) og efter endt aktiv behandling (på dag 33 til 85 efter sidste behandlingsdosis). Under aktiv behandling var incidensen af selvmordsrelaterede hændelser sammenlignelig mellem vareniclin- og placebo-gruppen (hhv. 11% vs. 9,3%). Procentdelen af patienter med selvmordsrelaterede hændelser i den aktive behandlingsfase sammenlignet med fasen efter behandling var uændret i vareniclin-gruppen. I placebo-gruppen var procentdelen lavere i fasen efter behandling. Selvom der ikke var fuldbårde selvmord, var der et selvmordsforsøg hos en patient i vareniclin-gruppen; denne patient havde flere lignende selvmordsforsøg i anamnesen. De begrænsede data fra dette ene rygeophørsstudie er ikke tilstrækkelige til at drage endelige konklusioner omkring sikkerheden hos patienter med skizofreni eller skizoaffektiv sindslidelse.

#### *Neuropsykiatrisk sikkerhedsstudie af forsøgspersoner med og uden tidligere psykisk forstyrrelse*

Vareniclin blev evalueret i et randomiseret, dobbeltblindet, aktivt og placebokontrolleret studie, der inkluderede forsøgspersoner med tidligere psykisk forstyrrelse (psykiatrisk kohorte, N=4074) og forsøgspersoner uden tidligere psykisk forstyrrelse (ikke-psykiatrisk kohorte, N=3984).

Forsøgspersoner i alderen 18-75 år, der røg mindst 10 cigaretter om dagen, blev randomiseret 1:1:1:1 til vareniclin 1 mg to gange dagligt, bupropion SR 150 mg to gange dagligt, nikotinplaster 21 mg/dag med nedtrapning eller placebo i en behandlingsperiode på 12 uger. De blev derefter kontrolleret i yderligere 12 uger efter behandlingen.

Det primære sikkerhedsendepunkt var en sammensætning af følgende neuropsykiatriske (NPS) bivirkninger: alvorlige angsttilfælde, depression, følen sig unormal, eller fjendtlighed, og/eller moderate eller svære tilfælde af agitation, aggression, vrangforestillinger, hallucinationer, mordtanker, mani, panik, paranoia, psykose, suicidal tanker, suicidal adfærd eller gennemført selvmord.

Følgende tabel viser hyppigheden af det sammensatte primære endepunkt for NPS bivirkninger ifølge behandlingsgruppe og risikodifferenser (RD'er) (95 % CI) vs placebo i den **ikke-psykiatriske kohorte**.

Derudover viser tabellen det sammensatte endepunkt for alvorlige NPS bivirkninger (AE) af svær grad:

	Ikke-psykiatrisk kohorte N=3984			
	Vareniclin	Bupropion	Nikotinplaster	Placebo
<b>Antal behandlede patienter</b>	990	989	1006	999
<b>Sammensat primært endepunkt for NPS AE n (%)</b>	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
<b>RD (95 % CI) vs placebo</b>	-1,28 (-2,40, -0,15)	-0,08 (-1,37, 1,21)	-0,21 (-1,54,1,12)	
<b>Sammensat endepunkt for NPS AE af svær grad, n (%)</b>	1 (0.1)	4 (0.4)	3 (0.3)	5 (0.5)

AE = bivirkning, NRT = Nikotinplaster (nicotine replacement therapy patch)

Hyppigheden af hændelser i det sammensatte endepunkt var lav for alle behandlingsgrupper og var identiske med eller lavere for hver af de aktive behandlinger sammenlignet med placebo. Brugen af vareniclin, bupropion og nikotinplaster i den ikke-psykiatriske kohorte var ikke forbundet med en øget risiko for NPS bivirkninger i det sammensatte primære endepunkt sammenlignet med placebo (95 % CI var lavere end eller inkluderede nul).

Procentdelen af forsøgspersoner med suicidal tanker og/eller -adfærd baseret på Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) var den samme for vareniclin- og placebo grupperne under behandlingen og under opfølgningen uden behandling som vist i følgende tabel:

	Ikke-psykiatrisk kohorte N=3984			
	Vareniclin N=990 n (%)	Bupropion N=989 n (%)	Nikotinplaster N=1006 n (%)	Placebo N=999 n (%)
<b>Under behandlingen</b>				
Antal vurderet	988	983	996	995
Suicidaladfærd og/eller -tanker	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Suicidaladfærd	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Suicidaltanker	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
<b>Under opfølgning</b>				
Antal vurderet	807	816	800	805
Suicidaladfærd og/eller -tanker	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Suicidaladfærd	0	1 (0,1)	0	0
Suicidaltanker	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

NRT = nikotinplaster (nicotine replacement therapy patch)

Der forekom ét gennemført selvmord under behandlingen af en forsøgsperson, der blev behandlet med placebo i den ikke-psykiatriske kohorte.

Følgende tabel viser hyppigheden af det sammensatte primære endepunkt for NPS bivirkninger ifølge behandlingsgruppe og RD'er (95 % CI) vs placebo i den **psykiatriske kohorte**. Endepunktets individuelle komponenter er også vist.

Derudover viser tabellen det sammensatte endepunkt for NPS AE af svær grad:

	Psykiatrisk kohorte N=4074			
	Vareniclin	Bupropion	Nikotinplaster	Placebo
<b>Antal behandlede patienter</b>	1026	1017	1016	1015
<b>Sammensat primært endepunkt for NPS AE, n (%)</b>	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
<b>RD (95 % CI) vs placebo</b>	1,59 (-0,42, 3,59)	1,78 (-0,24, 3,81)	0,37 (-1,53, 2,26)	
<b>Komponenter i sammensat primært endepunkt for NPS AE, n (%):</b>				
Angst <sup>a</sup>	5 (0,5)	4 (0,4)		
Depression <sup>a</sup>	6 (0,6)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Føler sig unormal <sup>a</sup>	0	1 (0,1)	7 (0,7)	6 (0,6)
Fjendtlighed <sup>a</sup>	0	0	0	0
Fjendtlighed <sup>a</sup>	25 (2,4)	29 (2,9)	0	0
Agitation <sup>b</sup>	14 (1,4)	9 (0,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
Aggression <sup>b</sup>	1 (0,1)	1 (0,1)	7 (0,7)	8 (0,8)
Vrangforestillinger <sup>b</sup>	5 (0,5)	4 (0,4)	1 (0,1)	0
Hallucinationer <sup>b</sup>	0	0	2 (0,2)	2 (0,2)
Suicidaltanker <sup>b</sup>	7 (0,7)	9 (0,9)	0	0
Mani <sup>b</sup>	7 (0,7)	16 (1,6)	3 (0,3)	6 (0,6)
Panik <sup>b</sup>	1 (0,1)	0	13 (1,3)	7 (0,7)
Paranoia <sup>b</sup>	4 (0,4)	2 (0,2)	0	2 (0,2)
Psykose <sup>b</sup>	1 (0,1)	1 (0,1)	3 (0,3)	1 (0,1)
Suicidal adfærd <sup>b</sup>	5 (0,5)	2 (0,2)	0	1 (0,1)
Suicidaltanker <sup>b</sup>	0	0	3 (0,3)	2 (0,2)
Gennemført selvmord <sup>b</sup>			0	0
<b>Sammensat endepunkt for NPS AE af svær grad, n (%)</b>	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

AE = bivirkning, <sup>a</sup>Grad = AE af svær grad, <sup>b</sup>Grad = AE af moderat og svær intensitet, NRT = nikotinplaster (nicotine replacement therapy patch)

Der blev rapporteret flere hændelser for patienter i den psykiatriske kohorte i hver behandlingsgruppe sammenlignet med den ikke-psykiatriske kohorte. Forekomsten af hændelser for det sammensatte endepunkt var højere for hver af de aktive behandlinger sammenlignet med placebo, men brugen af vareniclin, bupropion og nikotinplaster i den psykiatriske kohorte var ikke forbundet med en signifikant øget risiko for NPS bivirkninger i det sammensatte primære endepunkt sammenlignet med placebo (95 % CI inkluderede nul).

I den psykiatriske kohorte var procentdelen af forsøgspersoner med suicidaltanker og/eller -adfærd baseret på Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) den samme for vareniclin- og placebo-grupperne under behandlingen og under opfølgningen uden behandling som vist i følgende tabel:



	Psykiatrisk kohorte N=4074			
	Vareniclin N=1026 n (%)	Bupropion N=1017 n (%)	Nikotinplaster N=1016 n (%)	Placebo N=1015 n (%)
<b>Under behandlingen</b>				
Antal vurderet	1017	1012	1006	1006
Suicidaladfærd og/eller -tanker	27 ( 2,7)	15 ( 1,5)	20 (2,0)	25 ( 2,5)
Suicidaladfærd	0	1 (0,1)	0	2 (0,2)
Suicidaltanker	27 ( 2,7)	15 ( 1,5)	20 (2,0)	25 ( 2,5)
<b>Under opfølgning</b>				
Antal vurderet	833	836	824	791
Suicidaladfærd og/eller -tanker	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)
Suicidaladfærd	1 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Suicidaltanker	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)

Der blev ikke rapporteret nogen gennemførte selvmord i den psykiatriske kohorte.

De hyppigst rapporterede bivirkninger hos forsøgspersoner behandlet med vareniclin i dette studie svarede til dem, der sås i studier inden markedsføring.

I begge kohorter udviste forsøgspersoner, der blev behandlet med vareniclin, statistisk superioritet ift. CO-bekræftet afholdenhed i løbet af uge 9 til og med 12 og 9 til og med 24 sammenlignet med forsøgspersoner, der blev behandlet med bupropion, nikotinplaster og placebo (se nedenstående tabel).

De vigtigste effektresultater er opsummeret i følgende tabel:

	Ikke-psykiatrisk kohorte	Psykiatrisk kohorte
<b>CA 9-12 n/N (%)</b>		
Vareniclin	382/1005 (38,0 %)	301/1032 (29,2 %)
Bupropion	261/1001 (26,1%)	199/1033 (19,3 %)
Nikotinplaster	267/1013 (26,4%)	209/1025 (20,4 %)
Placebo	138/1009 (13,7 %)	117/1026 (11,4 %)
<b>Sammenligning af behandlinger: Oddsratio (95 % CI), p-værdi</b>		
Vareniclin vs placebo	4,00 (3,20, 5,00), P<0,0001	3,24 (2,56, 4,11), P<0,0001
Bupropion kontra placebo	2,26 (1,80, 2,85), P<0,0001	1,87 (1,46, 2,39), P<0,0001
NRT vs placebo	2,30 (1,83, 2,90), P<0,0001	2,00 (1,56, 2,55), P<0,0001
Vareniclin vs bupropion	1,77 (1,46, 2,14), P<0,0001	1,74 (1,41, 2,14), P<0,0001
Vareniclin vs NRT	1,74 (1,43, 2,10), P<0,0001	1,62 (1,32, 1,99), P<0,0001
<b>CA 9-24 n/N (%)</b>		
Vareniclin	256/1005 (25,5 %)	189/1032 (18,3 %)
Bupropion	188/1001 (18,8 %)	142/1033 (13,7 %)
Nikotinplaster	187/1013 (18,5 %)	133/1025 (13,0 %)
Placebo	106/1009 (10,5 %)	85/1026 (8,3 %)
<b>Sammenligning af behandlinger: Oddsratio (95 % CI), p-værdi</b>		
Vareniclin vs placebo	2,99 (2,33, 3,83), P<0,0001	2,50 (1,90, 3,29), P<0,0001
Bupropion vs placebo	2,00 (1,54, 2,59), P<0,0001	1,77 (1,33, 2,36), P<0,0001
NRT vs placebo	1,96 (1,51, 2,54), P<0,0001	1,5 (1,24, 2,20), P=0,0007
Vareniclin vs bupropion	1,49 (1,20, 1,85), P=0,0003	1,41 (1,11, 1,79), P=0,0047
Vareniclin vs NRT	1,52 (1,23, 1,89), P=0,0001	1,51 (1,19, 1,93), P=0,0008

CA = vedvarende afholdenhedsrate (continuous abstinence rate), CI = konfidensinterval, NRT = nikotinplaster (nicotine replacement therapy patch)

### Neuropsykiatrisk sikkerhed – metaanalyser og observationsstudier

Analysen af data fra kliniske studier viste ikke evidens for øget risiko for svære neuropsykiatriske hændelser med vareniclin sammenlignet med placebo. Desuden har uafhængige observationsstudier ikke understøttet en øget risiko for svære neuropsykiatriske hændelser hos patienter, der behandles med vareniclin, sammenlignet med patienter, der får ordineret nicotinsubstitution eller bupropion.

### Seponering

Seponeringsraten på grund af bivirkninger er 11,4% for vareniclin sammenlignet med 9,7% for placebo. I denne gruppe er seponeringsraten for de hyppigste bivirkninger hos patienter, der blev behandlet med vareniclin: kvalme (2,7% versus 0,6% for placebo), hovedpine (0,6% versus 1,0% for placebo), søvnløshed (1,3% versus 1,2% for placebo) og unormale drømme (0,2% versus 0,2% for placebo).

### Analysen af kliniske studier

En meta-analyse af 5 randomiserede, dobbelt-blindede, placebokontrollerede studier, der omfattede 1.907 patienter (1.130 vareniclin og 777 placebo), blev udført for at vurdere selvmordstanker og -adfærd rapporteret efter Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS). Denne meta-analyse omfattede et studie (n=127) med patienter med skizofreni eller skizoaffektiv lidelse i anamnesen og et andet studie (n=525) med patienter med depression i anamnesen. Resultaterne viste ingen øget forekomst af selvmordstanker og/eller -adfærd hos de patienter, der blev behandlet med vareniclin, sammenlignet med patienter, der fik placebo, som vist i tabellen herunder. Af de 55 patienter, der rapporterede om selvmordstanker eller -adfærd, var 48 (24 vareniclin og 24 placebo) fra de to studier, der inkluderede patienter med skizofreni/skizoaffektiv lidelse eller depression i anamnesen. Kun få patienter rapporterede om disse hændelser i de øvrige tre studier (4 vareniclin og 3 placebo).

### **Antal patienter og risikoratio for selvmordstanker og/eller -adfærd rapporteret efter C-SSRS fra en meta-analyse af 5 kliniske studier, der sammenlignede vareniclin med placebo:**

	<b>Vareniclin</b> (n=1.130)	<b>Placebo</b> (n=777)
Patienter med selvmordstanker og/eller -adfærd* [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Eksposering i patientår	325	217
Risikoratio <sup>#</sup> (RR; 95% CI)	0,79 (0,46; 1,36)	

\* Af disse rapporterede en patient i hver behandlingsarm om selvmordsadfærd

\*\* Patienter med hændelser op til 30 dage efter behandlingen; % er ikke vægtet for hvert studie

# RR af incidensrater for hver 100 patientår

En meta-analyse af 18 dobbelt-blindede, randomiserede, placebokontrollerede kliniske studier blev udført for at vurdere vareniclins neuropsykiatriske sikkerhed. Disse studier inkluderede de 5 studier, der er beskrevet ovenfor, som brugte C-SSRS-skalaen, og omfattede i alt 8.521 patienter (5.072 vareniclin og 3.449 placebo), hvoraf nogle havde psykiatriske lidelser. Resultaterne viste samme incidens af kombinerede neuropsykiatriske bivirkninger – bortset fra søvnlidelser – hos patienter, der blev behandlet med vareniclin, sammenlignet med de patienter, der fik placebo. Risikoratio (RR) var 1,01 (95% CI: 0,89-1,15). De poolede data fra disse 18 studier viser sammenlignelige incidensrater for de enkelte kategorier af psykiatriske bivirkninger hos de patienter, der blev behandlet med vareniclin, sammenlignet med de patienter, der fik placebo. Tabellen nedenunder beskriver de hyppigst (< 1%) rapporterede kategorier af bivirkninger, der vedrører psykiatrisk sikkerhed, med undtagelse af søvnlidelser og søvnforstyrrelser.

## Psykiatriske bivirkninger, der optræder hos $\geq 1\%$ af patienterne fra poolede data fra 18 kliniske studier:

	Vareniclin (n=5.072)	Placebo (n=3.449)
Angstlidelser og -symptomer	253 (5,0)	206 (6,0)
Lidelser og forstyrrelser med nedtrykthed	179 (3,5)	108 (3,1)
Affektive lidelser og forstyrrelser IKA*	116 (2,3)	53 (1,5)

\* IKA: ikke klassificeret andetsteds

Antal (procent) svarer til antallet af patienter, der har rapporteret om hændelsen

### Observationsstudier

Fire observationsstudier, der hver omfattede 10.000 til 30.000 vareniclinbrugere i de justerede analyser, sammenlignede risikoen for alvorlige neuropsykiatriske hændelser, herunder neuropsykiatriske indlæggelser samt dødelig og ikke-dødelig selvskade hos de patienter, der blev behandlet med vareniclin, sammenlignet med de patienter, der fik ordineret nicotinsubstitution eller bupropion. Alle studier var retrospektive kohortestudier og inkluderede patienter med og uden psykiatriske lidelser i anamnesen. Alle studier anvendte statistiske metoder til kontrol af forstyrrende faktorer (*counfounders*), herunder ordinerings baseret på præference for ordination af vareniclin til mere raske patienter, selvom der er en mulighed for, at korrektionen ikke har været helt effektiv (*residual confounding*).

To af studierne fandt ikke nogen forskel i risikoen for neuropsykiatriske indlæggelser hos vareniclinbrugerne sammenlignet med dem, der brugte nikotinplastre (*hazard ratio* [HR] 1,14; 95% konfidensinterval [CI]: 0,56-2,34 i det første studie og 0,76; 95% CI: 0,40-1,46 i det andet studie). Den statistiske mulighed for at finde forskelle i de to studier var begrænset. Det tredje studie viste ingen forskel i risikoen for psykiatriske bivirkninger, diagnosticeret under et besøg på en akutafdeling eller ved indlæggelse, hos vareniclinbrugere sammenlignet med bupropionbrugere (HR 0,85; 95% CI: 0,55-1,30). Baseret på indberetninger efter markedsføringen kan bupropion være forbundet med neuropsykiatriske bivirkninger.

Det fjerde studie viste ingen evidens for højere risiko for dødelig og ikke-dødelig selvskade (HR på 0,88; 95% CI: 0,52-1,49) hos de patienter, der fik ordineret vareniclin, sammenlignet med de patienter, der fik ordineret nicotinsubstitution. Konstateret selvmord var sjældent i løbet af de første tre måneder efter, at patienterne påbegyndte en hvilken som helst lægemiddelbehandling (to tilfælde blandt 31.260 vareniclinbrugere og seks tilfælde blandt 81.545 nicotinsubstitutionsbrugere).

### Graviditetskohortestudie

Et populationsbaseret kohortestudie sammenlignede spædbørn, som var blevet eksponeret for CHAMPIX *in utero* (N=335), med spædbørn født af mødre som røg under graviditeten (N=78.412), og spædbørn født af mødre som ikke røg (N=806.438). Spædbørn, som var blevet eksponeret for CHAMPIX *in utero*, havde, sammenlignet med spædbørn født af mødre som røg under graviditeten, i dette studie færre medfødte misdannelser (3,6 % vs. 4,3 %), dødfødsel (0,3 % vs. 0,5 %), for tidlig fødsel (7,5 % vs. 7,9 %), lille i forhold til gestationsalder (12,5 % vs. 17,1 %) og præterm primær vandafgang (3,6 % vs. 5,4 %).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

Efter oral administration af vareniclin opnås der typisk maksimal plasmakoncentration efter 3-4 timer. Efter administration af flere orale doser hos frivillige, raske forsøgspersoner blev steady state opnået inden for 4 dage. Absorptionen er stort set total efter oral administration, og den systemiske tilgængelighed er høj. Vareniclins orale biotilgængelighed af vareniclin bliver hverken påvirket af fødeindtag eller tidspunkt for dosering.

## Fordeling

Vareniclin fordeles i vævet, herunder hjernen. Det tilsyneladende fordelingsvolumen er gennemsnitligt 415 liter (%CV=50) ved steady state. Vareniclins plasmaproteinbinding er lav ( $\leq 20\%$ ), og den er uafhængig af både alder og nyrefunktion. Hos gnavere krydser vareniclin placenta og udskilles i modermælken.

## Biotransformation

Vareniclin metaboliseres minimalt og 92% udskilles uændret med urinen og mindre end 10% udskilles som metabolitter. Mindre betydningsfulde metabolitter i urinen omfatter vareniclin-N-carbamoylglucuronid og hydroxyvareniclin. I kredsløbet udgør vareniclin 91 % af al lægemiddelrelateret materiale. Mindre betydningsfulde metabolitter i kredsløbet omfatter vareniclin-N-carbamoylglucuronid og N-glucosylvareniclin.

*In vitro*-forsøg viser, at vareniclin ikke hæmmer CYP450-enzymet (IC<sub>50</sub>>6.400 ng/ml). Følgende P450-enzymet er undersøgt for hæmning: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4/5. *In vitro* inducerede vareniclin desuden ikke aktiviteten af CYP450-enzymet 1A2 og 3A4 i humane hepatocytter. Det er derfor usandsynligt, at vareniclin ændrer farmakokinetikken af stoffer, der primært metaboliseres af CYP450-enzymet.

## Elimination

Halveringstiden for vareniclin er cirka 24 timer. Renal elimination af vareniclin sker fortrinsvis ved glomerulær filtration samt ved aktiv tubulær sekretion via organiske kationtransporter, OCT2 (se pkt. 4.5).

## Lineraritet/non-linearitet

Vareniclin udviser lineær kinetik, når det gives som enkeltdoser (0,1 mg til 3 mg) eller som gentagne doser 1 mg til 3 mg per dag.

## Farmakokinetik i særlige patientpopulationer

Der er ingen forskelle af klinisk betydning i vareniclins farmakokinetik med hensyn til alder, race, køn, rygerstatus eller samtidig brug af anden medicin. Dette er vist i specifikke farmakokinetiske forsøg og i farmakokinetiske populationsanalyser.

### *Nedsat leverfunktion*

På grund af fraværet af signifikant hepatisk metabolisme er vareniclins farmakokinetik upåvirket hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

### *Nedsat nyrefunktion*

Vareniclins farmakokinetik er uændret hos patienter med mildt nedsat nyrefunktion (anslået kreatininclearance >50 ml/min og  $\leq 80$  ml/min). Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (anslået kreatininclearance  $\geq 30$  ml/min og  $\leq 50$  ml/min) var vareniclinniveauet øget 1,5 gange sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion (anslået kreatininclearance >80 ml/min). Hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (anslået kreatininclearance <30 ml/min) er vareniclinniveauet øget 2,1 gange. Hos patienter med nyresygdom i sidste stadie blev vareniclin effektivt fjernet ved dialyse (se pkt. 4.2).

### *Ældre*

Vareniclins farmakokinetik hos ældre patienter med normal nyrefunktion (i alderen 65–75 år) svarer til den for yngre voksne patienter (se pkt. 4.2). For ældre patienter med nedsat nyrefunktion se pkt. 4.2.

### *Pædiatrisk population*

Efter enkeltdosis og efter multiple doser til pædiatriske patienter i alderen 12-17 år (begge inklusive) var vareniclin's farmakokinetik stort set dosis-proportional i det undersøgte dosisinterval på 0,5-2 mg dagligt. Det systemiske niveau ved *steady-state* hos unge med legemsvægt >55 kg, vurderet ved  $AUC_{(0-24)}$ , var sammenligneligt med hvad der er set for samme doser hos voksne. Hos unge med legemsvægt  $\leq 55$  kg blev der efter indgift af 0,5 mg 2 gange dagligt set et vareniclin-niveau ved *steady-state*, der gennemsnitligt var højere (ca. 40%) sammenlignet med voksne. Virkning og sikkerhed er ikke vist hos den pædiatriske population og der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering (se pkt. 4.2).

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

De prækliniske data viser ingen særlig fare for mennesker på basis af traditionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, gentagen dosistoksicitet, genotoksicitet og toksicitet i forbindelse med reproduktion. Hos hanrotter, der får vareniclin i 2 år, ses der en dosisrelateret øget incidens af hibernoma (tumor i det brune fedtvæv). Afkom fra rotter, der får vareniclin, mens de er drægtige, udviser nedsat fertilitet og øget "auditory startle response" (se pkt. 4.6). Disse virkninger ses kun ved niveauer, der overgik maksimal human eksponering, og det har derfor kun lille betydning i klinikken. Ikke-kliniske data peger på, at vareniclin har afhængighedsskabende egenskaber, om end i lavere grad end nicotin. I studier med mennesker viste vareniclin et lavt misbrugspotentiale.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpstoffer**

Tabletkerne

Cellulose, mikrokrySTALLINSK  
Calciumhydrogenphosphat, vandfri  
Croscarmellose natrium  
Silica, kolloid vandfri  
Magnesiumstearat

Filmovertræk

Hypromellose  
Titandioxid (E171)  
Macrogol 400  
Triacetin

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

Beholder: 2 år.  
Blister: 3 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Blister: Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.  
HDPE beholder: Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedr. opbevaring.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

### Vedligeholdelsespakninger:

PCTFE/PVC-blister med aluminiumsfolie, indeholdende 28 x 0,5 mg filmovertrukne tabletter i en sekundær varmeseglet kortpakning.

PCTFE/PVC-blister med aluminiumsfolie, indeholdende 56 x 0,5 mg filmovertrukne tabletter i en sekundær varmeseglet kortpakning.

PVC-blister med aluminiumsfolie, indeholdende 28 x 0,5 mg filmovertrukne tabletter i en sekundær varmeseglet kortpakning.

PVC-blister med aluminiumsfolie, indeholdende 56 x 0,5 mg filmovertrukne tabletter i en sekundær varmeseglet kortpakning.

HDPE beholder med polypropylen børnesikret lukning og aluminiumsfolie/polyethylen forsegling, indeholdende 56 x 0,5 mg filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Særlige forholdsregler ved bortskaffelse**

Ingen særlige forholdsregler.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgien

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første tilladelse: 26. september 2006  
Dato for seneste fornyelse: 29. juni 2016

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

CHAMPIX 1 mg filmovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 1 mg vareniclin (som tartrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet på 5 mm x 10 mm

Lyseblå, kapselformede, bikonvekse tabletter præget ”Pfizer” på den ene side og ”CHX 1.0” på den anden side.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

CHAMPIX er indiceret til rygeophør hos voksne.

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering

Den anbefalede dosis er 1 mg vareniclin 2 gange dagligt efter 1 uges dosistitrering på følgende måde:

Dag 1-3:	0,5 mg 1 gang dagligt
Dag 4-7:	0,5 mg 2 gange dagligt
Dag 8-resten af behandlingen	1 mg 2 gange dagligt

Patienten bør fastsætte en dato for rygestop. CHAMPIX-behandlingen bør sædvanligvis begynde 1-2 uger før denne dato (se pkt. 5.1). Patienter bør behandles med CHAMPIX i 12 uger.

Patienter, der med succes er stoppet med at ryge efter 12 uger, kan overveje at tage yderligere en kur på 12 uger med CHAMPIX 1 mg 2 gange dagligt for at fastholde afholdenheden (se pkt. 5.1).

En gradvis metode til at stoppe med at ryge ved hjælp af CHAMPIX bør overvejes for patienter, som ikke kan eller vil stoppe på én gang. Patienterne skal reducere rygningen i løbet af de første 12 ugers behandling og stoppe med at ryge ved afslutningen af denne behandlingsperiode. Derefter skal patienterne fortsætte med at tage CHAMPIX i yderligere 12 uger til i alt 24 ugers behandling (se pkt. 5.1).

Patienter, der er motiveret for at stoppe med at ryge, og som det ikke er lykkedes at stoppe under tidligere CHAMPIX-behandling, eller som er begyndt at ryge igen efter behandlingens afslutning, kan have gavn af et nyt forsøg på rygestop med CHAMPIX (se pkt. 5.1).

Hos patienter, der ikke kan tolerere bivirkningerne ved CHAMPIX, kan dosis midlertidigt eller permanent reduceres til 0,5 mg 2 gange dagligt.

Risikoen for at begynde at ryge igen efter behandling er højest i perioden umiddelbart efter, at behandlingen er slut. Aftrapning af dosis kan overvejes i de tilfælde, hvor der er høj risiko for, at patienten vil begynde at ryge igen (se pkt. 4.4).

#### *Ældre*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter (se pkt. 5.2). Da ældre patienter oftere har nedsat nyrefunktion, bør der hos disse patienter tages særligt hensyn til nyrestatus.

#### *Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let (anslået kreatininclearance  $>50$  ml/min og  $\leq 80$  ml/min) til moderat (anslået kreatininclearance  $\geq 30$  ml/min og  $\leq 50$  ml/min) nedsat nyrefunktion.

Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion, der oplever generende bivirkninger, bør dosis nedsættes til 1 mg 1 gang dagligt.

Den anbefalede dosis af CHAMPIX hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (anslået kreatininclearance  $<30$  ml/min) er 1 mg 1 gang dagligt. Dosis bør begynde med 0,5 mg 1 gang dagligt i de første 3 dage og derefter øges til 1 mg 1 gang dagligt. Behandling med CHAMPIX af patienter med nysesygdom i sidste stadie kan ikke anbefales, på grund af utilstrækkelig klinisk erfaring med denne patientgruppe (se pkt. 5.2).

#### *Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

#### *Pædiatrisk population*

CHAMPIX' sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er endnu ikke klarlagt. De tilgængelige data er beskrevet i pkt. 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

#### Administration

CHAMPIX er til oral anvendelse, og tabletterne skal synkes hele med vand. CHAMPIX kan tages med eller uden mad.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Effekten af at holde op med at ryge

De fysiologiske ændringer, som rygeophør forårsager, hvad enten det gennemføres med eller uden CHAMPIX, kan ændre farmakokinetikken eller farmakodynamikken af visse lægemidler (f.eks. theofylin, warfarin og insulin). For sådanne lægemidler kan det være nødvendigt med en dosisjustering. Da rygning inducerer CYP1A2, kan rygeophør resultere i forhøjede plasmakoncentrationer af CYP1A2-substrater.

#### Neuropsykiatriske symptomer

Efter markedsføring er der rapporteret om ændringer i adfærd eller tankegang, angst, psykose, humørsvingninger, aggressiv adfærd, depression, selvmordstanker og selvmordsadfærd samt selvmordsforsøg hos patienter, der forsøgte at holde op med at ryge ved hjælp af CHAMPIX.

Et stort, randomiseret, dobbeltblindet, aktivt og placebokontrolleret studie blev udført for at sammenligne risikoen for alvorlige neuropsykiatriske hændelser hos patienter med og uden tidligere psykisk sygdom, der blev behandlet med vareniclin, bupropion, nikotinplastre eller placebo med



henblik på rygestop. Det primære sikkerhedsendepunkt var en sammensætning af neuropsykiatriske bivirkninger, der er indberettet efter markedsføring.

Brugen af vareniclin hos patienter med eller uden tidligere psykisk forstyrrelse var ikke forbundet med en øget risiko for alvorlige, neuropsykiatriske bivirkninger i det sammensatte, primære endepunkt sammenlignet med placebo (se pkt. 5.1 **Farmakodynamiske egenskaber** - *Studie med forsøgspersoner med og uden tidligere psykisk forstyrrelse*).

Nedtrykthed, dog sjældent med selvmordstanker eller selvmordsforsøg, kan være en følge af nikotinophør.

Klinikere skal være opmærksomme på mulig fremkomst af alvorlige neuropsykiatriske symptomer hos patienter, der prøver at stoppe med at ryge med eller uden behandling. Hvis der forekommer alvorlige neuropsykiatriske symptomer under behandlingen med vareniclin, skal patienterne omgående seponere vareniclin og kontakte en læge med henblik på revurdering af behandlingen.

#### Tidligere psykiske forstyrrelser

Rygestop, med eller uden farmakoterapi, har været forbundet med eksacerbation af underliggende psykisk sygdom (f.eks. depression).

CHAMPIX-studier af rygestop har givet data for patienter med tidligere psykisk sygdom (se pkt. 5.1).

I et klinisk rygestopforsøg blev der hyppigere rapporteret neuropsykiatriske bivirkninger hos patienter med tidligere psykisk forstyrrelse sammenlignet med patienter uden tidligere psykisk forstyrrelse, uanset behandling (se pkt. 5.1).

Der bør udvises forsigtighed ved patienter med tidligere psykisk sygdom, og patienter bør rådgives i henhold hertil.

#### Kramper

Der er set krampetilfælde hos patienter i kliniske studier og efter markedsføring. Kramperne sås både hos patienter med og uden kramper i anamnesen. CHAMPIX bør anvendes med forsigtighed hos patienter med kramper i anamnesen eller andre forhold, der potentielt kan sænke krampetærsklen.

#### Seponering

Efter endt behandling medførte seponering af CHAMPIX, at op til 3% af patienterne oplevede øget irritabilitet, rygetrang, depression og/eller søvnløshed. Lægen bør informere patienten om dette og overveje, om det er nødvendigt at nedtrappe behandlingen.

#### Kardiovaskulære hændelser

Patienter, der tager CHAMPIX, skal informeres om at kontakte lægen, hvis der opstår nye kardiovaskulære symptomer, eller hvis eksisterende kardiovaskulære symptomer forværres, og omgående søge læge eller skadestue, hvis de oplever tegn og symptomer på myokardieinfarkt eller apopleksi (se pkt. 5.1).

#### Overfølsomhedsreaktioner

Efter markedsføring er der set overfølsomhedsreaktioner herunder angioødem hos patienter i behandling med vareniclin. Kliniske symptomer som hævelser i ansigtet, munden (tunge, læber og gummer), halsen (svælget og larynx) og ekstremiteterne. Der er i sjældne tilfælde set livstruende tilfælde af angioødem, der krævede omgående lægehjælp på grund af kompromitteret vejtrækning. Patienter, der får sådanne symptomer, skal seponere behandlingen med vareniclin og straks kontakte lægen.

## Kutane reaktioner

Efter markedsføring er der også set sjældne, men alvorlige tilfælde af hudreaktioner, herunder Stevens-Johnsons syndrom og erythema multiforme hos patienter i behandling med vareniclin. Da disse hudreaktioner kan være livstruende, skal patienter seponere behandlingen ved det første tegn på udslæt eller hudreaktion og straks kontakte lægen.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

På baggrund af vareniclins karakteristika og den hidtidige kliniske erfaring har CHAMPIX ingen lægemiddelinteraktioner af klinisk betydning. CHAMPIX og de nedenfor nævnte lægemidler, kan administreres samtidigt, uden det er nødvendigt at dosisjustere.

*In vitro*-forsøg tyder på, at det er usandsynligt, at vareniclin ændrer farmakokinetikken for stoffer, der primært metaboliseres af CYP450-enzymet.

Da metabolismen af vareniclin endvidere udgør mindre end 10% af dets clearance, er det usandsynligt, at aktive stoffer, der påvirker CYP450-systemet, vil ændre farmakokinetikken af vareniclin (se pkt. 5.2). Dosisjustering af CHAMPIX er derfor ikke nødvendig.

*In vitro*-forsøg viser, at vareniclin ikke hæmmer human renal transport-proteiner ved terapeutiske koncentrationer. Det er derfor usandsynligt, at aktive stoffer, der elimineres ved renal udskillelse (f.eks. metformin – se nedenfor) påvirkes af vareniclin.

#### *Metformin*

Vareniclin påvirker ikke farmakokinetikken for metformin. Metformin har ingen effekt på vareniclins farmakokinetik.

#### *Cimetidin*

Samtidig administration af cimetidin og vareniclin øger den systemiske eksponering af vareniclin med 29% på grund af nedsat renal clearance af vareniclin. Ved samtidig administration af cimetidin anbefales dosisjustering ikke til patienter med normal nyrefunktion eller patienter med mild til moderat nedsat nyrefunktion. Samtidig behandling med cimetidin og vareniclin bør undgås hos patienter med svært nedsat nyrefunktion.

#### *Digoxin*

Vareniclin ændrer ikke farmakokinetikken for digoxin i steady state.

#### *Warfarin*

Vareniclin ændrer ikke farmakokinetikken for warfarin. Protrombintid (INR) påvirkes ikke af vareniclin. Rygeophør kan i sig selv medføre ændringer i farmakokinetikken af warfarin (se pkt. 4.4).

#### *Alkohol*

Der foreligger kun begrænsede kliniske data om potentielle interaktioner mellem alkohol og vareniclin. Efter markedsføringen er der rapporteret om en øget berusende virkning af alkohol hos patienter, der blev behandlet med vareniclin, men der er ikke etableret en årsagssammenhæng.

Anvendelse sammen med andre midler til rygeophør

## *Bupropion*

Vareniclin ændrer ikke farmakokinetikken af bupropion i steady state.

## *Nicotinsubstitution*

Når vareniclin og transdermal nicotinsubstitution blev anvendt samtidigt hos rygere i 12 dage, var der et statistisk signifikant fald i det gennemsnitlige systoliske blodtryk (gennemsnitligt 2,6 mmHg) målt på den sidste dag i undersøgelsen. I dette kliniske studie var incidensen af kvalme, hovedpine, opkastning, svimmelhed, dyspepsi og træthed større i kombinationsgruppen end hos gruppen der kun fik nicotinsubstitution.

Sikkerhed og effekt af CHAMPIX i kombination med andre typer rygeophør er ikke undersøgt.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Graviditet

En moderat mængde data fra gravide kvinder indikerede ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet af vareniclin (se pkt. 5.1).

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). For en sikkerheds skyld bør vareniclin undgås under graviditeten (se pkt. 5.1).

### Amning

Det vides ikke om vareniclin udskilles i modermælken hos mennesker. Dyreforsøg har vist tegn på, at vareniclin udskilles i modermælken. Det skal besluttes, om amning eller behandling med CHAMPIX skal fortsætte/ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske for moderen.

### Fertilitet

Der foreligger ikke kliniske data om vareniclins påvirkning af fertiliteten.

Prækliniske data afslørede ingen risiko hos mennesker baseret på standard-fertilitetsstudier hos han- og hunrotter (se pkt. 5.3).

## **4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

CHAMPIX kan have mindre eller moderat indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

, søvnighed og forbigående bevidsthedstab og kan derfor have indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter opfordres til ikke at føre bil, betjene komplekse maskiner eller deltage i andre potentielt farlige aktiviteter, før det er afklaret, om dette lægemiddel påvirker deres evne til at udføre disse aktiviteter.

## **4.8 Bivirkninger**

### Opsummering af sikkerhedsprofil

Rygeophør er, hvad enten det gennemføres med eller uden behandling, forbundet med forskellige symptomer. Eksempelvis er følgende symptomer set hos patienter, der prøvede på at holde op med at ryge: dysfori og nedtrykt sindstilstand; søvnløshed, irritabilitet, frustration eller vrede; angst; koncentrationsbesvær; rastløshed; nedsat hjerterytme; øget appetit eller vægtøgning. Der er i CHAMPIX-undersøgelserne ikke anvendt design eller analyser for at skelne mellem bivirkninger, der

var forbundet med den anvendte studiemedicin og bivirkninger, der var forbundet med nicotinophør. Bivirkningerne anført i tabellen nedenfor er baseret på evaluering af data fra fase 2-3 studier (udført før markedsføring) og opdateret i.h.t. poolede data fra 18 placebokontrollerede studier (udført både før og efter markedsføring) og inkluderer ca. 5.000 patienter behandlet med vareniclin.

Hos patienter, der blev behandlet med den anbefalede dosis på 1 mg 2 gange dagligt efter en initial titreringsperiode er den hyppigste bivirkning kvalme (28,6%). Kvalme forekommer i de fleste tilfælde tidligt i behandlingsforløbet, og den er mild til moderat. Kvalmen resulterede sjældent i seponering af behandling.

### Tablet over bivirkninger

Tabellen nedenfor angiver alle bivirkninger, som ses med en incidens større end placebo. Bivirkningerne er anført efter systemorganklasser og hyppighed (meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ) og sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ )). Inden for hver frekvensgruppe er de alvorligste bivirkninger anført først.

<b>Systemorganklasser</b>	<b>Bivirkninger</b>
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>	
Meget almindelig	Nasopharyngitis
Almindelig	Bronkitis, sinuitis
Ikke almindelig	Svampeinfektion, virusinfektion
<b>Blod- og lymfesystem</b>	
Sjælden	Nedsat antal blodplader
<b>Metabolisme og ernæring</b>	
Almindelig	Vægtstigning, nedsat appetit, øget appetit
Ikke almindelig	Hyperglykæmi
Sjælden	Diabetes mellitus, polydipsi
<b>Psykiske forstyrrelser</b>	
Meget almindelig	Drømmeforstyrrelser, søvnløshed
Ikke almindelig	Selvmodstanker, aggression, panikanfald, abnorm tankegang, rastløshed, humørsvingninger, depression*, angst*, hallucinationer*, øget libido, nedsat libido
Sjælden	Psykoze, søvngænger, abnorm adfærd, dysfori, bradyfreni
<b>Nervesystemet</b>	
Meget almindelig	Hovedpine
Almindelig	Søvnighed, svimmelhed, dysgeusi
Ikke almindelig	Kramper, tremor, letargi, hypæstesi
Sjælden	Cerebrovaskulær hændelse, hypertoni, dysartri, koordinationsforstyrrelser, hypogeusi, forstyrrelse i den cirkadiske søvn-vågencyklus
Ikke kendt	Forbigående bevidsthedstab
<b>Øjne</b>	
Ikke almindelig	Konjunktivitis, øjensmerter
Sjælden	Skotom, misfarvning af sclera, mydriasis, fotofobi, myopi, øget tåresekretion
<b>Øre og labyrint</b>	
Ikke almindelig	Tinnitus
<b>Hjerte</b>	
Ikke almindelig	Myokardieinfarkt, angina pectoris, takykardi, palpitationer, øget hjertefrekvens
Sjælden	Atrieflimren, ST-segment-depression og formindsket T-bølgeamplitude i ekg
<b>Vaskulære sygdomme</b>	
Ikke almindelig	Forhøjet blodtryk, hedestigninger

<b>Systemorganklasser</b>	<b>Bivirkninger</b>
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>	
Almindelig	Dyspnø, hoste
Ikke almindelig	Inflammation i de øvre luftveje, tilstopning af luftveje, dysfoni, allergisk rhinitis, halsirritation, tilstoppede bihuler, øvre luftvej-hoste-syndrom ( <i>upper-airway cough syndrom</i> ), næseflåd
Sjælden	Laryngeal smerte, snorken
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	
Meget almindelig	Kvalme
Almindelig	Gastroøsofageal reflukssygdom, opkastning, forstoppelse, diarré, udspilet abdomen, abdominalsmerter, tandpine, dyspepsi, flatulens, mundtørhed
Ikke almindelig	Hæmatokesi, gastritis, ændring i tarmmotilitet, ructus, aftøs stomatitis, gingivalsmerter
Sjælden	Hæmatemese, unormal afføring, tungebelægninger
<b>Hud og subkutane væv</b>	
Almindelig	Udslæt, pruritus
Ikke almindelig	Erytem, akne, hyperhidrose, nattesved
Sjælden	Alvorlige hudreaktioner, herunder Stevens-Johnsons syndrom og erythema multiforme, angioødem
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	
Almindelig	Artralgi, myalgi, rygsmerter
Ikke almindelig	Muskelspasmer, muskuloskeletale brystsmarter
Sjælden	Ledstivhed, costochondritis
<b>Nyre og urinveje</b>	
Ikke almindelig	Pollakisuri, nykturi
Sjælden	Glykosuri, polyuri
<b>Det reproduktive system og mammae</b>	
Ikke almindelig	Menorrhagi
Sjælden	Udflåd, seksuel dysfunktion
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	
Almindelig	Brystsmarter, træthed
Ikke almindelig	Ubehag i brystet, influenzalignende symptomer, pyreksi, asteni, utilpashed
Sjælden	Kuldefølelse, cyster
<b>Undersøgelser</b>	
Almindelig	Abnorm levertest
Sjælden	Abnorm sædtest, forhøjet C-reaktivt protein, nedsat calcium i blodet
* frekvenserne er estimeret ud fra et observationelt kohortestudie efter markedsføring.	

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

#### **4.9 Overdosering**

Der er ikke indberettet tilfælde af overdosering i kliniske studier før markedsføring.

I tilfælde af overdosering anbefales understøttende behandling efter behov.

Vareniclin kan fjernes ved dialyse, hvilket blev vist hos patienter med nyresygdom i sidste stadie (se pkt. 5.2). Der er dog ingen erfaring med dialyse efter overdosering.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre midler mod lidelser i nervesystemet: midler mod afhængighedsforstyrrelser: midler mod nicotinafhængighed, ATC-kode: N07BA03

#### Virkningsmekanisme

Vareniclin bindes med høj affinitet og selektivitet til  $\alpha 4\beta 2$  neuronale nicotin-acetylcholin receptorer. Her virker det som en partiel agonist, det vil sige en forbindelse, der både viser agonist-virkning, men som er mindre virkningsfuld end nicotin, og som har antagonist-virkning ved tilstedeværelse af nicotin.

Elektrofysiologiske undersøgelser *in vitro* og neurokemiske undersøgelser *in vivo* har vist, at vareniclin bindes til  $\alpha 4\beta 2$  neuronale nicotin-acetylcholin receptorer og stimulerer receptor-medieret aktivitet. Dette sker dog ved et signifikant lavere niveau end hos nicotin. Nicotin konkurrerer om det samme humane  $\alpha 4\beta 2$  nAChR bindingssted, for hvilket vareniclin har højere affinitet. Vareniclin kan derfor effektivt blokere nicotins evne til fuldt ud at aktivere  $\alpha 4\beta 2$  receptorer og det mesolimbiske dopaminsystem. Dette er den neuronale mekanisme, der ligger til grund for forstærkning og belønningsoplevelse ved rygning. Vareniclin er meget selektivt og bindes mere til  $\alpha 4\beta 2$ -receptorundertyper ( $K_i=0,15$ -nM) end til nogen andre af de almindelige nicotinreceptorer ( $\alpha 3\beta 4$   $K_i=84$  nM,  $\alpha 7$   $K_i=620$  nM,  $\alpha 1\beta\gamma\delta$   $K_i=3.400$  nM) eller til ikke-nicotinreceptorer og transportsystemer ( $K_i>1$   $\mu$ M, på nær 5-HT<sub>3</sub> receptorer:  $K_i=350$  nM).

#### Farmakodynamisk virkning

CHAMPIX effekt ved rygeophør beror på vareniclins partielle agonist virkning på  $\alpha 4\beta 2$ -receptorerne. Her fremkalder dets binding en effekt, der er tilstrækkelig til at lindre symptomerne på rygetrang og abstinenser (agonist virkning). Ved at hindre nicotin i at virke på  $\alpha 4\beta 2$ -receptorerne (antagonist virkning) nedsætter det samtidig belønningsoplevelsen og rygningens selvforstærkende mekanisme.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

Rygestop har større sandsynlighed for at lykkes hos patienter, der er motiverede for at stoppe med at ryge og som modtager yderligere rådgivning og støtte.

Effekten af CHAMPIX til rygeophør er vist i 3 kliniske studier med kroniske cigaretrygere ( $\geq 10$  cigaretter per dag). 2.619 patienter fik CHAMPIX 1 mg 2 gange dagligt (dosistitreret i løbet af den første uges behandling), 669 patienter fik bupropion 150 mg 2 gange dagligt (ligeledes dosistitreret) og 684 patienter fik placebo.

#### *Sammenlignende kliniske studier*

2 identiske, dobbeltblindede kliniske studier sammenlignede virkningen af CHAMPIX (1 mg 2 gange dagligt), depotformuleret bupropion (150 mg 2 gange dagligt) og placebo ved rygeophør. I disse studier, der forløb over 52 uger, fik patienterne behandling i 12 uger efterfulgt af 40 uger uden behandling.

Det primære endepunkt for de 2 studier, er den 4 ugers vedvarende kvit-rate (4-week Continuous Quit Rate, 4W-CQR) fra uge 9 til og med uge 12, som er bekræftet ved måling af carbonmonoxid (CO). Det primære endepunkt for CHAMPIX viste statistisk overlegenhed over for bupropion og placebo.

Efter 40 uger uden behandling er det vigtigste sekundære endepunkt for begge kliniske studier den vedvarende afholdenhedsrate (Continuous Abstinence Rate, CA) ved uge 52. CA blev defineret som den del af alle deltagere, som ikke røg (end ikke ét enkelt sug af en cigaret) fra uge 9 til og med uge 52, og som ikke havde en udåndingsmåling af CO > 10 ppm.

4W-CQR (uge 9 til og med uge 12) og CA rater (uge 9 til og med uge 52) fra studierne 1 og 2 fremgår af nedenstående tabel:

	Studie 1 (n=1022)		Studie 2 (n=1023)	
	4W-CQR	CA Uge 9-52	4W-CQR	CA Uge 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%
Oddsratio CHAMPIX vs. placebo	3,91 p < 0,0001	3,13 p < 0,0001	3,85 p < 0,0001	2,66 p < 0,0001
Oddsratio CHAMPIX vs. bupropion	1,96 p < 0,0001	1,45 p = 0,0640	1,89 p < 0,0001	1,72 p = 0,0062

#### *Patienter, der rapporterer om rygetrang, rygeophør og forstærkende virkning af rygning*

I den aktive behandlingsperiode i både studie 1 og 2 var rygetrang og rygeophør signifikant nedsat hos patienter randomiseret til CHAMPIX sammenlignet med placebo. Sammenlignet med placebo har CHAMPIX desuden en signifikant reducerende effekt på de forstærkende virkninger af rygningen, der kan føre til, at de patienter, der ryger under behandlingen, ikke kan komme af med deres rygevaner. Vareniclin's virkning på trangen til at ryge, på rygeophøret og på den forstærkede virkning af rygning blev ikke målt i perioden uden behandling.

#### *Fastholdelse af afholdenhed*

Det tredje studie vurderer den gavnlige virkning af yderligere 12 ugers behandling med CHAMPIX for at fastholde rygeophør. Patienterne i dette studie (n=1.927) modtog CHAMPIX open-label 1 mg 2 gange dagligt i 12 uger. Patienter, der var stoppet med at ryge ved uge 12, blev derefter randomiseret til at få enten CHAMPIX (1 mg 2 gange dagligt) eller placebo i yderligere 12 uger i en total studieperiode på 52 uger.

Det primære endepunkt var en CO-bekræftet afholdenhedsrate (CA) fra uge 13 til og med uge 24 i den dobbelt-blindede behandlingsperiode. De vigtigste sekundære endepunkter var CA for uge 13 til og med uge 52.

Dette studie viste den gavnlige virkning af yderligere 12 ugers behandling med CHAMPIX 1 mg 2 gange dagligt for at fastholde rygeophør sammenlignet med placebo. Overlegenhed i forhold til placebo for CA var fastholdt til og med uge 52. De vigtigste resultater er opsummeret i følgende tabel:

#### **Vedvarende afholdenhedsrate for forsøgspersoner, der fik CHAMPIX, sammenlignet med placebo**

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

\*CA: Vedvarende afholdenhedsrate (continuous abstinence rate)

På nuværende tidspunkt er den kliniske erfaring med anvendelse af CHAMPIX til sorte ikke tilstrækkelig til, at klinisk effekt kan afgøres.

#### *Fleksibel ophørsdato mellem uge 1 og 5*

Virkning og sikkerhed af vareniclin er blevet undersøgt hos rygere, der havde muligheden for at holde op med at ryge mellem uge 1 og 5 af behandlingen. I dette 24-ugers studie fik patienterne behandling i 12 uger efterfulgt af en 12-ugers opfølgingsfase uden behandling. 4W-CQR (uge 9-12) for vareniclin

og placebo var hhv. 53,9% og 19,4% (difference = 34,5%; 95% CI: 27,0%-42,0%) og CA uge 9-24 var 35,2% (vareniclin) vs. 12,7% (placebo) (difference = 22,5%; 95% CI: 15,8%-29,1%). Patienter, der ikke ønsker eller er ude af stand til at fastsætte en ophørsdato inden for 1-2 uger, bør tilbydes, at påbegynde behandlingen og derefter vælge deres egen ophørsdato inden for 5 uger.

#### *Studie med forsøgspersoner, der genbehandles med CHAMPIX*

CHAMPIX blev evalueret i et dobbelt-blindet, placebokontrolleret studie med 494 patienter, der tidligere havde forsøgt at stoppe med at ryge med CHAMPIX, og som enten ikke var holdt op med at ryge, eller som var begyndt at ryge igen efter behandlingens afslutning. Forsøgspersoner, som oplevede en bekymrende bivirkning under tidligere behandling, blev ekskluderet. Forsøgspersonerne blev randomiseret 1:1 til behandling i 12 uger med CHAMPIX 1 mg to gange dagligt (n=249) eller placebo (n=245) og blev fulgt i op til 40 uger efter behandlingen. Patienter inkluderet i dette studie havde tidligere taget CHAMPIX for at prøve at stoppe med at ryge (i en samlet behandlingsvarighed på mindst to uger) mindst tre måneder før inklusion i studiet og havde røget i mindst fire uger.

Patienter, der blev behandlet med CHAMPIX, havde en højere forekomst af CO-bekræftet afholdenhed i uge 9-12 og fra uge 9 til uge 52 sammenlignet med forsøgspersoner i placebogruppen. De vigtigste resultater er opsummeret i følgende tabel:

#### **Vedvarende afholdenhedsrate for forsøgspersoner, der fik CHAMPIX, sammenlignet med placebo**

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

\*CA: Vedvarende afholdenhedsrate (Continuous Abstinence Rate)

#### *Gradvis metode til at stoppe med at ryge*

CHAMPIX blev evalueret i et 52 ugers dobbelt-blindet, placebokontrolleret studie med 1.510 forsøgspersoner, der ikke kunne eller ville stoppe med at ryge inden for fire uger, men som var villige til at reducere deres rygning gradvist i løbet af en periode på 12 uger, før de holdt helt op med at ryge. Forsøgspersonerne blev randomiseret til at få enten CHAMPIX 1 mg to gange dagligt (n=760) eller placebo (n=750) i 24 uger og blev fulgt efter behandlingen til og med uge 52. Forsøgspersonerne blev instrueret i at reducere antallet af cigaretter med mindst 50% ved afslutningen af de første fire behandlingsuger og derefter med yderligere 50% fra behandlingens uge 4 til 8 med fuldstændig afholdenhed som mål efter 12 uger. Efter den indledende reduktionsfase på 12 uger fortsatte forsøgspersonerne behandlingen i yderligere 12 uger. Forsøgspersoner, der blev behandlet med CHAMPIX, opnåede en væsentlig højere vedvarende afholdenhedsrate sammenlignet med dem i placebogruppen. De vigtigste resultater er opsummeret i følgende tabel:

#### **Vedvarende afholdenhedsrate for forsøgspersoner, der fik CHAMPIX, sammenlignet med placebo**

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

\*CA: Vedvarende afholdenhedsrate (Continuous Abstinence Rate)

Sikkerhedsprofilen for CHAMPIX i dette studie var i overensstemmelse med den sikkerhedsprofil, der blev set i studierne forud for markedsføringen.



### *Patienter med kardiovaskulær sygdom*

CHAMPIX blev evalueret i et randomiseret, dobbelt-blindet placebokontrolleret studie med patienter, der var diagnosticeret med stabil kardiovaskulær sygdom (anden end eller udover hypertension) for mere end 2 måneder siden. Patienterne blev randomiseret til CHAMPIX 1 mg 2 gange dagligt (n=353) eller placebo (n=350) i 12 uger og blev derefter fulgt i 40 uger efter behandling. 4W-CQR for vareniclin og placebo var hhv. 47,3% og 14,3% og CA uge 9-52 var 19,8% (vareniclin) vs. 7,4% (placebo).

Dødsfald og alvorlige kardiovaskulære hændelser blev vurderet af en blindet komite. Følgende hændelser, der blev betragtet som værende relateret til behandlingen, blev set med en frekvens  $\geq 1\%$  i begge grupper under behandlingen (eller inden for 30 dage efter behandlingen): non-letal myokardieinfarkt (hhv. 1,1% vs. 0,3% for CHAMPIX og placebo) og hospitalsindlæggelse for angina pectoris (0,6% vs. 1,1%). I løbet af opfølgingsperioden uden behandling ind til uge 52 omfattede de hændelser, der blev betragtet som værende relateret til behandlingen: Behov for koronar revaskularisering (2,0% vs. 0,6%), hospitalsindlæggelse for angina pectoris (1,7% vs. 1,1%) og ny-diagnosticeret perifer vaskulær sygdom (PVD) eller indlæggelse for PVD-operation (1,4% vs. 0,6%). Nogle af patienterne, der havde behov for koronar revaskularisering, blev opereret som led i behandling af non-letal myokardieinfarkt og hospitalsindlæggelse for angina. Kardiovaskulær død blev set hos 0,3% af patienterne i CHAMPIX-armen og hos 0,6% af patienterne i placebo-armen i løbet af det 52 uger lange studie.

En meta-analyse af 15 kliniske studier med  $\geq 12$  ugers behandling af 7.002 patienter (4.190 fik CHAMPIX og 2.812 fik placebo) blev udført for systematisk at vurdere CHAMPIX' kardiovaskulære sikkerhed. Studiet med patienter med stabil CVD beskrevet ovenfor var inkluderet i meta-analysen.

Den vigtigste sikkerhedsanalyse omfattede hændelse og timing af et sammensat endepunkt af alvorlige kardiovaskulære bivirkninger (*Major Adverse Cardiovascular Events (MACE)*), defineret som kardiovaskulær død, non-letal myokardieinfarkt og non-letal apopleksi. Disse hændelser blev vurderet af en blindet uafhængig komite. Samlet set blev der observeret et lille antal MACE under behandlingen i studierne fra meta-analysen (CHAMPIX 7 (0,17%); placebo 2 (0,07%)). Derudover blev der set et lille antal MACE op til 30 dage efter behandling (CHAMPIX 13 (0,31%); placebo 6 (0,21%)).

Meta-analysen viste, at der ved eksponering for CHAMPIX var en *hazard ratio* for MACE på 2,83 (95% konfidensinterval 0,76-10,55,  $p=0,12$ ) for patienter under behandlingen og 1,95 (95% konfidensinterval 0,79-4,82,  $p=0,15$ ) for patienter i op til 30 dage efter behandling. Dette svarer til en estimeret stigning på hhv. 6,5 MACE-tilfælde og 6,3 MACE-tilfælde pr. 1.000 patientår i relation til eksponering. *Hazard ratio* for MACE var højere hos patienter med kardiovaskulære risikofaktorer sammen med rygning end hos patienter uden andre kardiovaskulære risikofaktorer end rygning. I meta-analysen var forekomsten af dødsfald (alle årsager) (CHAMPIX 6 (0,14%); placebo 7 (0,25%)) og kardiovaskulære dødsfald (CHAMPIX 2 (0,05%); placebo 2 (0,07%)) i sammenlignelige i CHAMPIX-armen og i placebo-armen.

### *Kardiovaskulær sikkerhedsvurderingsstudie med forsøgspersoner med eller uden en psykiatrisk lidelse i anamnesen*

CHAMPIX' kardiovaskulære sikkerhed blev vurderet i "Studiet med forsøgspersoner med eller uden en psykiatrisk lidelse i anamnesen" (hovedstudie, se pkt. 5.1 - *Neuropsykiatrisk sikkerhed*) samt i studieforlængelsen uden behandling. Et kardiovaskulært sikkerhedsvurderingsstudie, hvori der indgik 4595 af de 6293 forsøgspersoner, som gennemførte hovedstudiet (N=8058) og blev fulgt til og med uge 52. Af alle de forsøgspersoner, som blev behandlet i hovedstudiet, havde 1749 (21,7 %) en middel kardiovaskulær risiko, og 644 (8,0 %) havde en høj kardiovaskulær risiko som defineret iht. Framingham-score.

Det primære endepunkt for kardiovaskulær risiko var tid til alvorlig kardiovaskulær hændelse (MACE), defineret som kardiovaskulær død, ikke-dødeligt myokardieinfarkt og ikke-dødelig

apopleksi under behandlingen. Dødsfald og kardiovaskulære bivirkninger blev vurderet af en blindet uafhængig komite.

Nedenstående skema viser forekomsten af MACE og Hazard ratio sammenlignet med placebo for alle behandlingsgrupper under behandling og kumulativt for behandling plus 30 dage og til og med studiets afslutning.

	<b>CHAMPIX N=2016</b>	<b>Bupropion N=2006</b>	<b>Nikotinplaster N=2022</b>	<b>Placebo N=2014</b>
<b><i>Under behandling</i></b>				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
<i>Hazard ratio (95 % CI) vs. placebo</i>	0,29 (0,05, 1,68)	0,50 (0,10, 2,50)	0,29 (0,05, 1,70)	
<b><i>Under behandling plus 30 dage</i></b>				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
<i>Hazard ratio (95 % CI) vs. placebo</i>	0,29 (0,05, 1,70)	0,51 (0,10, 2,51)	0,50 (0,10, 2,48)	
<b><i>Til og med afslutning af studiet</i></b>				
MACE, n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
<i>Hazard ratio (95 % CI) vs. placebo</i>	0,39 (0,12, 1,27)	1,09 (0,42, 2,83)	0,75 (0,26, 2,13)	

Anvendelsen af CHAMPIX, bupropion og nikotinplaster var ikke forbundet med en øget risiko for kardiovaskulære bivirkninger hos rygere behandlet i op til 12 uger og fulgt i op til 1 år sammenlignet med placebo, selvom det, på grund af det forholdsvis lave antal samlede bivirkninger, ikke kan udelukkes helt.

#### *Patienter med mild til moderat kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)*

Effekt og sikkerhed af CHAMPIX (1 mg 2 gange dagligt) til rygeophør hos patienter med mild til moderat KOL blev vist i et randomiseret dobbelt-blindet placebokontrolleret klinisk studie. I dette studie, der forløb over 52 uger, fik patienterne behandling i 12 uger efterfulgt af en behandlingsfri opfølgingsperiode på 40 uger. Det primære endepunkt var en CO-bekræftet 4W-CQR fra uge 9 til og med uge 12 og et sekundært endepunkt var CA fra uge 9 til og med uge 52. Sikkerhedsprofilen for vareniclin var sammenlignelig med den, der blev set i andre kliniske studier i den generelle population, inklusive lungesikkerhed.

Resultaterne for 4W-CQR (uge 9 til og med uge 12) og CA (uge 9 til og med uge 52) fremgår af tabellen herunder.

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

#### *Patienter med svær depression i anamnesen*

Virningen af vareniclin blev bekræftet i et randomiseret, placebokontrolleret studie med 525 patienter med svær depression inden for de seneste 2 år eller i stabil behandling for depression. Rygeophørsraterne i denne population var sammenlignelig med den generelle population. CA-raten

mellem uge 9 og 12 var 35,9 % i vareniclin-armen sammenlignet med 15,6 % i placebo-armen (OR 3,35 (95 % CI 2,16-5,21)), og CA-raten mellem uge 9 og 52 hhv. 20,3 % og 10,4 % (OR 2,36 (95 % CI 1,40-3,98)). De hyppigste bivirkninger ( $\geq 10$  %) hos patienter, der tog vareniclin, var kvalme (27,0 % vs. 10,4 % i placebo-gruppen), hovedpine (16,8 % vs. 11,2 %), drømmeforstyrrelser (11,3 % vs. 8,2 %), søvnløshed (10,9 % vs. 4,8 %) og irritabilitet (10,9 % vs. 8,2 %). De psykiatriske skalaer viste ingen forskel mellem vareniclin- og placebo-grupperne, og samlet set var der ingen forværring af depression eller andre psykiatriske symptomer i løbet af studiet i nogen af behandlingsgrupperne.

#### *Patienter med stabil skizofreni eller skizoaffektiv sindslidelse*

Vareniclins sikkerhed og tolerabilitet blev undersøgt i et dobbelt-blindet studie med 128 rygere med stabil skizofreni eller skizoaffektiv sindslidelse, der fik antipsykotika. Deltagerne blev randomiseret 2:1 til vareniclin (1 mg 2 gange daglig) eller placebo i 12 uger efterfulgt af en behandlingsfri opfølgingsperiode på 12 uger.

De hyppigste bivirkninger i vareniclin-gruppen var kvalme (23,8% vs. 14,0% i placebo-gruppen), hovedpine (10,7% vs. 18,6% i placebo-gruppen) og opkastning (10,7% vs. 9,3% i placebo-gruppen). Blandt neuropsykiatriske bivirkninger var søvnløshed den eneste rapporterede bivirkning i begge behandlingsgrupper og sås hos  $\geq 5$ % af patienterne og med højere incidens i vareniclin-gruppen end i placebo-gruppen (9,5% vs. 4,7%).

Der blev ikke set forværring af skizofreni i nogen af behandlingsgrupperne målt efter psykiatriske skalaer, og der var ingen ændring i ekstrapyramidale tegn. Der var flere patienter i vareniclin-gruppen end i placebo-gruppen, der rapporterede om selvmordstanker eller -adfærd før inklusion (anamnese) og efter endt aktiv behandling (på dag 33 til 85 efter sidste behandlingsdosis). Under aktiv behandling var incidensen af selvmordsrelaterede hændelser sammenlignelig mellem vareniclin- og placebo-gruppen (hhv. 11% vs. 9,3%). Procentdelen af patienter med selvmordsrelaterede hændelser i den aktive behandlingsfase sammenlignet med fasen efter behandling var uændret i vareniclin-gruppen. I placebo-gruppen var procentdelen lavere i fasen efter behandling. Selvom der ikke var fuldbårde selvmord, var der et selvmordsforsøg hos en patient i vareniclin-gruppen; denne patient havde flere lignende selvmordsforsøg i anamnesen. De begrænsede data fra dette ene rygeophørsstudie er ikke tilstrækkelige til at drage endelige konklusioner omkring sikkerheden hos patienter med skizofreni eller skizoaffektiv sindslidelse.

#### *Neuropsykiatrisk sikkerhedsstudie af forsøgspersoner med og uden tidligere psykisk forstyrrelse*

Vareniclin blev evalueret i et randomiseret, dobbeltblindet, aktivt og placebokontrolleret studie, der inkluderede forsøgspersoner med tidligere psykisk forstyrrelse (psykiatrisk kohorte, N=4074) og forsøgspersoner uden tidligere psykisk forstyrrelse (ikke-psykiatrisk kohorte, N=3984).

Forsøgspersoner i alderen 18-75 år, der røg mindst 10 cigaretter om dagen, blev randomiseret 1:1:1:1 til vareniclin 1 mg to gange dagligt, bupropion SR 150 mg to gange dagligt, nikotinplaster 21 mg/dag med nedtrapning eller placebo i en behandlingsperiode på 12 uger. De blev derefter kontrolleret i yderligere 12 uger efter behandlingen.

Det primære sikkerhedsendepunkt var en sammensætning af følgende neuropsykiatriske (NPS) bivirkninger: alvorlige angsttilfælde, depression, følen sig unormal, eller fjendtlighed, og/eller moderate eller svære tilfælde af agitation, aggression, vrangforestillinger, hallucinationer, mordtanker, mani, panik, paranoia, psykose, suicidal tanker, suicidal adfærd eller gennemført selvmord.

Følgende tabel viser hyppigheden af det sammensatte primære endepunkt for NPS bivirkninger ifølge behandlingsgruppe og risikodifferenser (RD'er) (95 % CI) vs placebo i den **ikke-psykiatriske kohorte**.

Derudover viser tabellen det sammensatte endepunkt for alvorlige NPS bivirkninger (AE) af svær grad:

	Ikke-psykiatrisk kohorte N=3984			
	Vareniclin	Bupropion	Nikotinplaster	Placebo
<b>Antal behandlede patienter</b>	990	989	1006	999
<b>Sammensat primært endepunkt for NPS AE n (%)</b>	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
<b>RD (95 % CI) vs placebo</b>	-1,28 (-2,40, -0,15)	-0,08 (-1,37, 1,21)	-0,21 (-1,54,1,12)	
<b>Sammensat endepunkt for NPS AE af svær grad, n (%)</b>	1 (0.1)	4 (0.4)	3 (0.3)	5 (0.5)

AE = bivirkning, NRT = Nikotinplaster (nicotine replacement therapy patch)

Hypigheden af hændelser i det sammensatte endepunkt var lav for alle behandlingsgrupper og var identiske med eller lavere for hver af de aktive behandlinger sammenlignet med placebo. Brugen af vareniclin, bupropion og nikotinplaster i den ikke-psykiatriske kohorte var ikke forbundet med en øget risiko for NPS bivirkninger i det sammensatte primære endepunkt sammenlignet med placebo (95 % CI var lavere end eller inkluderede nul).

Procentdelen af forsøgspersoner med suicidal tanker og/eller -adfærd baseret på Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) var den samme for vareniclin- og placebo grupperne under behandlingen og under opfølgningen uden behandling som vist i følgende tabel:

	Ikke-psykiatrisk kohorte N=3984			
	Vareniclin N=990 n (%)	Bupropion N=989 n (%)	Nikotinplaster N=1006 n (%)	Placebo N=999 n (%)
<b>Under behandlingen</b>				
Antal vurderet	988	983	996	995
Suicidaladfærd og/eller -tanker	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Suicidaladfærd	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Suicidaltanker	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
<b>Under opfølgning</b>				
Antal vurderet	807	816	800	805
Suicidaladfærd og/eller -tanker	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Suicidaladfærd	0	1 (0,1)	0	0
Suicidaltanker	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

NRT = nikotinplaster (nicotine replacement therapy patch)

Der forekom ét gennemført selvmord under behandlingen af en forsøgsperson, der blev behandlet med placebo i den ikke-psykiatriske kohorte.

Følgende tabel viser hypigheden af det sammensatte primære endepunkt for NPS bivirkninger ifølge behandlingsgruppe og RD'er (95 % CI) vs placebo i den **psykiatriske kohorte**. Endepunktets individuelle komponenter er også vist.

Derudover viser tabellen det sammensatte endepunkt for NPS AE af svær grad:

	Psykiatrisk kohorte N=4074			
	Vareniclin	Bupropion	Nikotinplaster	Placebo
<b>Antal behandlede patienter</b>	1026	1017	1016	1015
<b>Sammensat primært endepunkt for NPS AE, n (%)</b>	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
<b>RD (95 % CI) vs placebo</b>	1,59 (-0,42, 3,59)	1,78 (-0,24, 3,81)	0,37 (-1,53, 2,26)	
<b>Komponenter i sammensat primært endepunkt for NPS AE, n (%):</b>				
Angst <sup>a</sup>	5 (0,5)	4 (0,4)		
Depression <sup>a</sup>	6 (0,6)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Føler sig unormal <sup>a</sup>	0	1 (0,1)	7 (0,7)	6 (0,6)
Fjendtlighed <sup>a</sup>	0	0	0	0
Agitation <sup>b</sup>	25 (2,4)	29 (2,9)	0	0
Aggression <sup>b</sup>	14 (1,4)	9 (0,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
Vrangforestillinger <sup>b</sup>	1 (0,1)	1 (0,1)	7 (0,7)	8 (0,8)
Hallucinationer <sup>b</sup>	5 (0,5)	4 (0,4)	1 (0,1)	0
Suicidaltanker <sup>b</sup>	0	0	2 (0,2)	2 (0,2)
Mani <sup>b</sup>	7 (0,7)	9 (0,9)	0	0
Panik <sup>b</sup>	7 (0,7)	16 (1,6)	3 (0,3)	6 (0,6)
Paranoia <sup>b</sup>	1 (0,1)	0	13 (1,3)	7 (0,7)
Psykose <sup>b</sup>	4 (0,4)	2 (0,2)	0	2 (0,2)
Suicidal adfærd <sup>b</sup>	1 (0,1)	1 (0,1)	3 (0,3)	1 (0,1)
Suicidaltanker <sup>b</sup>	5 (0,5)	2 (0,2)	0	1 (0,1)
Gennemført selvmord <sup>b</sup>	0	0	3 (0,3)	2 (0,2)
			0	0
<b>Sammensat endepunkt for NPS AE af svær grad, n (%)</b>	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

AE = bivirkning, <sup>a</sup>Grad = AE af svær grad, <sup>b</sup>Grad = AE af moderat og svær intensitet, NRT = nikotinplaster (nicotine replacement therapy patch)

Der blev rapporteret flere hændelser for patienter i den psykiatriske kohorte i hver behandlingsgruppe sammenlignet med den ikke-psykiatriske kohorte. Forekomsten af hændelser for det sammensatte endepunkt var højere for hver af de aktive behandlinger sammenlignet med placebo, men brugen af vareniclin, bupropion og nikotinplaster i den psykiatriske kohorte var ikke forbundet med en signifikant øget risiko for NPS bivirkninger i det sammensatte primære endepunkt sammenlignet med placebo (95 % CI inkluderede nul).

I den psykiatriske kohorte var procentdelen af forsøgspersoner med suicidaltanker og/eller -adfærd baseret på Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) den samme for vareniclin- og placebo-grupperne under behandlingen og under opfølgningen uden behandling som vist i følgende tabel:

	Psykiatrisk kohorte N=4074			
	Vareniclin N=1026 n (%)	Bupropion N=1017 n (%)	Nikotinplaster N=1016 n (%)	Placebo N=1015 n (%)
<b>Under behandlingen</b>				
Antal vurderet	1017	1012	1006	1006
Suicidaladfærd og/eller -tanker	27 ( 2,7)	15 ( 1,5)	20 (2,0)	25 ( 2,5)
Suicidaladfærd	0	1 (0,1)	0	2 (0,2)
Suicidaltanker	27 ( 2,7)	15 ( 1,5)	20 (2,0)	25 ( 2,5)
<b>Under opfølgning</b>				
Antal vurderet	833	836	824	791
Suicidaladfærd og/eller -tanker	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)
Suicidaladfærd	1 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Suicidaltanker	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)

Der blev ikke rapporteret nogen gennemførte selvmord i den psykiatriske kohorte.

De hyppigst rapporterede bivirkninger hos forsøgspersoner behandlet med vareniclin i dette studie svarede til dem, der sås i studier inden markedsføring.

I begge kohorter udviste forsøgspersoner, der blev behandlet med vareniclin, statistisk superioritet ift. CO-bekræftet afholdenhed i løbet af uge 9 til og med 12 og 9 til og med 24 sammenlignet med forsøgspersoner, der blev behandlet med bupropion, nikotinplaster og placebo (se nedenstående tabel).

De vigtigste effektresultater er opsummeret i følgende tabel:

	Ikke-psykiatrisk kohorte	Psykiatrisk kohorte
<b>CA 9-12 n/N (%)</b>		
Vareniclin	382/1005 (38,0 %)	301/1032 (29,2 %)
Bupropion	261/1001 (26,1%)	199/1033 (19,3 %)
Nikotinplaster	267/1013 (26,4%)	209/1025 (20,4 %)
Placebo	138/1009 (13,7 %)	117/1026 (11,4 %)
<b>Sammenligning af behandlinger: Oddsratio (95 % CI), p-værdi</b>		
Vareniclin vs placebo	4,00 (3,20, 5,00), P<0,0001	3,24 (2,56, 4,11), P<0,0001
Bupropion kontra placebo	2,26 (1,80, 2,85), P<0,0001	1,87 (1,46, 2,39), P<0,0001
NRT vs placebo	2,30 (1,83, 2,90), P<0,0001	2,00 (1,56, 2,55), P<0,0001
Vareniclin vs bupropion	1,77 (1,46, 2,14), P<0,0001	1,74 (1,41, 2,14), P<0,0001
Vareniclin vs NRT	1,74 (1,43, 2,10), P<0,0001	1,62 (1,32, 1,99), P<0,0001
<b>CA 9-24 n/N (%)</b>		
Vareniclin	256/1005 (25,5 %)	189/1032 (18,3 %)
Bupropion	188/1001 (18,8 %)	142/1033 (13,7 %)
Nikotinplaster	187/1013 (18,5 %)	133/1025 (13,0 %)
Placebo	106/1009 (10,5 %)	85/1026 (8,3 %)
<b>Sammenligning af behandlinger: Oddsratio (95 % CI), p-værdi</b>		
Vareniclin vs placebo	2,99 (2,33, 3,83), P<0,0001	2,50 (1,90, 3,29), P<0,0001
Bupropion vs placebo	2,00 (1,54, 2,59), P<0,0001	1,77 (1,33, 2,36), P<0,0001
NRT vs placebo	1,96 (1,51, 2,54), P<0,0001	1,5 (1,24, 2,20), P=0,0007
Vareniclin vs bupropion	1,49 (1,20, 1,85), P=0,0003	1,41 (1,11, 1,79), P=0,0047
Vareniclin vs NRT	1,52 (1,23, 1,89), P=0,0001	1,51 (1,19, 1,93), P=0,0008

CA = vedvarende afholdenhedsrate (continuous abstinence rate), CI = konfidensinterval, NRT = nikotinplaster (nicotine replacement therapy patch)

### Neuropsykiatrisk sikkerhed – metaanalyser og observationsstudier

Analysen af data fra kliniske studier viste ikke evidens for øget risiko for svære neuropsykiatriske hændelser med vareniclin sammenlignet med placebo. Desuden har uafhængige observationsstudier ikke understøttet en øget risiko for svære neuropsykiatriske hændelser hos patienter, der behandles med vareniclin, sammenlignet med patienter, der får ordineret nicotinsubstitution eller bupropion.

### Seponering

Seponeringsraten på grund af bivirkninger er 11,4% for vareniclin sammenlignet med 9,7% for placebo. I denne gruppe er seponeringsraten for de hyppigste bivirkninger hos patienter, der blev behandlet med vareniclin: kvalme (2,7% versus 0,6% for placebo), hovedpine (0,6% versus 1,0% for placebo), søvnløshed (1,3% versus 1,2% for placebo) og unormale drømme (0,2% versus 0,2% for placebo).

Analysen af kliniske studier:

En meta-analyse af 5 randomiserede, dobbelt-blindede, placebokontrollerede studier, der omfattede 1.907 patienter (1.130 vareniclin og 777 placebo), blev udført for at vurdere selvmordstanker og -adfærd rapporteret efter Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS). Denne meta-analyse omfattede et studie (n=127) med patienter med skizofreni eller skizoaffektiv lidelse i anamnesen og et andet studie (n=525) med patienter med depression i anamnesen. Resultaterne viste ingen øget forekomst af selvmordstanker og/eller -adfærd hos de patienter, der blev behandlet med vareniclin, sammenlignet med patienter, der fik placebo, som vist i tabellen herunder. Af de 55 patienter, der rapporterede om selvmordstanker eller -adfærd, var 48 (24 vareniclin og 24 placebo) fra de to studier, der inkluderede patienter med skizofreni/skizoaffektiv lidelse eller depression i anamnesen. Kun få patienter rapporterede om disse hændelser i de øvrige tre studier (4 vareniclin og 3 placebo).

### Antal patienter og risikoratio for selvmordstanker og/eller -adfærd rapporteret efter C-SSRS fra en meta-analyse af 5 kliniske studier, der sammenlignede vareniclin med placebo:

	Vareniclin (n=1.130)	Placebo (n=777)
Patienter med selvmordstanker og/eller -adfærd* [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Eksposering i patientår	325	217
Risikoratio # (RR; 95% CI)	0,79 (0,46; 1,36)	

\* Af disse rapporterede en patient i hver behandlingsarm om selvmordsadfærd

\*\* Patienter med hændelser op til 30 dage efter behandlingen; % er ikke vægtet for hvert studie

# RR af incidensrater for hver 100 patientår

En meta-analyse af 18 dobbelt-blindede, randomiserede, placebokontrollerede kliniske studier blev udført for at vurdere vareniclins neuropsykiatriske sikkerhed. Disse studier inkluderede de 5 studier, der er beskrevet ovenfor, som brugte C-SSRS-skalaen, og omfattede i alt 8.521 patienter (5.072 vareniclin og 3.449 placebo), hvoraf nogle havde psykiatriske lidelser. Resultaterne viste samme incidens af kombinerede neuropsykiatriske bivirkninger – bortset fra søvnlidelser – hos patienter, der blev behandlet med vareniclin, sammenlignet med de patienter, der fik placebo. Risikoratio (RR) var 1,01 (95% CI: 0,89-1,15). De poolede data fra disse 18 studier viser sammenlignelige incidensrater for de enkelte kategorier af psykiatriske bivirkninger hos de patienter, der blev behandlet med vareniclin, sammenlignet med de patienter, der fik placebo. Tabellen nedenunder beskriver de hyppigst (< 1%) rapporterede kategorier af bivirkninger, der vedrører psykiatrisk sikkerhed, med undtagelse af søvnlidelser og søvnforstyrrelser.

**Psykiatriske bivirkninger, der optræder hos  $\geq 1\%$  af patienterne fra poolede data fra 18 kliniske studier:**

	<b>Vareniclin</b> (n=5.072)	<b>Placebo</b> (n=3.449)
Angstlidelser og -symptomer	253 (5,0)	206 (6,0)
Lidelser og forstyrrelser med nedtrykthed	179 (3,5)	108 (3,1)
Affektive lidelser og forstyrrelser IKA*	116 (2,3)	53 (1,5)

\* IKA: ikke klassificeret andetsteds

Antal (procent) svarer til antallet af patienter, der har rapporteret om hændelsen

#### Observationsstudier

Fire observationsstudier, der hver omfattede 10.000 til 30.000 vareniclinbrugere i de justerede analyser, sammenlignede risikoen for alvorlige neuropsykiatriske hændelser, herunder neuropsykiatriske indlæggelser samt dødelig og ikke-dødelig selvskade hos de patienter, der blev behandlet med vareniclin, sammenlignet med de patienter, der fik ordineret nicotinsubstitution eller bupropion. Alle studier var retrospektive kohortestudier og inkluderede patienter med og uden psykiatriske lidelser i anamnesen. Alle studier anvendte statistiske metoder til kontrol af forstyrrende faktorer (*counfounders*), herunder ordinerings baseret på præference for ordination af vareniclin til mere raske patienter, selvom der er en mulighed for, at korrektionen ikke har været helt effektiv (*residual confounding*).

To af studierne fandt ikke nogen forskel i risikoen for neuropsykiatriske indlæggelser hos vareniclinbrugerne sammenlignet med dem, der brugte nikotinplastre (*hazard ratio* [HR] 1,14; 95% konfidensinterval [CI]: 0,56-2,34 i det første studie og 0,76; 95% CI: 0,40-1,46 i det andet studie). Den statistiske mulighed for at finde forskelle i de to studier var begrænset. Det tredje studie viste ingen forskel i risikoen for psykiatriske bivirkninger, diagnosticeret under et besøg på en akutafdeling eller ved indlæggelse, hos vareniclinbrugere sammenlignet med bupropionbrugere (HR 0,85; 95% CI: 0,55-1,30). Baseret på indberetninger efter markedsføringen kan bupropion være forbundet med neuropsykiatriske bivirkninger.

Det fjerde studie viste ingen evidens for højere risiko for dødelig og ikke-dødelig selvskade (HR på 0,88; 95% CI: 0,52-1,49) hos de patienter, der fik ordineret vareniclin, sammenlignet med de patienter, der fik ordineret nicotinsubstitution. Konstateret selvmord var sjældent i løbet af de første tre måneder efter, at patienterne påbegyndte en hvilken som helst lægemiddelbehandling (to tilfælde blandt 31.260 vareniclinbrugere og seks tilfælde blandt 81.545 nicotinsubstitutionsbrugere).

#### Graviditetskohortestudie

Et populationsbaseret kohortestudie sammenlignede spædbørn, som var blevet eksponeret for CHAMPIX *in utero* (N=335), med spædbørn født af mødre som røg under graviditeten (N=78.412), og spædbørn født af mødre som ikke røg (N=806.438). Spædbørn, som var blevet eksponeret for CHAMPIX *in utero*, havde, sammenlignet med spædbørn født af mødre som røg under graviditeten, i dette studie færre medfødte misdannelser (3,6 % vs. 4,3 %), dødfødsel (0,3 % vs. 0,5 %), for tidlig fødsel (7,5 % vs. 7,9 %), lille i forhold til gestationsalder (12,5 % vs. 17,1 %) og præterm primær vandafgang (3,6 % vs. 5,4 %).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

Efter oral administration af vareniclin opnås der typisk maksimal plasmakoncentration efter 3-4 timer. Efter administration af flere orale doser hos frivillige, raske forsøgspersoner blev steady state opnået inden for 4 dage. Absorptionen er stort set total efter oral administration, og den systemiske tilgængelighed er høj. Vareniclins orale biotilgængelighed af vareniclin bliver hverken påvirket af fødeindtag eller tidspunkt for dosering.



## Fordeling

Vareniclin fordeles i vævet, herunder hjernen. Det tilsyneladende fordelingsvolumen er gennemsnitligt 415 liter (%CV=50) ved steady state. Vareniclins plasmaproteinbinding er lav ( $\leq 20\%$ ), og den er uafhængig af både alder og nyrefunktion. Hos gnavere krydser vareniclin placenta og udskilles i modermælken.

## Biotransformation

Vareniclin metaboliseres minimalt og 92% udskilles uomdannet med urinen og mindre end 10% udskilles som metabolitter. Mindre betydningsfulde metabolitter i urinen omfatter vareniclin-N-carbamoylglucuronid og hydroxyvareniclin. I kredsløbet udgør vareniclin 91 % af al lægemiddelrelateret materiale. Mindre betydningsfulde metabolitter i kredsløbet omfatter vareniclin-N-carbamoylglucuronid og N-glucosylvareniclin.

*In vitro*-forsøg viser, at vareniclin ikke hæmmer CYP450-enzymet (IC<sub>50</sub>>6.400 ng/ml). Følgende P450-enzymet er undersøgt for hæmning: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4/5. *In vitro* inducerede vareniclin desuden ikke aktiviteten af CYP450-enzymet 1A2 og 3A4 i humane hepatocytter. Det er derfor usandsynligt, at vareniclin ændrer farmakokinetikken af stoffer, der primært metaboliseres af CYP450-enzymet.

## Elimination

Halveringstiden for vareniclin er cirka 24 timer. Renal elimination af vareniclin sker fortrinsvis ved glomerulær filtration samt ved aktiv tubulær sekretion via organiske kationtransporter, OCT2 (se pkt. 4.5).

## Lineraritet/non-linearitet

Vareniclin udviser lineær kinetik, når det gives som enkeltdoser (0,1 mg til 3 mg) eller som gentagne doser 1 mg til 3 mg per dag.

## Farmakokinetik i særlige patientpopulationer

Der er ingen forskelle af klinisk betydning i vareniclins farmakokinetik med hensyn til alder, race, køn, rygerstatus eller samtidig brug af anden medicin. Dette er vist i specifikke farmakokinetiske forsøg og i farmakokinetiske populationsanalyser.

### *Nedsat leverfunktion*

På grund af fraværet af signifikant hepatisk metabolisme er vareniclins farmakokinetik upåvirket hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

### *Nedsat nyrefunktion*

Vareniclins farmakokinetik er uændret hos patienter med mildt nedsat nyrefunktion (anslået kreatininclearance >50 ml/min og  $\leq 80$  ml/min). Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (anslået kreatininclearance  $\geq 30$  ml/min og  $\leq 50$  ml/min) var vareniclinniveauet øget 1,5 gange sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion (anslået kreatininclearance >80 ml/min). Hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (anslået kreatininclearance <30 ml/min) er vareniclinniveauet øget 2,1 gange. Hos patienter med nyresygdom i sidste stadie blev vareniclin effektivt fjernet ved dialyse (se pkt. 4.2).

### *Ældre*

Vareniclins farmakokinetik hos ældre patienter med normal nyrefunktion (i alderen 65–75 år) svarer til den for yngre voksne patienter (se pkt. 4.2). For ældre patienter med nedsat nyrefunktion se pkt. 4.2.

### *Pædiatrisk population*

Efter enkeltdosis og efter multiple doser til pædiatriske patienter i alderen 12-17 år (begge inklusive) var vareniclin's farmakokinetik stort set dosis-proportional i det undersøgte dosisinterval på 0,5-2 mg dagligt. Det systemiske niveau ved *steady-state* hos unge med legemsvægt >55 kg, vurderet ved  $AUC_{(0-24)}$ , var sammenligneligt med hvad der er set for samme doser hos voksne. Hos unge med legemsvægt  $\leq 55$  kg blev der efter indgift af 0,5 mg 2 gange dagligt set et vareniclin-niveau ved *steady-state*, der gennemsnitligt var højere (ca. 40%) sammenlignet med voksne. Virkning og sikkerhed er ikke vist hos den pædiatriske population og der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering (se pkt. 4.2).

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

De prækliniske data viser ingen særlig fare for mennesker på basis af traditionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, gentagen dosistoksicitet, genotoksicitet og toksicitet i forbindelse med reproduktion. Hos hanrotter, der får vareniclin i 2 år, ses der en dosisrelateret øget incidens af hibernoma (tumor i det brune fedtvæv). Afkom fra rotter, der får vareniclin, mens de er drægtige, udviser nedsat fertilitet og øget "auditory startle response" (se pkt. 4.6). Disse virkninger ses kun ved niveauer, der overgik maksimal human eksponering og det har derfor kun lille betydning i klinikken. Ikke-kliniske data peger på, at vareniclin har afhængighedsskabende egenskaber, om end i lavere grad end nicotin. I studier med mennesker viste vareniclin et lavt misbrugspotentiale.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpstoffer**

Tabletkerne

Cellulose, mikrokrySTALLINSK  
Calciumhydrogenphosphat, vandfri  
Croscarmellose natrium  
Silica, kolloid vandfri  
Magnesiumstearat

Filmovertræk

Hypromellose  
Titandioxid (E171)  
Macrogol 400  
Indigotin I (E132)  
Triacetin

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

Beholder: 2 år.

Blister: 3 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Blister: Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

HDPE beholder: Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedr. opbevaring.

## **6.5 Emballagetype of pakningsstørrelser**

### Vedligeholdelsespakninger:

PCTFE/PVC-blister med aluminiumsfolie, indeholdende 28 x 1 mg filmovertrukne tabletter i en sekundær varmeseglet kortpakning.

PCTFE/PVC-blister med aluminiumsfolie, indeholdende 56 x 1 mg filmovertrukne tabletter i en sekundær varmeseglet kortpakning.

PCTFE/PVC-blister med aluminiumsfolie, indeholdende 28 x 1 mg filmovertrukne tabletter i en karton.

PCTFE/PVC-blister med aluminiumsfolie, indeholdende 56 x 1 mg filmovertrukne tabletter i en karton.

PCTFE/PVC-blister med aluminiumsfolie, indeholdende 112 x 1 mg filmovertrukne tabletter i en karton.

PCTFE/PVC-blister med aluminiumsfolie, indeholdende 140 x 1 mg filmovertrukne tabletter i en karton.

PVC-blister med aluminiumsfolie, indeholdende 28 x 1 mg filmovertrukne tabletter i en sekundær varmeseglet kortpakning.

PVC-blister med aluminiumsfolie, indeholdende 56 x 1 mg filmovertrukne tabletter i en sekundær varmeseglet kortpakning.

PVC-blister med aluminiumsfolie, indeholdende 28 x 1 mg filmovertrukne tabletter i en karton.

PVC-blister med aluminiumsfolie, indeholdende 56 x 1 mg filmovertrukne tabletter i en karton.

PVC-blister med aluminiumsfolie, indeholdende 112 x 1 mg filmovertrukne tabletter i en karton.

PVC-blister med aluminiumsfolie, indeholdende 140 x 1 mg filmovertrukne tabletter i en karton.

HDPE beholder med polypropylen børnesikret lukning og aluminiumsfolie/polyethylen forsegling, indeholdende 56 x 1 mg filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Særlige forholdsregler ved bortskaffelse**

Ingen særlige forholdsregler.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgien

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første tilladelse: 26. september 2006

Dato for seneste fornyelse: 29. juni 2016

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

CHAMPIX 0,5 mg filmovertrukne tabletter

CHAMPIX 1 mg filmovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 filmovertrukken tablet indeholder 0,5 mg vareniclin (som tartrat).

1 filmovertrukken tablet indeholder 1 mg vareniclin (som tartrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter

0,5 mg filmovertrukne tabletter på 4 mm x 8 mm: Hvide, kapselformede, bikonvekse tabletter præget ”Pfizer” på den ene side og ”CHX 0.5” på den anden side.

1 mg filmovertrukne tabletter på 5 mm x 10 mm: Lyseblå, kapselformede, bikonvekse tabletter præget ”Pfizer” på den ene side og ”CHX 1.0” på den anden side.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

CHAMPIX er indiceret til rygeophør hos voksne.

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering

Den anbefalede dosis er 1 mg vareniclin 2 gange dagligt efter 1 uges dosistitrering på følgende måde:

Dag 1-3:	0,5 mg 1 gang dagligt
Dag 4-7:	0,5 mg 2 gange dagligt
Dag 8-resten af behandlingen	1 mg 2 gange dagligt

Patienten bør fastsætte en dato for rygestop. CHAMPIX-behandlingen bør sædvanligvis begynde 1-2 uger før denne dato (se pkt. 5.1). Patienter bør behandles med CHAMPIX i 12 uger.

Patienter, der med succes er stoppet med at ryge efter 12 uger, kan overveje at tage yderligere en kur på 12 uger med CHAMPIX 1 mg 2 gange dagligt for at fastholde afholdenheden (se pkt. 5.1).

En gradvis metode til at stoppe med at ryge ved hjælp af CHAMPIX bør overvejes for patienter, som ikke kan eller vil stoppe på én gang. Patienterne skal reducere rygningen i løbet af de første 12 ugers behandling og stoppe med at ryge ved afslutningen af denne behandlingsperiode. Derefter skal patienterne fortsætte med at tage CHAMPIX i yderligere 12 uger til i alt 24 ugers behandling (se pkt. 5.1).

Patienter, der er motiveret for at stoppe med at ryge, og som det ikke er lykkedes at stoppe under tidligere CHAMPIX-behandling, eller som er begyndt at ryge igen efter behandlingens afslutning, kan have gavn af et nyt forsøg på rygestop med CHAMPIX (se pkt. 5.1).

Hos patienter, der ikke kan tolerere bivirkningerne ved CHAMPIX, kan dosis midlertidigt eller permanent reduceres til 0,5 mg 2 gange dagligt.

Risikoen for at begynde at ryge igen efter behandling er højest i perioden umiddelbart efter, at behandlingen er slut. Aftrapning af dosis kan overvejes i de tilfælde, hvor der er høj risiko for, at patienten vil begynde at ryge igen (se pkt. 4.4).

#### *Ældre*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter (se pkt. 5.2). Da ældre patienter oftere har nedsat nyrefunktion, bør der hos disse patienter tages særligt hensyn til nyrestatus.

#### *Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let (anslået kreatininclearance >50 ml/min og ≤80 ml/min) til moderat (anslået kreatininclearance ≥30 ml/min og ≤50 ml/min) nedsat nyrefunktion.

Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion, der oplever generende bivirkninger, bør dosis nedsættes til 1 mg 1 gang dagligt.

Den anbefalede dosis af CHAMPIX hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (anslået kreatininclearance <30 ml/min) er 1 mg 1 gang dagligt. Dosis bør begynde med 0,5 mg 1 gang dagligt i de første 3 dage og derefter øges til 1 mg 1 gang dagligt. Behandling med CHAMPIX af patienter med nysesygdom i sidste stadie kan ikke anbefales, på grund af utilstrækkelig klinisk erfaring med denne patientgruppe (se pkt. 5.2).

#### *Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

#### *Pædiatrisk population*

CHAMPIX' sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er endnu ikke klarlagt. De tilgængelige data er beskrevet i pkt. 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

#### Administration

CHAMPIX er til oral anvendelse, og tabletterne skal synkes hele med vand. CHAMPIX kan tages med eller uden mad.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Effekten af at holde op med at ryge

De fysiologiske ændringer, som rygeophør forårsager, hvad enten det gennemføres med eller uden CHAMPIX, kan ændre farmakokinetikken eller farmakodynamikken af visse lægemidler (f.eks. theofylin, warfarin og insulin). For sådanne lægemidler kan det være nødvendigt med en dosisjustering. Da rygning inducerer CYP1A2, kan rygeophør resultere i forhøjede plasmakoncentrationer af CYP1A2-substrater.

#### Neuropsykiatriske symptomer

Efter markedsføring er der rapporteret om ændringer i adfærd eller tankegang, angst, psykose, humørsvingninger, aggressiv adfærd, depression, selvmordstanker og selvmordsadfærd samt selvmordsforsøg hos patienter, der forsøgte at holde op med at ryge ved hjælp af CHAMPIX.

Et stort, randomiseret, dobbeltblindet, aktivt og placebokontrolleret studie blev udført for at sammenligne risikoen for alvorlige neuropsykiatriske hændelser hos patienter med og uden tidligere psykisk sygdom, der blev behandlet med vareniclin, bupropion, nikotinplastre eller placebo med henblik på rygestop. Det primære sikkerhedsendepunkt var en sammensætning af neuropsykiatriske bivirkninger, der er indberettet efter markedsføring.

Brugen af vareniclin hos patienter med eller uden tidligere psykisk forstyrrelse var ikke forbundet med en øget risiko for alvorlige, neuropsykiatriske bivirkninger i det sammensatte, primære endepunkt sammenlignet med placebo (se pkt. 5.1 **Farmakodynamiske egenskaber - Studie med forsøgspersoner med og uden tidligere psykisk forstyrrelse**).

Nedtrykthed, dog sjældent med selvmordstanker eller selvmordsforsøg, kan være en følge af nikotinophør.

Klinikere skal være opmærksomme på mulig fremkomst af alvorlige neuropsykiatriske symptomer hos patienter, der prøver at stoppe med at ryge med eller uden behandling. Hvis der forekommer alvorlige neuropsykiatriske symptomer under behandlingen med vareniclin, skal patienterne omgående seponere vareniclin og kontakte en læge med henblik på revurdering af behandlingen.

#### Tidligere psykiske forstyrrelser

Rygestop, med eller uden farmakoterapi, har været forbundet med eksacerbation af underliggende psykisk sygdom (f.eks. depression).

CHAMPIX-studier af rygestop har givet data for patienter med tidligere psykisk sygdom (se pkt. 5.1).

I et klinisk rygestopforsøg blev der hyppigere rapporteret neuropsykiatriske bivirkninger hos patienter med tidligere psykisk forstyrrelse sammenlignet med patienter uden tidligere psykisk forstyrrelse, uanset behandling (se pkt. 5.1).

Der bør udvises forsigtighed ved patienter med tidligere psykisk sygdom, og patienter bør rådgives i henhold hertil.

#### Kramper

Der er set krampetilfælde hos patienter i kliniske studier og efter markedsføring. Kramperne sås både hos patienter med og uden kramper i anamnesen. CHAMPIX bør anvendes med forsigtighed hos patienter med kramper i anamnesen eller andre forhold, der potentielt kan sænke krampetærsklen.

#### Seponering

Efter endt behandling medførte seponering af CHAMPIX, at op til 3% af patienterne oplevede øget irritabilitet, rygetrang, depression og/eller søvnløshed. Lægen bør informere patienten om dette og overveje, om det er nødvendigt at nedtrappe behandlingen.

#### Kardiovaskulære hændelser

Patienter, der tager CHAMPIX, skal informeres om at kontakte lægen, hvis der opstår nye kardiovaskulære symptomer, eller hvis eksisterende kardiovaskulære symptomer forværres, og omgående søge læge eller skadestue, hvis de oplever tegn og symptomer på myokardieinfarkt eller apopleksi (se pkt. 5.1).

#### Overfølsomhedsreaktioner

Efter markedsføring er der set overfølsomhedsreaktioner herunder angioødem hos patienter i behandling med vareniclin. Kliniske symptomer som hævelser i ansigtet, munden (tunge, læber og

gummer), halsen (svælget og larynx) og ekstremiteterne. Der er i sjældne tilfælde set livstruende tilfælde af angioødem, der krævede omgående lægehjælp på grund af kompromitteret vejrtrækning. Patienter, der får sådanne symptomer, skal seponere behandlingen med vareniclin og straks kontakte lægen.

#### Kutane reaktioner

Efter markedsføring er der også set sjældne, men alvorlige tilfælde af hudreaktioner, herunder Stevens-Johnsons syndrom og erythema multiforme hos patienter i behandling med vareniclin. Da disse hudreaktioner kan være livstruende, skal patienter seponere behandlingen ved det første tegn på udslæt eller hudreaktion og straks kontakte lægen.

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

På baggrund af vareniclins karakteristika og den hidtidige kliniske erfaring har CHAMPIX ingen lægemiddelinteraktioner af klinisk betydning. CHAMPIX og de nedenfor nævnte lægemidler, kan administreres samtidigt, uden det er nødvendigt at dosisjustere.

*In vitro*-forsøg tyder på, at det er usandsynligt, at vareniclin ændrer farmakokinetikken for stoffer, der primært metaboliseres af CYP450-enzymet.

Da metabolismen af vareniclin endvidere udgør mindre end 10% af dets clearance, er det usandsynligt, at aktive stoffer, der påvirker CYP450-systemet, vil ændre farmakokinetikken af vareniclin (se pkt. 5.2). Dosisjustering af CHAMPIX er derfor ikke nødvendig.

*In vitro*-forsøg viser, at vareniclin ikke hæmmer human renal transport-proteiner ved terapeutiske koncentrationer. Det er derfor usandsynligt, at aktive stoffer, der elimineres ved renal udskillelse (f.eks. metformin – se nedenfor) påvirkes af vareniclin.

#### *Metformin*

Vareniclin påvirker ikke farmakokinetikken for metformin. Metformin har ingen effekt på vareniclins farmakokinetik.

#### *Cimetidin*

Samtidig administration af cimetidin og vareniclin øger den systemiske eksponering af vareniclin med 29% på grund af nedsat renal clearance af vareniclin. Ved samtidig administration af cimetidin anbefales dosisjustering ikke til patienter med normal nyrefunktion eller patienter med mild til moderat nedsat nyrefunktion. Samtidig behandling med cimetidin og vareniclin bør undgås hos patienter med svært nedsat nyrefunktion.

#### *Digoxin*

Vareniclin ændrer ikke farmakokinetikken for digoxin i steady state.

#### *Warfarin*

Vareniclin ændrer ikke farmakokinetikken for warfarin. Protrombintid (INR) påvirkes ikke af vareniclin. Rygeophør kan i sig selv medføre ændringer i farmakokinetikken af warfarin (se pkt. 4.4).

#### *Alkohol*

Der foreligger kun begrænsede kliniske data om potentielle interaktioner mellem alkohol og vareniclin. Efter markedsføringen er der rapporteret om en øget berusende virkning af alkohol hos patienter, der blev behandlet med vareniclin, men der er ikke etableret en årsagssammenhæng.



Anvendelse sammen med andre midler til rygeophør

### *Bupropion*

Vareniclin ændrer ikke farmakokinetikken af bupropion i steady state.

### *Nicotinsubstitution*

Når vareniclin og transdermal nicotinsubstitution blev anvendt samtidigt hos rygere i 12 dage, var der et statistisk signifikant fald i det gennemsnitlige systoliske blodtryk (gennemsnitligt 2,6 mmHg) målt på den sidste dag i undersøgelsen. I dette kliniske studie var incidensen af kvalme, hovedpine, opkastning, svimmelhed, dyspepsi og træthed større i kombinationsgruppen end hos gruppen der kun fik nicotinsubstitution.

Sikkerhed og effekt af CHAMPIX i kombination med andre typer rygeophør er ikke undersøgt.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Graviditet

En moderat mængde data fra gravide kvinder indikerede ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet af vareniclin (se pkt. 5.1).

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). For en sikkerheds skyld bør vareniclin undgås under graviditeten (se pkt. 5.1).

### Amning

Det vides ikke om vareniclin udskilles i modermælken hos mennesker. Dyreforsøg har vist tegn på, at vareniclin udskilles i modermælken. Det skal besluttes, om amning eller behandling med CHAMPIX skal fortsætte/ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske for moderen.

### Fertilitet

Der foreligger ikke kliniske data om vareniclins påvirkning af fertiliteten.

Prækliniske data afslørede ingen risiko hos mennesker baseret på standard-fertilitetsstudier hos han- og hunrotter (se pkt. 5.3).

## **4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

CHAMPIX kan have mindre eller moderat indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

, søvnighed og forbigående bevidsthedstab og kan derfor have indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter opfordres til ikke at føre bil, betjene komplekse maskiner eller deltage i andre potentielt farlige aktiviteter, før det er afklaret, om dette lægemiddel påvirker deres evne til at udføre disse aktiviteter.

## **4.8 Bivirkninger**

### Opsummering af sikkerhedsprofil

Rygeophør er, hvad enten det gennemføres med eller uden behandling, forbundet med forskellige symptomer. Eksempelvis er følgende symptomer set hos patienter, der prøvede på at holde op med at

ryge: dysfori og nedtrykt sindstilstand; søvnløshed, irritabilitet, frustration eller vrede; angst; koncentrationsbesvær; rastløshed; nedsat hjerterytme; øget appetit eller vægtøgning. Der er i CHAMPIX-undersøgelserne ikke anvendt design eller analyser for at skelne mellem bivirkninger, der var forbundet med den anvendte studiemedicin og bivirkninger, der var forbundet med nicotinophør. Bivirkningerne anført i tabellen nedenfor er baseret på evaluering af data fra fase 2-3 studier (udført før markedsføring) og opdateret i.h.t. poolede data fra 18 placebokontrollerede studier (udført både før og efter markedsføring) og inkluderer ca. 5.000 patienter behandlet med vareniclin.

Hos patienter, der blev behandlet med den anbefalede dosis på 1 mg 2 gange dagligt efter en initial titreringsperiode er den hyppigste bivirkning kvalme (28,6%). Kvalme forekommer i de fleste tilfælde tidligt i behandlingsforløbet, og den er mild til moderat. Kvalmen resulterede sjældent i seponering af behandling.

### Tablet over bivirkninger

Tabellen nedenfor angiver alle bivirkninger, som ses med en incidens større end placebo. Bivirkningerne er anført efter systemorganklasser og hyppighed (meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ) og sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ )). Inden for hver frekvensgruppe er de alvorligste bivirkninger anført først.

<b>Systemorganklasser</b>	<b>Bivirkninger</b>
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>	
Meget almindelig	Nasopharyngitis
Almindelig	Bronkitis, sinuitis
Ikke almindelig	Svampeinfektion, virusinfektion
<b>Blod- og lymfesystem</b>	
Sjælden	Nedsat antal blodplader
<b>Metabolisme og ernæring</b>	
Almindelig	Vægtstigning, nedsat appetit, øget appetit
Ikke almindelig	Hyperglykæmi
Sjælden	Diabetes mellitus, polydipsi
<b>Psykiske forstyrrelser</b>	
Meget almindelig	Drømmeforstyrrelser, søvnløshed
Ikke almindelig	Selvmodstanker, aggression, panikanfald, abnorm tankegang, rastløshed, humørsvingninger, depression*, angst*, hallucinationer*, øget libido, nedsat libido
Sjælden	Psykose, søvngængereri, abnorm adfærd, dysfori, bradyfreni
<b>Nervesystemet</b>	
Meget almindelig	Hovedpine
Almindelig	Søvnighed, svimmelhed, dysgeusi
Ikke almindelig	Kramper, tremor, letargi, hypæstesi
Sjælden	Cerebrovaskulær hændelse, hypertoni, dysartri, koordinationsforstyrrelser, hypogeusi, forstyrrelse i den cirkadiske søvn-vågencyklus
Ikke kendt	Forbigående bevidsthedstab
<b>Øjne</b>	
Ikke almindelig	Konjunktivitis, øjensmerter
Sjælden	Skotom, misfarvning af sclera, mydriasis, fotofobi, myopi, øget tåresekretion
<b>Øre og labyrint</b>	
Ikke almindelig	Tinnitus

<b>Systemorganklasser</b>	<b>Bivirkninger</b>
<b>Hjerte</b>	
Ikke almindelig	Myokardieinfarkt, angina pectoris, takykardi, palpitationer, øget hjertefrekvens
Sjælden	Atrieflimren, ST-segment-depression og formindsket T-bølge-amplitude i ekg
<b>Vaskulære sygdomme</b>	
Ikke almindelig	Forhøjet blodtryk, hedestigninger
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>	
Almindelig	Dyspnø, hoste
Ikke almindelig	Inflammation i de øvre luftveje, tilstopning af luftveje, dysfoni, allergisk rhinitis, halsirritation, tilstoppede bihuler, øvre luftvej-hoste-syndrom ( <i>upper-airway cough syndrom</i> ), næseflåd
Sjælden	Laryngeal smerte, snorken
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	
Meget almindelig	Kvalme
Almindelig	Gastroøsofageal refluxsygdom, opkastning, forstoppelse, diarré, udspilet abdomen, abdominalsmerter, tandpine, dyspepsi, flatulens, mundtørhed
Ikke almindelig	Hæmatokesi, gastritis, ændring i tarmmotilitet, ructus, aftøs stomatitis, gingivalsmerter
Sjælden	Hæmatemese, unormal afføring, tungebelægninger
<b>Hud og subkutane væv</b>	
Almindelig	Udslæt, pruritus
Ikke almindelig	Erytem, akne, hyperhidrose, nattesved
Sjælden	Alvorlige hudreaktioner, herunder Stevens-Johnsons syndrom og erythema multiforme, angioødem
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	
Almindelig	Artralgi, myalgi, rygsmerter
Ikke almindelig	Muskelspasmer, muskuloskeletale brystmerter
Sjælden	Ledstivhed, costochondritis
<b>Nyre og urinveje</b>	
Ikke almindelig	Pollakisuri, nykturi
Sjælden	Glykosuri, polyuri
<b>Det reproduktive system og mammae</b>	
Ikke almindelig	Menorrhagi
Sjælden	Udflåd, seksuel dysfunktion
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	
Almindelig	Brystmerter, træthed
Ikke almindelig	Ubehag i brystet, influenzalignende symptomer, pyreksi, asteni, utilpashed
Sjælden	Kuldefølelse, cyster
<b>Undersøgelser</b>	
Almindelig	Abnorm levertest
Sjælden	Abnorm sædtest, forhøjet C-reaktivt protein, nedsat calcium i blodet

\* frekvenserne er estimeret ud fra et observationelt kohortestudie efter markedsføring.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

#### **4.9 Overdosering**

Der er ikke indberettet tilfælde af overdosering i kliniske studier før markedsføring.

I tilfælde af overdosering anbefales understøttende behandling efter behov.

Vareniclin kan fjernes ved dialyse, hvilket blev vist hos patienter med nyresygdom i sidste stadie (se pkt. 5.2). Der er dog ingen erfaring med dialyse efter overdosering.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre midler mod lidelser i nervesystemet: midler mod afhængighedsforstyrrelser: midler mod nicotinafhængighed, ATC-kode: N07BA03

#### Virkningsmekanisme

Vareniclin bindes med høj affinitet og selektivitet til  $\alpha 4\beta 2$  neuronale nicotin-acetylcholin receptorer. Her virker det som en partiel agonist, det vil sige en forbindelse, der både viser agonist-virkning, men som er mindre virkningsfuld end nicotin, og som har antagonist-virkning ved tilstedeværelse af nicotin.

Elektrofysiologiske undersøgelser *in vitro* og neurokemiske undersøgelser *in vivo* har vist, at vareniclin bindes til  $\alpha 4\beta 2$  neuronale nicotin-acetylcholin receptorer og stimulerer receptor-medieret aktivitet. Dette sker dog ved et signifikant lavere niveau end hos nicotin. Nicotin konkurrerer om det samme humane  $\alpha 4\beta 2$  nAChR bindingssted, for hvilket vareniclin har højere affinitet. Vareniclin kan derfor effektivt blokere nicotins evne til fuldt ud at aktivere  $\alpha 4\beta 2$  receptorer og det mesolimbiske dopaminsystem. Dette er den neuronale mekanisme, der ligger til grund for forstærkning og belønningsoplevelse ved rygning. Vareniclin er meget selektivt og bindes mere til  $\alpha 4\beta 2$ -receptorundertyper ( $K_i=0,15$ -nM) end til nogen andre af de almindelige nicotinreceptorer ( $\alpha 3\beta 4$   $K_i=84$  nM,  $\alpha 7$   $K_i=620$  nM,  $\alpha 1\beta\gamma\delta$   $K_i=3.400$  nM) eller til ikke-nicotinreceptorer og transportsystemer ( $K_i>1$   $\mu$ M, på nær 5-HT<sub>3</sub> receptorer:  $K_i=350$  nM).

#### Farmakodynamisk virkning

CHAMPIX effekt ved rygeophør beror på vareniclins partielle agonist virkning på  $\alpha 4\beta 2$ -receptorerne. Her fremkalder dets binding en effekt, der er tilstrækkelig til at lindre symptomerne på rygetrang og abstinenser (agonist virkning). Ved at hindre nicotin i at virke på  $\alpha 4\beta 2$ -receptorerne (antagonist virkning) nedsætter det samtidig belønningsoplevelsen og rygningens selvforstærkende mekanisme.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

Rygestop har større sandsynlighed for at lykkes hos patienter, der er motiverede for at stoppe med at ryge og som modtager yderligere rådgivning og støtte.

Effekten af CHAMPIX til rygeophør er vist i 3 kliniske studier med kroniske cigaretrygere ( $\geq 10$  cigaretter per dag). 2.619 patienter fik CHAMPIX 1 mg 2 gange dagligt (dosistitreret i løbet af den første uges behandling), 669 patienter fik bupropion 150 mg 2 gange dagligt (ligeledes dosistitreret) og 684 patienter fik placebo.

#### *Sammenlignende kliniske studier*

2 identiske, dobbeltblindede kliniske studier sammenlignede virkningen af CHAMPIX (1 mg 2 gange dagligt), depotformuleret bupropion (150 mg 2 gange dagligt) og placebo ved rygeophør. I disse studier, der forløb over 52 uger, fik patienterne behandling i 12 uger efterfulgt af 40 uger uden behandling.

Det primære endepunkt for de 2 studier, er den 4 ugers vedvarende kvit-rate (4-week Continuous Quit Rate, 4W-CQR) fra uge 9 til og med uge 12, som er bekræftet ved måling af carbonmonoxid (CO). Det primære endepunkt for CHAMPIX viste statistisk overlegenhed over for bupropion og placebo.

Efter 40 uger uden behandling er det vigtigste sekundære endepunkt for begge kliniske studier den vedvarende afholdenhedsrate (Continuous Abstinence Rate, CA) ved uge 52. CA blev defineret som den del af alle deltagere, som ikke røg (end ikke ét enkelt sug af en cigaret) fra uge 9 til og med uge 52, og som ikke havde en udåndingsmåling af CO > 10 ppm.

4W-CQR (uge 9 til og med uge 12) og CA rater (uge 9 til og med uge 52) fra studierne 1 og 2 fremgår af nedenstående tabel:

	Studie 1 (n=1022)		Studie 2 (n=1023)	
	4W-CQR	CA Uge 9-52	4W-CQR	CA Uge 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%
Oddsratio CHAMPIX vs. placebo	3,91 p < 0,0001	3,13 p < 0,0001	3,85 p < 0,0001	2,66 p < 0,0001
Oddsratio CHAMPIX vs. bupropion	1,96 p < 0,0001	1,45 p = 0,0640	1,89 p < 0,0001	1,72 p = 0,0062

#### *Patienter, der rapporterer om rygetrang, rygeophør og forstærkende virkning af rygning*

I den aktive behandlingsperiode i både studie 1 og 2 var rygetrang og rygeophør signifikant nedsat hos patienter randomiseret til CHAMPIX sammenlignet med placebo. Sammenlignet med placebo har CHAMPIX desuden en signifikant reducerende effekt på de forstærkende virkninger af rygningen, der kan føre til, at de patienter, der ryger under behandlingen, ikke kan komme af med deres rygevaner. Vareniclin's virkning på trangen til at ryge, på rygeophøret og på den forstærkede virkning af rygning blev ikke målt i perioden uden behandling.

#### *Fastholdelse af afholdenhed*

Det tredje studie vurderer den gavnlige virkning af yderligere 12 ugers behandling med CHAMPIX for at fastholde rygeophør. Patienterne i dette studie (n=1.927) modtog CHAMPIX open-label 1 mg 2 gange dagligt i 12 uger. Patienter, der var stoppet med at ryge ved uge 12, blev derefter randomiseret til at få enten CHAMPIX (1 mg 2 gange dagligt) eller placebo i yderligere 12 uger i en total studieperiode på 52 uger.

Det primære endepunkt var en CO-bekræftet afholdenhedsrate (CA) fra uge 13 til og med uge 24 i den dobbelt-blindede behandlingsperiode. De vigtigste sekundære endepunkter var CA for uge 13 til og med uge 52.

Dette studie viste den gavnlige virkning af yderligere 12 ugers behandling med CHAMPIX 1 mg 2 gange dagligt for at fastholde rygeophør sammenlignet med placebo. Overlegenhed i forhold til placebo for CA var fastholdt til og med uge 52. De vigtigste resultater er opsummeret i følgende tabel:

#### **Vedvarende afholdenhedsrate for forsøgspersoner, der fik CHAMPIX, sammenlignet med placebo**

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

\*CA: Vedvarende afholdenhedsrate (continuous abstinence rate)

På nuværende tidspunkt er den kliniske erfaring med anvendelse af CHAMPIX til sorte ikke tilstrækkelig til, at klinisk effekt kan afgøres.

#### *Fleksibel ophørsdato mellem uge 1 og 5*

Virkning og sikkerhed af vareniclin er blevet undersøgt hos rygere, der havde muligheden for at holde op med at ryge mellem uge 1 og 5 af behandlingen. I dette 24-ugers studie fik patienterne behandling i 12 uger efterfulgt af en 12-ugers opfølgingsfase uden behandling. 4W-CQR (uge 9-12) for vareniclin og placebo var hhv. 53,9% og 19,4% (difference = 34,5%; 95% CI: 27,0%-42,0%) og CA uge 9-24 var 35,2% (vareniclin) vs. 12,7% (placebo) (difference = 22,5%; 95% CI: 15,8%-29,1%). Patienter, der ikke ønsker eller er ude af stand til at fastsætte en ophørsdato inden for 1-2 uger, bør tilbydes, at påbegynde behandlingen og derefter vælge deres egen ophørsdato inden for 5 uger.

#### *Studie med forsøgspersoner, der genbehandles med CHAMPIX*

CHAMPIX blev evalueret i et dobbelt-blindet, placebokontrolleret studie med 494 patienter, der tidligere havde forsøgt at stoppe med at ryge med CHAMPIX, og som enten ikke var holdt op med at ryge, eller som var begyndt at ryge igen efter behandlingens afslutning. Forsøgspersoner, som oplevede en bekymrende bivirkning under tidligere behandling, blev ekskluderet. Forsøgspersonerne blev randomiseret 1:1 til behandling i 12 uger med CHAMPIX 1 mg to gange dagligt (n=249) eller placebo (n=245) og blev fulgt i op til 40 uger efter behandlingen. Patienter inkluderet i dette studie havde tidligere taget CHAMPIX for at prøve at stoppe med at ryge (i en samlet behandlingsvarighed på mindst to uger) mindst tre måneder før inklusion i studiet og havde røget i mindst fire uger.

Patienter, der blev behandlet med CHAMPIX, havde en højere forekomst af CO-bekræftet afholdenhed i uge 9-12 og fra uge 9 til uge 52 sammenlignet med forsøgspersoner i placebogruppen. De vigtigste resultater er opsummeret i følgende tabel:

#### **Vedvarende afholdenhedsrate for forsøgspersoner, der fik CHAMPIX, sammenlignet med placebo**

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

\*CA: Vedvarende afholdenhedsrate (Continuous Abstinence Rate)

#### *Gradvis metode til at stoppe med at ryge*

CHAMPIX blev evalueret i et 52 ugers dobbelt-blindet, placebokontrolleret studie med 1.510 forsøgspersoner, der ikke kunne eller ville stoppe med at ryge inden for fire uger, men som var villige til at reducere deres rygning gradvist i løbet af en periode på 12 uger, før de holdt helt op med at ryge. Forsøgspersonerne blev randomiseret til at få enten CHAMPIX 1 mg to gange dagligt (n=760) eller placebo (n=750) i 24 uger og blev fulgt efter behandlingen til og med uge 52. Forsøgspersonerne blev instrueret i at reducere antallet af cigaretter med mindst 50% ved afslutningen af de første fire behandlingsuger og derefter med yderligere 50% fra behandlingens uge 4 til 8 med fuldstændig afholdenhed som mål efter 12 uger. Efter den indledende reduktionsfase på 12 uger fortsatte forsøgspersonerne behandlingen i yderligere 12 uger. Forsøgspersoner, der blev behandlet med CHAMPIX, opnåede en væsentlig højere vedvarende afholdenhedsrate sammenlignet med dem i placebogruppen. De vigtigste resultater er opsummeret i følgende tabel:

#### **Vedvarende afholdenhedsrate for forsøgspersoner, der fik CHAMPIX, sammenlignet med placebo**

	CHAMPIX n=760	Placebo n=750	Oddsratio (95% CI), p-værdi
CA* uge 15-24	32,1%	6,9%	8,74 (6,09; 12,53)

			p<0,0001
CA* uge 21-52	27,0%	9,9%	4,02 (2,94; 5,50)
			p<0,0001

\*CA: Vedvarende afholdenhedsrate (Continuous Abstinence Rate)

Sikkerhedsprofilen for CHAMPIX i dette studie var i overensstemmelse med den sikkerhedsprofil, der blev set i studierne forud for markedsføringen.

#### *Patienter med kardiovaskulær sygdom*

CHAMPIX blev evalueret i et randomiseret, dobbelt-blindet placebokontrolleret studie med patienter, der var diagnosticeret med stabil kardiovaskulær sygdom (anden end eller udover hypertension) for mere end 2 måneder siden. Patienterne blev randomiseret til CHAMPIX 1 mg 2 gange dagligt (n=353) eller placebo (n=350) i 12 uger og blev derefter fulgt i 40 uger efter behandling. 4W-CQR for vareniclin og placebo var hhv. 47,3% og 14,3% og CA uge 9-52 var 19,8% (vareniclin) vs. 7,4% (placebo).

Dødsfald og alvorlige kardiovaskulære hændelser blev vurderet af en blindet komite. Følgende hændelser, der blev betragtet som værende relateret til behandlingen, blev set med en frekvens  $\geq 1\%$  i begge grupper under behandlingen (eller inden for 30 dage efter behandlingen): non-letal myokardieinfarkt (hhv. 1,1% vs. 0,3% for CHAMPIX og placebo) og hospitalsindlæggelse for angina pectoris (0,6% vs. 1,1%). I løbet af opfølgingsperioden uden behandling ind til uge 52 omfattede de hændelser, der blev betragtet som værende relateret til behandlingen: Behov for koronar revaskularisering (2,0% vs. 0,6%), hospitalsindlæggelse for angina pectoris (1,7% vs. 1,1%) og ny-diagnosticeret perifer vaskulær sygdom (PVD) eller indlæggelse for PVD-operation (1,4% vs. 0,6%). Nogle af patienterne, der havde behov for koronar revaskularisering, blev opereret som led i behandling af non-letal myokardieinfarkt og hospitalsindlæggelse for angina. Kardiovaskulær død blev set hos 0,3% af patienterne i CHAMPIX-armen og hos 0,6% af patienterne i placebo-armen i løbet af det 52 uger lange studie.

En meta-analyse af 15 kliniske studier med  $\geq 12$  ugers behandling af 7.002 patienter (4.190 fik CHAMPIX og 2.812 fik placebo) blev udført for systematisk at vurdere CHAMPIX' kardiovaskulære sikkerhed. Studiet med patienter med stabil CVD beskrevet ovenfor var inkluderet i meta-analysen.

Den vigtigste sikkerhedsanalyse omfattede hændelse og timing af et sammensat endepunkt af alvorlige kardiovaskulære bivirkninger (*Major Adverse Cardiovascular Events* (MACE)), defineret som kardiovaskulær død, non-letal myokardieinfarkt og non-letal apopleksi. Disse hændelser blev vurderet af en blindet uafhængig komite. Samlet set blev der observeret et lille antal MACE under behandlingen i studierne fra meta-analysen (CHAMPIX 7 (0,17%); placebo 2 (0,07%)). Derudover blev der set et lille antal MACE op til 30 dage efter behandling (CHAMPIX 13 (0,31%); placebo 6 (0,21%)).

Meta-analysen viste, at der ved eksponering for CHAMPIX var en *hazard ratio* for MACE på 2,83 (95% konfidensinterval 0,76-10,55, p=0,12) for patienter under behandlingen og 1,95 (95% konfidensinterval 0,79-4,82, p=0,15) for patienter i op til 30 dage efter behandling. Dette svarer til en estimeret stigning på hhv. 6,5 MACE-tilfælde og 6,3 MACE-tilfælde pr. 1.000 patientår i relation til eksponering. *Hazard ratio* for MACE var højere hos patienter med kardiovaskulære risikofaktorer sammen med rygning end hos patienter uden andre kardiovaskulære risikofaktorer end rygning. I meta-analysen var forekomsten af dødsfald (alle årsager) (CHAMPIX 6 (0,14%); placebo 7 (0,25%)) og kardiovaskulære dødsfald (CHAMPIX 2 (0,05%); placebo 2 (0,07%)) i sammenlignelige i CHAMPIX-armen og i placebo-armen.

#### *Kardiovaskulær sikkerhedsvurderingsstudie med forsøgspersoner med eller uden en psykiatrisk lidelse i anamnesen*

CHAMPIX' kardiovaskulære sikkerhed blev vurderet i "Studiet med forsøgspersoner med eller uden en psykiatrisk lidelse i anamnesen" (hovedstudie, se pkt. 5.1 - *Neuropsykiatrisk sikkerhed*) samt i studieforlængelsen uden behandling. Et kardiovaskulært sikkerhedsvurderingsstudie, hvori der indgik

4595 af de 6293 forsøgspersoner, som gennemførte hovedstudiet (N=8058) og blev fulgt til og med uge 52. Af alle de forsøgspersoner, som blev behandlet i hovedstudiet, havde 1749 (21,7 %) en middel kardiovaskulær risiko, og 644 (8,0 %) havde en høj kardiovaskulær risiko som defineret iht. Framingham-score.

Det primære endepunkt for kardiovaskulær risiko var tid til alvorlig kardiovaskulær hændelse (MACE), defineret som kardiovaskulær død, ikke-dødeligt myokardieinfarkt og ikke-dødelig apopleksi under behandlingen. Dødsfald og kardiovaskulære bivirkninger blev vurderet af en blindet uafhængig komite.

Nedenstående skema viser forekomsten af MACE og Hazard ratio sammenlignet med placebo for alle behandlingsgrupper under behandling og kumulativt for behandling plus 30 dage og til og med studiets afslutning.

	<b>CHAMPIX N=2016</b>	<b>Bupropion N=2006</b>	<b>Nikotinplaster N=2022</b>	<b>Placebo N=2014</b>
<b><i>Under behandling</i></b>				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
<i>Hazard ratio (95 % CI) vs. placebo</i>	0,29 (0,05, 1,68)	0,50 (0,10, 2,50)	0,29 (0,05, 1,70)	
<b><i>Under behandling plus 30 dage</i></b>				
MACE, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
<i>Hazard ratio (95 % CI) vs. placebo</i>	0,29 (0,05, 1,70)	0,51 (0,10, 2,51)	0,50 (0,10, 2,48)	
<b><i>Til og med afslutning af studiet</i></b>				
MACE, n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
<i>Hazard ratio (95 % CI) vs. placebo</i>	0,39 (0,12, 1,27)	1,09 (0,42, 2,83)	0,75 (0,26, 2,13)	

Anvendelsen af CHAMPIX, bupropion og nikotinplaster var ikke forbundet med en øget risiko for kardiovaskulære bivirkninger hos rygere behandlet i op til 12 uger og fulgt i op til 1 år sammenlignet med placebo, selvom det, på grund af det forholdsvis lave antal samlede bivirkninger, ikke kan udelukkes helt.

#### *Patienter med mild til moderat kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)*

Effekt og sikkerhed af CHAMPIX (1 mg 2 gange dagligt) til rygeophør hos patienter med mild til moderat KOL blev vist i et randomiseret dobbelt-blindet placebokontrolleret klinisk studie. I dette studie, der forløb over 52 uger, fik patienterne behandling i 12 uger efterfulgt af en behandlingsfri opfølgingsperiode på 40 uger. Det primære endepunkt var en CO-bekræftet 4W-CQR fra uge 9 til og med uge 12 og et sekundært endepunkt var CA fra uge 9 til og med uge 52. Sikkerhedsprofilen for vareniclin var sammenlignelig med den, der blev set i andre kliniske studier i den generelle population, inklusive lungesikkerhed.

Resultaterne for 4W-CQR (uge 9 til og med uge 12) og CA (uge 9 til og med uge 52) fremgår af tabellen herunder.



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

#### *Patienter med svær depression i anamnesen*

Virkningen af vareniclin blev bekræftet i et randomiseret, placebokontrolleret studie med 525 patienter med svær depression inden for de seneste 2 år eller i stabil behandling for depression. Rygeophørsraterne i denne population var sammenlignelig med den generelle population. CA-raten mellem uge 9 og 12 var 35,9 % i vareniclin-armen sammenlignet med 15,6 % i placebo-armen (OR 3,35 (95 % CI 2,16-5,21)), og CA-raten mellem uge 9 og 52 hhv. 20,3 % og 10,4 % (OR 2,36 (95 % CI 1,40-3,98)). De hyppigste bivirkninger ( $\geq 10$  %) hos patienter, der tog vareniclin, var kvalme (27,0 % vs. 10,4 % i placebo-gruppen), hovedpine (16,8 % vs. 11,2 %), drømmeforstyrrelser (11,3 % vs. 8,2 %), søvnløshed (10,9 % vs. 4,8 %) og irritabilitet (10,9 % vs. 8,2 %). De psykiatriske skalaer viste ingen forskel mellem vareniclin- og placebo-grupperne, og samlet set var der ingen forværring af depression eller andre psykiatriske symptomer i løbet af studiet i nogen af behandlingsgrupperne.

#### *Patienter med stabil skizofreni eller skizoaffektiv sindslidelse*

Vareniclins sikkerhed og tolerabilitet blev undersøgt i et dobbelt-blindet studie med 128 rygere med stabil skizofreni eller skizoaffektiv sindslidelse, der fik antipsykotika. Deltagerne blev randomiseret 2:1 til vareniclin (1 mg 2 gange daglig) eller placebo i 12 uger efterfulgt af en behandlingsfri opfølgingsperiode på 12 uger.

De hyppigste bivirkninger i vareniclin-gruppen var kvalme (23,8% vs. 14,0% i placebo-gruppen), hovedpine (10,7% vs. 18,6% i placebo-gruppen) og opkastning (10,7% vs. 9,3% i placebo-gruppen). Blandt neuropsykiatriske bivirkninger var søvnløshed den eneste rapporterede bivirkning i begge behandlingsgrupper og sås hos  $\geq 5\%$  af patienterne og med højere incidens i vareniclin-gruppen end i placebo-gruppen (9,5% vs. 4,7%).

Der blev ikke set forværring af skizofreni i nogen af behandlingsgrupperne målt efter psykiatriske skalaer, og der var ingen ændring i ekstrapyramidale tegn. Der var flere patienter i vareniclin-gruppen end i placebo-gruppen, der rapporterede om selvmordstanker eller -adfærd før inklusion (anamnese) og efter endt aktiv behandling (på dag 33 til 85 efter sidste behandlingsdosis). Under aktiv behandling var incidensen af selvmordsrelaterede hændelser sammenlignelig mellem vareniclin- og placebo-gruppen (hhv. 11% vs. 9,3%). Procentdelen af patienter med selvmordsrelaterede hændelser i den aktive behandlingsfase sammenlignet med fasen efter behandling var uændret i vareniclin-gruppen. I placebo-gruppen var procentdelen lavere i fasen efter behandling. Selvom der ikke var fuldbyrdede selvmord, var der et selvmordsforsøg hos en patient i vareniclin-gruppen; denne patient havde flere lignende selvmordsforsøg i anamnesen. De begrænsede data fra dette ene rygeophørsstudie er ikke tilstrækkelige til at drage endelige konklusioner omkring sikkerheden hos patienter med skizofreni eller skizoaffektiv sindslidelse.

#### *Neuropsykiatrisk sikkerhedsstudie af forsøgspersoner med og uden tidligere psykisk forstyrrelse*

Vareniclin blev evalueret i et randomiseret, dobbeltblindet, aktivt og placebokontrolleret studie, der inkluderede forsøgspersoner med tidligere psykisk forstyrrelse (psykiatriske kohorte, N=4074) og forsøgspersoner uden tidligere psykisk forstyrrelse (ikke-psykiatriske kohorte, N=3984). Forsøgspersoner i alderen 18-75 år, der røg mindst 10 cigaretter om dagen, blev randomiseret 1:1:1:1 til vareniclin 1 mg to gange dagligt, bupropion SR 150 mg to gange dagligt, nikotinplaster 21 mg/dag med nedtrapning eller placebo i en behandlingsperiode på 12 uger. De blev derefter kontrolleret i yderligere 12 uger efter behandlingen.

Det primære sikkerhedsendepunkt var en sammensætning af følgende neuropsykiatriske (NPS) bivirkninger: alvorlige angsttilfælde, depression, følen sig unormal, eller fjendtlighed, og/eller moderate eller svære tilfælde af agitation, aggression, vrangforestillinger, hallucinationer, mordtanker, mani, panik, paranoia, psykose, suicidal tanker, suicidaladfærd eller gennemført selvmord.

Følgende tabel viser hyppigheden af det sammensatte primære endepunkt for NPS bivirkninger ifølge behandlingsgruppe og risikodifferenser (RD'er) (95 % CI) vs placebo i den **ikke-psykiatriske kohorte**.

Derudover viser tabellen det sammensatte endepunkt for alvorlige NPS bivirkninger (AE) af svær grad:

	<b>Ikke-psykiatrisk kohorte N=3984</b>			
	<b>Vareniclin</b>	<b>Bupropion</b>	<b>Nikotinplaster</b>	<b>Placebo</b>
<b>Antal behandlede patienter</b>	990	989	1006	999
<b>Sammensat primært endepunkt for NPS AE n (%)</b>	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
<b>RD (95 % CI) vs placebo</b>	-1,28 (-2,40, -0,15)	-0,08 (-1,37, 1,21)	-0,21 (-1,54,1,12)	
<b>Sammensat endepunkt for NPS AE af svær grad, n (%)</b>	1 (0.1)	4 (0.4)	3 (0.3)	5 (0.5)

AE = bivirkning, NRT = Nikotinplaster (nicotine replacement therapy patch)

Hyppigheden af hændelser i det sammensatte endepunkt var lav for alle behandlingsgrupper og var identiske med eller lavere for hver af de aktive behandlinger sammenlignet med placebo. Brugen af vareniclin, bupropion og nikotinplaster i den ikke-psykiatriske kohorte var ikke forbundet med en øget risiko for NPS bivirkninger i det sammensatte primære endepunkt sammenlignet med placebo (95 % CI var lavere end eller inkluderede nul).

Procentdelen af forsøgspersoner med suicidal tanker og/eller -adfærd baseret på Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) var den samme for vareniclin- og placebo grupperne under behandlingen og under opfølgningen uden behandling som vist i følgende tabel:

	<b>Ikke-psykiatrisk kohorte N=3984</b>			
	<b>Vareniclin N=990 n (%)</b>	<b>Bupropion N=989 n (%)</b>	<b>Nikotinplaster N=1006 n (%)</b>	<b>Placebo N=999 n (%)</b>
<b>Under behandlingen</b>				
Antal vurderet	988	983	996	995
Suicidaladfærd og/eller -tanker	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Suicidaladfærd	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Suicidaltanker	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
<b>Under opfølgning</b>				
Antal vurderet	807	816	800	805
Suicidaladfærd og/eller -tanker	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Suicidaladfærd	0	1 (0,1)	0	0
Suicidaltanker	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

NRT = nikotinplaster (nicotine replacement therapy patch)

Der forekom ét gennemført selvmord under behandlingen af en forsøgsperson, der blev behandlet med placebo i den ikke-psykiatriske kohorte.

Følgende tabel viser hyppigheden af det sammensatte primære endepunkt for NPS bivirkninger ifølge behandlingsgruppe og RD'er (95 % CI) vs placebo i den **psykiatriske kohorte**. Endepunktets individuelle komponenter er også vist.

Derudover viser tabellen det sammensatte endepunkt for NPS AE af svær grad:

	Psykiatrisk kohorte N=4074			
	Vareniclin	Bupropion	Nikotinplaster	Placebo
<b>Antal behandlede patienter</b>	1026	1017	1016	1015
<b>Sammensat primært endepunkt for NPS AE, n (%)</b>	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
<b>RD (95 % CI) vs placebo</b>	1,59 (-0,42, 3,59)	1,78 (-0,24, 3,81)	0,37 (-1,53, 2,26)	
<b>Komponenter i sammensat primært endepunkt for NPS AE, n (%):</b>				
Angst <sup>a</sup>	5 (0,5)	4 (0,4)		
Depression <sup>a</sup>	6 (0,6)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Føler sig unormal <sup>a</sup>	0	1 (0,1)	7 (0,7)	6 (0,6)
Fjendtlighed <sup>a</sup>	0	0	0	0
Agitation <sup>b</sup>	25 (2,4)	29 (2,9)	0	0
Aggression <sup>b</sup>	14 (1,4)	9 (0,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
Vrangforestillinger <sup>b</sup>	1 (0,1)	1 (0,1)	7 (0,7)	8 (0,8)
Hallucinationer <sup>b</sup>	5 (0,5)	4 (0,4)	1 (0,1)	0
Suicidaltanker <sup>b</sup>	0	0	2 (0,2)	2 (0,2)
Mani <sup>b</sup>	7 (0,7)	9 (0,9)	0	0
Panik <sup>b</sup>	7 (0,7)	16 (1,6)	3 (0,3)	6 (0,6)
Paranoia <sup>b</sup>	1 (0,1)	0	13 (1,3)	7 (0,7)
Psykose <sup>b</sup>	4 (0,4)	2 (0,2)	0	2 (0,2)
Suicidal adfærd <sup>b</sup>	1 (0,1)	1 (0,1)	3 (0,3)	1 (0,1)
Suicidaltanker <sup>b</sup>	5 (0,5)	2 (0,2)	0	1 (0,1)
Gennemført selvmord <sup>b</sup>	0	0	3 (0,3)	2 (0,2)
	0		0	0
<b>Sammensat endepunkt for NPS AE af svær grad, n (%)</b>	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

AE = bivirkning, <sup>a</sup>Grad = AE af svær grad, <sup>b</sup>Grad = AE af moderat og svær intensitet, NRT = nikotinplaster (nicotine replacement therapy patch)

Der blev rapporteret flere hændelser for patienter i den psykiatriske kohorte i hver behandlingsgruppe sammenlignet med den ikke-psykiatriske kohorte. Forekomsten af hændelser for det sammensatte endepunkt var højere for hver af de aktive behandlinger sammenlignet med placebo, men brugen af vareniclin, bupropion og nikotinplaster i den psykiatriske kohorte var ikke forbundet med en signifikant øget risiko for NPS bivirkninger i det sammensatte primære endepunkt sammenlignet med placebo (95 % CI inkluderede nul).

I den psykiatriske kohorte var procentdelen af forsøgspersoner med suicidaltanker og/eller -adfærd baseret på Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) den samme for vareniclin- og

placebogrupperne under behandlingen og under opfølgningen uden behandling som vist i følgende tabel:

	<b>Psykiatrisk kohorte</b>			
	<b>N=4074</b>			
	<b>Vareniclin</b>	<b>Bupropion</b>	<b>Nikotinplaster</b>	<b>Placebo</b>
	<b>N=1026</b> <b>n (%)</b>	<b>N=1017</b> <b>n (%)</b>	<b>N=1016</b> <b>n (%)</b>	<b>N=1015</b> <b>n (%)</b>
<b>Under behandlingen</b>				
Antal vurderet	1017	1012	1006	1006
Suicidaladfærd og/eller -tanker	27 ( 2,7)	15 ( 1,5)	20 (2,0)	25 ( 2,5)
Suicidaladfærd	0	1 (0,1)	0	2 (0,2)
Suicidaltanker	27 ( 2,7)	15 ( 1,5)	20 (2,0)	25 ( 2,5)
<b>Under opfølgning</b>				
Antal vurderet	833	836	824	791
Suicidaladfærd og/eller -tanker	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)
Suicidaladfærd	1 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Suicidaltanker	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)

Der blev ikke rapporteret nogen gennemførte selvmord i den psykiatriske kohorte.

De hyppigst rapporterede bivirkninger hos forsøgspersoner behandlet med vareniclin i dette studie svarede til dem, der sås i studier inden markedsføring.

I begge kohorter udviste forsøgspersoner, der blev behandlet med vareniclin, statistisk superioritet ift. CO-bekræftet afholdenhed i løbet af uge 9 til og med 12 og 9 til og med 24 sammenlignet med forsøgspersoner, der blev behandlet med bupropion, nikotinplaster og placebo (se nedenstående tabel).

De vigtigste effektresultater er opsummeret i følgende tabel:

	<b>Ikke-psykiatrisk kohorte</b>	<b>Psykiatrisk kohorte</b>
<b>CA 9-12 n/N (%)</b>		
Vareniclin	382/1005 (38,0 %)	301/1032 (29,2 %)
Bupropion	261/1001 (26,1%)	199/1033 (19,3 %)
Nikotinplaster	267/1013 (26,4%)	209/1025 (20,4 %)
Placebo	138/1009 (13,7 %)	117/1026 (11,4 %)
<b>Sammenligning af behandlinger: Oddsratio (95 % CI), p-værdi</b>		
Vareniclin vs placebo	4,00 (3,20, 5,00), P<0,0001	3,24 (2,56, 4,11), P<0,0001
Bupropion kontra placebo	2,26 (1,80, 2,85), P<0,0001	1,87 (1,46, 2,39), P<0,0001
NRT vs placebo	2,30 (1,83, 2,90), P<0,0001	2,00 (1,56, 2,55), P<0,0001
Vareniclin vs bupropion	1,77 (1,46, 2,14), P<0,0001	1,74 (1,41, 2,14), P<0,0001
Vareniclin vs NRT	1,74 (1,43, 2,10), P<0,0001	1,62 (1,32, 1,99), P<0,0001
<b>CA 9-24 n/N (%)</b>		
Vareniclin	256/1005 (25,5 %)	189/1032 (18,3 %)
Bupropion	188/1001 (18,8 %)	142/1033 (13,7 %)
Nikotinplaster	187/1013 (18,5 %)	133/1025 (13,0 %)
Placebo	106/1009 (10,5 %)	85/1026 (8,3 %)
<b>Sammenligning af behandlinger: Oddsratio (95 % CI), p-værdi</b>		
Vareniclin vs placebo	2,99 (2,33, 3,83), P<0,0001	2,50 (1,90, 3,29), P<0,0001
Bupropion vs placebo	2,00 (1,54, 2,59), P<0,0001	1,77 (1,33, 2,36), P<0,0001
NRT vs placebo	1,96 (1,51, 2,54), P<0,0001	1,5 (1,24, 2,20), P=0,0007
Vareniclin vs bupropion	1,49 (1,20, 1,85), P=0,0003	1,41 (1,11, 1,79), P=0,0047

Vareniclin vs NRT 1,52 (1,23, 1,89), P=0,0001 1,51 (1,19, 1,93), P=0,0008

CA = vedvarende afholdenhedsrate (continuous abstinence rate), CI = konfidensinterval, NRT = nikotinplaster (nicotine replacement therapy patch)

#### Neuropsykiatrisk sikkerhed – metaanalyser og observationsstudier

Analyser af data fra kliniske studier viste ikke evidens for øget risiko for svære neuropsykiatriske hændelser med vareniclin sammenlignet med placebo. Desuden har uafhængige observationsstudier ikke understøttet en øget risiko for svære neuropsykiatriske hændelser hos patienter, der behandles med vareniclin, sammenlignet med patienter, der får ordineret nicotinsubstitution eller bupropion.

#### Seponering

Seponeringsraten på grund af bivirkninger er 11,4% for vareniclin sammenlignet med 9,7% for placebo. I denne gruppe er seponeringsraten for de hyppigste bivirkninger hos patienter, der blev behandlet med vareniclin: kvalme (2,7% versus 0,6% for placebo), hovedpine (0,6% versus 1,0% for placebo), søvnløshed (1,3% versus 1,2% for placebo) og unormale drømme (0,2% versus 0,2% for placebo).

#### Analyser af kliniske studier

En meta-analyse af 5 randomiserede, dobbelt-blinde, placebokontrollerede studier, der omfattede 1.907 patienter (1.130 vareniclin og 777 placebo), blev udført for at vurdere selvmordstanker og -adfærd rapporteret efter Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS). Denne meta-analyse omfattede et studie (n=127) med patienter med skizofreni eller skizoaffektiv lidelse i anamnesen og et andet studie (n=525) med patienter med depression i anamnesen. Resultaterne viste ingen øget forekomst af selvmordstanker og/eller -adfærd hos de patienter, der blev behandlet med vareniclin, sammenlignet med patienter, der fik placebo, som vist i tabellen herunder. Af de 55 patienter, der rapporterede om selvmordstanker eller -adfærd, var 48 (24 vareniclin og 24 placebo) fra de to studier, der inkluderede patienter med skizofreni/skizoaffektiv lidelse eller depression i anamnesen. Kun få patienter rapporterede om disse hændelser i de øvrige tre studier (4 vareniclin og 3 placebo).

#### **Antal patienter og risikoratio for selvmordstanker og/eller -adfærd rapporteret efter C-SSRS fra en meta-analyse af 5 kliniske studier, der sammenlignede vareniclin med placebo:**

	<b>Vareniclin</b> (n=1.130)	<b>Placebo</b> (n=777)
Patienter med selvmordstanker og/eller -adfærd* [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Eksposering i patientår	325	217
Risikoratio <sup>#</sup> (RR; 95% CI)	0,79 (0,46; 1,36)	

\* Af disse rapporterede en patient i hver behandlingsarm om selvmordsadfærd

\*\* Patienter med hændelser op til 30 dage efter behandlingen; % er ikke vægtes for hvert studie

# RR af incidensrater for hver 100 patientår

En meta-analyse af 18 dobbelt-blinde, randomiserede, placebokontrollerede kliniske studier blev udført for at vurdere vareniclins neuropsykiatriske sikkerhed. Disse studier inkluderede de 5 studier, der er beskrevet ovenfor, som brugte C-SSRS-skalaen, og omfattede i alt 8.521 patienter (5.072 vareniclin og 3.449 placebo), hvoraf nogle havde psykiatriske lidelser. Resultaterne viste samme incidens af kombinerede neuropsykiatriske bivirkninger – bortset fra søvnlidelser – hos patienter, der blev behandlet med vareniclin, sammenlignet med de patienter, der fik placebo. Risikoratio (RR) var 1,01 (95% CI: 0,89-1,15). De poolede data fra disse 18 studier viser sammenlignelige incidensrater for de enkelte kategorier af psykiatriske bivirkninger hos de patienter, der blev behandlet med vareniclin, sammenlignet med de patienter, fik placebo. Tabellen nedenunder beskriver de hyppigst (< 1%) rapporterede kategorier af bivirkninger, der vedrører psykiatrisk sikkerhed, med undtagelse af søvnlidelser og søvnforstyrrelser.

**Psykiatriske bivirkninger, der optræder hos  $\geq 1\%$  af patienterne fra poolede data fra 18 kliniske studier:**

	<b>Vareniclin</b> (n=5.072)	<b>Placebo</b> (n=3.449)
Angstlidelser og -symptomer	253 (5,0)	206 (6,0)
Lidelser og forstyrrelser med nedtrykthed	179 (3,5)	108 (3,1)
Affektive lidelser og forstyrrelser IKA*	116 (2,3)	53 (1,5)

\* IKA: ikke klassificeret andetsteds

Antal (procent) svarer til antallet af patienter, der har rapporteret om hændelsen

#### Observationsstudier

Fire observationsstudier, der hver omfattede 10.000 til 30.000 vareniclinbrugere i de justerede analyser, sammenlignede risikoen for alvorlige neuropsykiatriske hændelser, herunder neuropsykiatriske indlæggelser samt dødelig og ikke-dødelig selvskade hos de patienter, der blev behandlet med vareniclin, sammenlignet med de patienter, der fik ordineret nicotinsubstitution eller bupropion. Alle studier var retrospektive kohortestudier og inkluderede patienter med og uden psykiatriske lidelser i anamnesen. Alle studier anvendte statistiske metoder til kontrol af forstyrrende faktorer (*counfounders*), herunder ordinerings baseret på præference for ordination af vareniclin til mere raske patienter, selvom der er en mulighed for, at korrektionen ikke har været helt effektiv (*residual confounding*).

To af studierne fandt ikke nogen forskel i risikoen for neuropsykiatriske indlæggelser hos vareniclinbrugerne sammenlignet med dem, der brugte nikotinplastre (*hazard ratio* [HR] 1,14; 95% konfidensinterval [CI]: 0,56-2,34 i det første studie og 0,76; 95% CI: 0,40-1,46 i det andet studie). Den statistiske mulighed for at finde forskelle i de to studier var begrænset. Det tredje studie viste ingen forskel i risikoen for psykiatriske bivirkninger, diagnosticeret under et besøg på en akutafdeling eller ved indlæggelse, hos vareniclinbrugere sammenlignet med bupropionbrugere (HR 0,85; 95% CI: 0,55-1,30). Baseret på indberetninger efter markedsføringen kan bupropion være forbundet med neuropsykiatriske bivirkninger.

Det fjerde studie viste ingen evidens for højere risiko for dødelig og ikke-dødelig selvskade (HR på 0,88; 95% CI: 0,52-1,49) hos de patienter, der fik ordineret vareniclin, sammenlignet med de patienter, der fik ordineret nicotinsubstitution. Konstateret selvmord var sjældent i løbet af de første tre måneder efter, at patienterne påbegyndte en hvilken som helst lægemiddelbehandling (to tilfælde blandt 31.260 vareniclinbrugere og seks tilfælde blandt 81.545 nicotinsubstitutionsbrugere).

#### Graviditetskohortestudie

Et populationsbaseret kohortestudie sammenlignede spædbørn, som var blevet eksponeret for CHAMPIX *in utero* (N=335), med spædbørn født af mødre som røg under graviditeten (N=78.412), og spædbørn født af mødre som ikke røg (N=806.438). Spædbørn, som var blevet eksponeret for CHAMPIX *in utero*, havde, sammenlignet med spædbørn født af mødre som røg under graviditeten, i dette studie færre medfødte misdannelser (3,6 % vs. 4,3 %), dødfødsel (0,3 % vs. 0,5 %), for tidlig fødsel (7,5 % vs. 7,9 %), lille i forhold til gestationsalder (12,5 % vs. 17,1 %) og præterm primær vandafgang (3,6 % vs. 5,4 %).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

Efter oral administration af vareniclin opnås der typisk maksimal plasmakoncentration efter 3-4 timer. Efter administration af flere orale doser hos frivillige, raske forsøgspersoner blev steady state opnået inden for 4 dage. Absorptionen er stort set total efter oral administration, og den systemiske tilgængelighed er høj. Vareniclins orale biotilgængelighed af vareniclin bliver hverken påvirket af fødeindtag eller tidspunkt for dosering.

## Fordeling

Vareniclin fordeles i vævet, herunder hjernen. Det tilsyneladende fordelingsvolumen er gennemsnitligt 415 liter (%CV=50) ved steady state. Vareniclins plasmaproteinbinding er lav ( $\leq 20\%$ ), og den er uafhængig af både alder og nyrefunktion. Hos gnavere krydser vareniclin placenta og udskilles i modermælken.

## Biotransformation

Vareniclin metaboliseres minimalt og 92% udskilles uomdannet med urinen og mindre end 10% udskilles som metabolitter. Mindre betydningsfulde metabolitter i urinen omfatter vareniclin-N-carbamoylglucuronid og hydroxyvareniclin. I kredsløbet udgør vareniclin 91 % af al lægemiddelrelateret materiale. Mindre betydningsfulde metabolitter i kredsløbet omfatter vareniclin-N-carbamoylglucuronid og N-glucosylvareniclin.

*In vitro*-forsøg viser, at vareniclin ikke hæmmer CYP450-enzymet (IC<sub>50</sub>>6.400 ng/ml). Følgende P450-enzymet er undersøgt for hæmning: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4/5. *In vitro* inducerede vareniclin desuden ikke aktiviteten af CYP450-enzymet 1A2 og 3A4 i humane hepatocytter. Det er derfor usandsynligt, at vareniclin ændrer farmakokinetikken af stoffer, der primært metaboliseres af CYP450-enzymet.

## Elimination

Halveringstiden for vareniclin er cirka 24 timer. Renal elimination af vareniclin sker fortrinsvis ved glomerulær filtration samt ved aktiv tubulær sekretion via organiske kationtransporter, OCT2 (se pkt. 4.5).

## Lineraritet/non-linearitet

Vareniclin udviser lineær kinetik, når det gives som enkeltdoser (0,1 mg til 3 mg) eller som gentagne doser 1 mg til 3 mg per dag.

## Farmakokinetik i særlige patientpopulationer

Der er ingen forskelle af klinisk betydning i vareniclins farmakokinetik med hensyn til alder, race, køn, rygerstatus eller samtidig brug af anden medicin. Dette er vist i specifikke farmakokinetiske forsøg og i farmakokinetiske populationsanalyser.

### *Nedsat leverfunktion*

På grund af fraværet af signifikant hepatisk metabolisme er vareniclins farmakokinetik upåvirket hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

### *Nedsat nyrefunktion*

Vareniclins farmakokinetik er uændret hos patienter med mildt nedsat nyrefunktion (anslået kreatininclearance >50 ml/min og  $\leq 80$  ml/min). Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (anslået kreatininclearance  $\geq 30$  ml/min og  $\leq 50$  ml/min) var vareniclinniveauet øget 1,5 gange sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion (anslået kreatininclearance >80 ml/min). Hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (anslået kreatininclearance <30 ml/min) er vareniclinniveauet øget 2,1 gange. Hos patienter med nyresygdom i sidste stadie blev vareniclin effektivt fjernet ved dialyse (se pkt. 4.2).

### *Ældre*

Vareniclins farmakokinetik hos ældre patienter med normal nyrefunktion (i alderen 65–75 år) svarer til den for yngre voksne patienter (se pkt. 4.2). For ældre patienter med nedsat nyrefunktion se pkt. 4.2.

### *Pædiatrisk population*

Efter enkeltdosis og efter multiple doser til pædiatriske patienter i alderen 12-17 år (begge inklusive) var vareniclin's farmakokinetik stort set dosis-proportional i det undersøgte dosisinterval på 0,5-2 mg dagligt. Det systemiske niveau ved *steady-state* hos unge med legemsvægt >55 kg, vurderet ved  $AUC_{(0-24)}$ , var sammenligneligt med hvad der er set for samme doser hos voksne. Hos unge med legemsvægt  $\leq 55$  kg blev der efter indgift af 0,5 mg 2 gange dagligt set et vareniclin-niveau ved *steady-state*, der gennemsnitligt var højere (ca. 40%) sammenlignet med voksne. Virkning og sikkerhed er ikke vist hos den pædiatriske population og der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering (se pkt. 4.2).

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

De prækliniske data viser ingen særlig fare for mennesker på basis af traditionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, gentagen dosistoksicitet, genotoksicitet og toksicitet i forbindelse med reproduktion. Hos hanrotter, der får vareniclin i 2 år, ses der en dosisrelateret øget incidens af hibernoma (tumor i det brune fedtvæv). Afkom fra rotter, der får vareniclin, mens de er drægtige, udviser nedsat fertilitet og øget ”auditory startle response” (se pkt. 4.6). Disse virkninger ses kun ved niveauer, der overgik maksimal human eksponering og det har derfor kun lille betydning i klinikken. Ikke-kliniske data peger på, at vareniclin har afhængighedsskabende egenskaber, om end i lavere grad end nicotin. I studier med mennesker viste vareniclin et lavt misbrugspotentiale.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpstoffer**

Tabletkerne

0,5 mg og 1 mg tabletter  
Cellulose, mikrokrySTALLINSK  
Calciumhydrogenphosphat, vandfri  
Croscarmelloseatrium  
Silica, kolloid vandfri  
Magnesiumstearat

Filmovertræk

0,5 mg tabletter  
Hypromellose  
Titandioxid (E171)  
Macrogol 400  
Triacetin

1 mg tablet

Hypromellose  
Titandioxid (E171)  
Indigotin I (E132)  
Macrogol 400  
Triacetin

### **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.



### **6.3 Opbevaringstid**

Blister: 3 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

#### Startpakninger:

PCTFE/PVC-bliester med aluminiumsfolie, indeholdende 1 gennemsigtig blister med 11 x 0,5 mg filmovertrukne tabletter og 1 gennemsigtig blister med 14 x 1 mg filmovertrukne tabletter i en sekundær varmeseglet kortpakning.

PCTFE/PVC-bliester med aluminiumsfolie, indeholdende 1 gennemsigtig blister med 11 x 0,5 mg filmovertrukne tabletter og 1 gennemsigtig blister med 14 x 1 mg filmovertrukne tabletter i en karton.

PCTFE/PVC-bliester med aluminiumsfolie, indeholdende 1 gennemsigtig blister med 11 x 0,5 mg og 14 x 1 mg filmovertrukne tabletter og 1 gennemsigtig blister med 28 x 1 mg filmovertrukne tabletter i en sekundær varmeseglet kortpakning.

PVC-bliester med aluminiumsfolie, indeholdende 1 gennemsigtig blister med 11 x 0,5 mg filmovertrukne tabletter og 1 gennemsigtig blister med 14 x 1 mg filmovertrukne tabletter i en sekundær varmeseglet kortpakning.

PVC-bliester med aluminiumsfolie, indeholdende 1 gennemsigtig blister med 11 x 0,5 mg filmovertrukne tabletter og 1 gennemsigtig blister med 14 x 1 mg filmovertrukne tabletter i en karton.

PVC-bliester med aluminiumsfolie, indeholdende 1 gennemsigtig blister med 11 x 0,5 mg og 14 x 1 mg filmovertrukne tabletter og 1 gennemsigtig blister med 28 x 1 mg filmovertrukne tabletter i en sekundær varmeseglet kortpakning.

1 ydre karton indeholdende:

PCTFE/PVC-bliester med aluminiumsfolie, indeholdende 1 gennemsigtig blister med 11 x 0,5 mg og 14 x 1 mg filmovertrukne tabletter og 1 gennemsigtig blister med 28 x 1 mg filmovertrukne tabletter i en sekundær varmeseglet kortpakning og PCTFE/PVC-bliester med aluminiumsfolie i to sekundære varmeseglede kortpakninger indeholdende 56 x 1 mg filmovertrukne tabletter.

1 ydre karton indeholdende:

PVC-bliester med aluminiumsfolie, indeholdende 1 gennemsigtig blister med 11 x 0,5 mg og 14 x 1 mg filmovertrukne tabletter og 1 gennemsigtig blister med 28 x 1 mg filmovertrukne tabletter i en sekundær varmeseglet kortpakning og PVC-bliester med aluminiumsfolie i to sekundære varmeseglede kortpakninger indeholdende 56 x 1 mg filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Særlige forholdsregler for håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgien

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første tilladelse: 26. september 2006  
Dato for seneste fornyelse: 29. juni 2016

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR  
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE  
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN  
TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

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

På lægemidlets trykte indlægseddél skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet er receptpligtigt.

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.
- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Ikke relevant.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

Vedligeholdelsespakning

Varmeforseglet kortpakning, indeholdende enten 2 blisterpakninger hver med 14 x 0,5 mg vareniclin filmovertrukne tabletter eller 2 blisterpakninger hver med 28 x 0,5 mg vareniclin filmovertrukne tabletter – indre og ydre mærkning

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CHAMPIX 0,5 mg  
Filmovertrukne tabletter  
Vareniclin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 0,5 mg vareniclin (som tartrat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Vedligeholdelsespakning indeholdende  
28 filmovertrukne tabletter  
56 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Læs indlægssedlen før brug.  
*Nummereret 1 – 14*  
*Nummereret 1 – 28*  
*sol som symbol*  
*måne som symbol*

Må ikke anvendes, hvis forseglingen er brudt.

Pakningen skal forblive hel.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP:

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

CHAMPIX 0,5 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.



**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

Blisterpakning med 14 x 0,5 mg og 28 x 0,5 mg vareniclin filmovertrukne tabletter, varmemeforseglet kortpakning

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CHAMPIX 0,5 mg  
Vareniclin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG (som firmalogo)

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

Vedligeholdelsespakning

Varmeforseglet kortpakning, indeholdende enten 2 blisterpakninger hver med 14 x 1 mg vareniclin filmovertrukne tabletter eller 2 blisterpakninger hver med 28 x 1 mg vareniclin filmovertrukne tabletter – indre og ydre mærkning

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CHAMPIX 1 mg  
Filmovertrukne tabletter  
Vareniclin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 1 mg vareniclin (som tartrat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Vedligeholdelsespakning indeholdende  
28 filmovertrukne tabletter  
56 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Læs indlægssedlen før brug.  
*Nummereret 1 – 14*  
*Nummereret 1 – 28*  
*sol som symbol*  
*måne som symbol*

Må ikke anvendes, hvis forseglingen er brudt

Pakningen skal forblive hel

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP:

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

CHAMPIX 1 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

Blisterpakning med 14 x 1 mg og 28 x 1 mg vareniclin filmovertrukne tabletter, varmforsøget kortpakning

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CHAMPIX 1 mg  
Vareniclin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG (som firmalogo)

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

Vedligeholdelsespakning

Karton indeholdende 2 blisterkort hver med 14 x 1 mg vareniclin filmovertrukne tabletter eller 4 blisterkort hver med 14 x 1 mg vareniclin filmovertrukne tabletter eller 8 blisterkort hver med 14 x 1 mg vareniclin filmovertrukne tabletter eller 10 blisterkort hver med 14 x 1 mg vareniclin filmovertrukne tabletter

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CHAMPIX 1 mg  
Filmovertrukne tabletter  
Vareniclin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 1 mg vareniclin (som tartrat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDS (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 filmovertrukne tabletter  
56 filmovertrukne tabletter  
112 filmovertrukne tabletter  
140 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Læs indlægssedlen før brug.

Må ikke anvendes, hvis kartonen har været åbnet.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP:

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot:

**14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

CHAMPIX 1 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

Blisterkort med 14 x 1 mg vareniclin filmovertrukne tabletter

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CHAMPIX 1 mg  
Vareniclin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG (som firmalogo)

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. ANDET**

*sol som symbol*  
*måne som symbol*



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

2-ugers startpakning  
Varmeforseglet kortpakning, indeholdende 1 blisterpakning med 11 x 0,5 mg vareniclin filmovertrukne tabletter og 1 blisterpakning med 14 x 1 mg vareniclin filmovertrukne tabletter – indre og ydre mærkning

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CHAMPIX 0,5 mg  
CHAMPIX 1 mg  
Filmovertrukne tabletter  
Vareniclin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 0,5 mg eller 1 mg vareniclin (som tartrat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Startpakning indeholdende  
Filmovertrukne tabletter  
11 x 0,5 mg og 14 x 1 mg

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Læs indlægssedlen før brug.

Start på dag 1  
Den dag De vil stoppe med at ryge, skal sædvanligvis være mellem dag 8 og dag 14.  
Se venligst dosisangivelsen på indlægssedlen, hvis De vil nedsætte rygningen gradvist.

Uge 1  
Uge 2

*Nummereret 1 – 14  
sol som symbol  
måne som symbol*

Må ikke anvendes, hvis forseglingen er brudt.

Pakningen skal forblive hel  
Indeholder ingen tablet

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP:

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

CHAMPIX  
0,5 mg  
1 mg

## **17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

## **18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:

SN:

NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

Blisterpakning med 11 x 0,5 mg vareniclin filmovertrukne tabletter, varmemeforseglet kortpakning

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CHAMPIX 0,5 mg  
Vareniclin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG (som firmalogo)

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. ANDET**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

Blisterpakning med 14 x 1 mg vareniclin filmovertrukne tabletter, varmeksejlet kortpakning

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CHAMPIX 1 mg  
Vareniclin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG (som firmalogo)

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

Startpakning

Karton indeholdende 1 blisterkort med 11 x 0,5 mg vareniclin filmovertrukne tabletter og 1 blisterkort med 14 x 1 mg vareniclin filmovertrukne tabletter

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CHAMPIX 0,5 mg

CHAMPIX 1 mg

Filmovertrukne tabletter

Vareniclin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 0,5 mg eller 1 mg vareniclin (som tartrat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukne tabletter

11 x 0,5 mg og 14 x 1 mg

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.

Læs indlægssedlen før brug.

Må ikke anvendes, hvis forseglingen er brudt.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP:

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

CHAMPIX  
0,5 mg  
1 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

Blisterkort med 11 x 0,5 mg vareniclin filmovertrukne tabletter

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CHAMPIX 0,5 mg  
Vareniclin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG (som firmalogo)

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. ANDET**

*sol som symbol*  
*måne som symbol*



**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER TRIP**

Blisterkort med 14 x 1mg vareniclin filmovertrukne tabletter

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CHAMPIX 1 mg  
Vareniclin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG (som firmalogo)

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. ANDET**

*sol som symbol*  
*måne som symbol*

## **MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

4-ugers startpakning

Varmeforseglet kortpakning, indeholdende 1 blisterpakning med 11 x 0,5 mg and 14 x 1 mg vareniclin filmovertrukne tabletter og 1 blisterpakning med 28 x 1 mg vareniclin filmovertrukne tabletter – indre og ydre mærkning

### **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CHAMPIX 0,5 mg

CHAMPIX 1 mg

Filmovertrukne tabletter

Vareniclin

### **2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 0,5 mg eller 1 mg vareniclin (som tartrat).

### **3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

### **4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

4-ugers startpakning. Indeholder:

11 x 0,5 mg filmovertrukne tabletter

og

42 x 1 mg filmovertrukne tabletter

### **5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.

Læs indlægssedlen før brug.

Start på dag 1

Den dag De vil stoppe med at ryge, skal sædvanligvis være mellem dag 8 og dag 14.

Se venligst dosisangivelsen på indlægssedlen, hvis De vil nedsætte rygningen gradvist.

Uge 1

Uge 2-4

*Nummeret 1 – 28*

*sol som symbol*

*måne som symbol*

Må ikke anvendes, hvis forseglingen er brudt.

Pakningen skal forblive hel.

Indeholder ingen tablet

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP:

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

CHAMPIX  
0,5 mg  
1 mg

## **17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

## **18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

Blisterpakning med 11 x 0,5 mg og 14 x 1 mg vareniclin filmovertrukne tabletter, varmemeforseglet kortpakning

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CHAMPIX 0,5 mg  
CHAMPIX 1 mg  
Vareniclin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG (som firmalogo)

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. ANDET**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

Blisterpakning med 28 x 1 mg vareniclin filmovertrukne tabletter, varmeksejlet kortpakning

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CHAMPIX 1 mg  
Vareniclin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG (som firmalogo)

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

12-ugers startpakning

1 ydre karton indeholdende:

1 varmforsøget kortpakning indeholdende 11 x 0,5 mg og 14 x 1 mg vareniclin filmovertrukne tabletter og 1 blisterpakning med 28 x 1 mg vareniclin filmovertrukne tabletter og 2 varmforsøglede kortpakninger, hver indeholdende 2 blisterpakninger med 28 x 1 mg vareniclin filmovertrukne tabletter – indre og ydre mærkning.

Med blå boks

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CHAMPIX 0,5 mg

CHAMPIX 1 mg

Filmovertrukne tabletter

Vareniclin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 0,5 mg eller 1 mg vareniclin (som tartrat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

12-ugers startpakning. Indeholder:  
11 x 0,5 mg filmovertrukne tabletter  
og  
42 x 1 mg filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.

Læs indlægssedlen før brug.

Start på dag 1

Den dag De vil stoppe med at ryge, skal sædvanligvis være mellem dag 8 og dag 14.

Se venligst dosisangivelsen på indlægssedlen, hvis De vil nedsætte rygningen gradvist.

Må ikke anvendes, hvis forseglingen er brudt.

Pakningen skal forblive hel

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP: MM/ÅÅÅÅ

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

CHAMPIX  
0,5 mg  
1 mg



## **17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

## **18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****KARTON TIL DELPAKNING**

4-ugers startpakning

Varmeforseglet kortpakning indeholdende 1 blisterpakning med 11 x 0,5 mg og 14 x 1 mg vareniclin filmovertrukne tabletter og 1 blisterpakning med 28 x 1 mg vareniclin filmovertrukne tabletter – indre og ydre mærkning.

Uden blå boks

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CHAMPIX 0,5 mg

CHAMPIX 1 mg

Filmovertrukne tabletter

Vareniclin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 0,5 mg eller 1 mg vareniclin (som tartrat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

4-ugers startpakning. Indeholder:

11 x 0,5 mg filmovertrukne tabletter

og

42 x 1 mg filmovertrukne tabletter

Må ikke sælges separat.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.

Læs indlægssedlen før brug.

Start på dag 1

Den dag De vil stoppe med at ryge, skal sædvanligvis være mellem dag 8 og dag 14.

Se venligst dosis-anvisningen på indlægssedlen, hvis De vil nedsætte rygningen gradvist.

Uge 1

Uge 2-4

*Nummereret 1 – 28*

*sol som symbol*

*måne som symbol*

Må ikke anvendes, hvis forseglingen er brudt.

Pakningen skal forblive hel

*Indeholder ingen tablet*

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP: MM/ÅÅÅÅ

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/06/360/025

EU/1/06/360/026

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

CHAMPIX

0,5 mg

1 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Ikke relevant

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

Ikke relevant

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

Blisterpakning med 11 x 0.5 mg og 14 x 1 mg vareniclin filmovertrukne tabletter, varmemeforseglet kortpakning

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CHAMPIX 0,5 mg  
CHAMPIX 1 mg  
Vareniclin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG (som firmalogo)

**3. UDLØBSDATO**

EXP: MM/ÅÅÅÅ

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. ANDET**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

Blisterpakning med 28 x 1 mg vareniclin filmovertrukne tabletter, varmeksejlet kortpakning

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CHAMPIX 1 mg  
Vareniclin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG (som firmalogo)

**3. UDLØBSDATO**

EXP: MM/ÅÅÅÅ

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON TIL DELPAKNING**

Vedligeholdelsespakning

Varmeforseglet kortpakning indeholdende 2 blisterpakninger med 28 x 1 mg vareniclin filmovertrukne tabletter – indre og ydre mærkning

Uden blå boks

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CHAMPIX 1 mg

Filmovertrukne tabletter

Vareniclin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 1 mg vareniclin (som tartrat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Vedligeholdelsespakning indeholdende

56 filmovertrukne tabletter

Må ikke sælges separat.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.

Læs indlægssedlen før brug.

*Nummereret 1 – 14*

*Nummereret 1 – 28*

*sol som symbol*

*måne som symbol*

Må ikke anvendes, hvis forseglingen er brudt

Pakningen skal forblive hel

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP: MM/ÅÅÅÅ

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

CHAMPIX 1 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Ikke relevant

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

Ikke relevant



**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

Blisterpakning med 28 x 1 mg vareniclin filmovertrukne tabletter, varmeksejlet kortpakning

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CHAMPIX 1 mg  
Vareniclin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG (som firmalogo)

**3. UDLØBSDATO**

EXP: MM/ÅÅÅÅ

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

HDPE tabletbholder, indeholdende 56 x 0,5 mg vareniclin filmovertrukne tabletter

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CHAMPIX 0,5 mg  
Filmovertrukne tabletter  
Vareniclin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 0,5 mg vareniclin (som tartrat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

56 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Læs indlægssedlen før brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP:

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/06/360/001

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

CHAMPIX 0,5 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

HDPE tabletbholder, indeholdende 56 x 0,5 mg vareniclin filmovertrukne tabletter

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CHAMPIX 0,5 mg  
Filmovertrukne tabletter  
Vareniclin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 0,5 mg vareniclin (som tartrat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

56 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Læs indlægssedlen før brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP:

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG (som logo for indehaver af markedsføringstilladelse)

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/06/360/001

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Ikke relevant.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

Ikke relevant.

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

HDPE tabletbholder, indeholdende 56 x 1 mg vareniclin filmovertrukne tabletter

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CHAMPIX 1 mg  
Filmovertrukne tabletter  
Vareniclin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 1 mg vareniclin (som tartrat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDS (PAKNINGSSTØRRELSE)**

56 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Læs indlægssedlen før brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP:

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/06/360/002

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

CHAMPIX 1 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

HDPE tabletbekholder, indeholdende 56 x 1 mg vareniclin filmovertrukne tabletter

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CHAMPIX 1 mg  
Filmovertrukne tabletter  
Vareniclin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 1 mg vareniclin (som tartrat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDS (PAKNINGSSTØRRELSE)**

56 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Læs indlægssedlen før brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP:

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF**



**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG (som logo for indehaver af markedsføringstilladelse)

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/06/360/002

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Ikke relevant.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

Ikke relevant.

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

**CHAMPIX 0,5 mg filmovertrukne tabletter**

**CHAMPIX 1 mg filmovertrukne tabletter**

Vareniclin

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere De vil vide.
- Lægen har ordineret CHAMPIX til Dem personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer som De har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage CHAMPIX
3. Sådan skal De tage CHAMPIX
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

CHAMPIX indeholder det aktive stof vareniclin. CHAMPIX er medicin, som bruges til at hjælpe voksne med at holde op med at ryge.

CHAMPIX kan virke dæmpende på Deres trang til at ryge, samtidig med at den lindrer de abstinenssymptomer, der opstår, når De holder op med at ryge.

CHAMPIX kan også nedsætte nydelsen ved cigaretter, hvis De alligevel ryger under behandlingen.

#### 2. Det skal De vide, før De begynder at tage CHAMPIX

##### Tag ikke CHAMPIX:

- hvis De er allergisk over for vareniclin eller et af de øvrige indholdsstoffer i CHAMPIX (angivet i afsnit 6).

##### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før De tager CHAMPIX.

Der er set tilfælde af depression, selvmordstanker, selvmordsadfærd og selvmordsforsøg hos patienter, som tager CHAMPIX. Hvis De tager CHAMPIX og De oplever ophidselse, nedtrykthed eller ændringer i Deres adfærd, som bekymrer Dem eller Deres familie, eller hvis De får selvmordstanker eller selvmordsadfærd, skal De holde op med at tage CHAMPIX og straks kontakte Deres læge for at få vurderet behandlingen.

### *Virksomheder ved rygeophør*

Rygeophør kan føre til ændringer i Deres krop, og det kan ændre virkningen af anden medicin. Disse ændringer kan ske både med og uden behandling med CHAMPIX. Derfor kan det nogen gange være nødvendigt at ændre dosis af anden medicin. Se afsnittet ”Brug af anden medicin sammen med CHAMPIX” nedenfor for detaljer.

Hos nogle personer kan rygeophør, hvad enten det gennemføres med eller uden behandling, være forbundet med en øget risiko for, at man oplever ændringer i adfærd eller tankegang, og at man føler sig deprimeret eller angst og kan være forbundet med forværring af psykiske forstyrrelser. Hvis De tidligere har lidt af en psykisk forstyrrelse, bør De tale med lægen om det.

### *Hjertesymptomer*

Nye tilfælde af eller forværring af eksisterende hjerte-karsygdomme er hovedsagelig set hos patienter, der allerede har hjerte-karsygdomme. Fortæl det til lægen, hvis De oplever ændring i Deres symptomer under behandlingen med CHAMPIX. Ring straks 112, hvis De oplever symptomer på et hjerteanfald eller slagtilfælde.

### *Kramper*

Tal med lægen, før De starter behandlingen med CHAMPIX, hvis De har haft krampeanfald eller har epilepsi. Nogle personer har oplevet krampeanfald, mens de var i behandling med CHAMPIX.

### *Allergiske reaktioner*

De skal stoppe med at tage CHAMPIX og straks kontakte lægen, hvis De får nogle af de disse symptomer: hævelse i ansigtet, læberne, tungen, gummerne, halsen eller kroppen og/eller vejrtrækningsbesvær eller hvæsen. Det kan være tegn på en alvorlig allergisk reaktioner.

### *Hudreaktioner*

Der er set hududslæt (Stevens-Johnsons syndrom og Erythema multiforme), som muligvis kan være livstruende ved brug af CHAMPIX. Hvis De får udslæt eller hvis Deres hud begynder at skalle af eller De får blærer, skal De stoppe med at tage CHAMPIX og straks søge lægehjælp.

## **Børn og unge**

CHAMPIX anbefales ikke til børn eller unge under 18 år, da sikkerhed og virkning endnu ikke er undersøgt i denne aldersgruppe.

## **Brug af anden medicin sammen med CHAMPIX**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis De bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Det kan i nogle tilfælde være nødvendigt at ændre dosis af anden medicin, f.eks. theofyllin (medicin til behandling af vejrtrækningsbesvær), warfarin (blodfortyndende medicin) og insulin (medicin til behandling af sukkersyge), i forbindelse med at holde op med at ryge. Det kan være nødvendigt både med og uden behandling med CHAMPIX. Hvis De er i tvivl så spørg lægen eller apoteket.

Hvis De har alvorlig nyresygdom, skal De undgå at tage cimetidin (medicin mod for meget mavesyre) samtidig med CHAMPIX, da dette kan øge indholdet af CHAMPIX i blodet.

### *Brug af CHAMPIX sammen med anden behandling til rygeophør*

Kontakt lægen eller apoteket inden De begynder at bruge CHAMPIX sammen med anden medicin, som også er beregnet til rygeophør.

## **Brug af CHAMPIX sammen med mad og drikke**

Der er set øget alkoholforgiftende virkninger hos patienter som tager CHAMPIX.

Dog vides det ikke om CHAMPIX rent faktisk øger alkoholforgiftning.

### Graviditet og amning

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge eller apotekspersonalet til råds, før De tager dette lægemiddel.

Det anbefales at undgå brug af CHAMPIX, mens De er gravid. De skal fortælle det til lægen, hvis De planlægger at blive gravid.

Selv om det ikke har været undersøgt, kan CHAMPIX udskilles i mælk. Tal med lægen.

### Trafik- og arbejdssikkerhed

CHAMPIX kan være forbundet med svimmelhed, søvnighed og forbigående bevidsthedstab. De bør derfor ikke køre bil, betjene maskiner eller deltage i andre potentielt farlige aktiviteter, før det er afklaret om, denne medicin påvirker Deres evne til at udføre disse aktiviteter.

## 3. Sådan skal De tage CHAMPIX

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Det er mere sandsynligt, at De kan holde op med at ryge, hvis De er motiveret til at holde op. Deres læge og apotek kan yde rådgivning, støtte og give mere information for at sikre, at Deres forsøg på at holde op med at ryge bliver succesfuldt.

Før De begynder behandlingen med CHAMPIX, skal De sædvanligvis beslutte Dem for en dag i den anden uge af behandlingen (mellem dag 8 og dag 14), hvor De vil holde op med at ryge. Hvis De ikke ønsker eller ikke kan sætte en dato for rygestop inden for de første 2 uger, kan De vælge en dato inden for de første 5 uger af behandlingen. De skal skrive denne dato på pakningen som en påmindelse.

CHAMPIX fås som en hvid tablet (0,5 mg) og en lyseblå tablet (1 mg). De skal starte med at tage den hvide tablet og sædvanligvis derefter tage den lyseblå tablet. Se skemaet nedenfor for de sædvanlige dosis-anvisninger, som De skal følge fra dag 1

Uge 1	Dosis
Dag 1-3	Fra dag 1-3 skal De tage 1 hvid CHAMPIX 0,5 mg filmovertrukken tablet 1 gang dagligt
Dag 4-7	Fra dag 4-7 skal De tage 1 hvid CHAMPIX 0,5 mg filmovertrukken tablet 2 gange dagligt, 1 om morgenen og 1 om aftenen på omtrent samme tidspunkt hver dag

  

Uge 2	Dosis
Dag 8-14	Fra dag 8-14 skal De tage 1 lyseblå CHAMPIX 1 mg filmovertrukken tablet 2 gange dagligt, 1 om morgenen og 1 om aftenen på omtrent samme tidspunkt hver dag

  

Uge 3 – 12	Dosis
Dag 15 – behandlingen er slut	Fra dag 15 og til behandlingen er slut, skal De tage 1 lyseblå CHAMPIX 1 mg filmovertrukken tablet 2 gange dagligt, 1 om morgenen og 1 om aftenen på omtrent samme tidspunkt hver dag

Hvis De er holdt op med at ryge efter 12 ugers behandling, kan Deres læge anbefale yderligere 12 ugers behandling med CHAMPIX 1 mg filmovertrukne tabletter 2 gange dagligt som hjælp til at undgå at begynde at ryge igen.

Hvis De ikke kan eller vil stoppe med at ryge lige på én gang, skal De nedsætte rygningen i løbet af de første 12 ugers behandling og stoppe helt ved afslutningen af denne behandlingsperiode. Derefter skal De fortsætte med at tage CHAMPIX 1 mg filmovertrukne tabletter 2 gange dagligt i yderligere 12 uger til i alt 24 ugers behandling.

Hvis De oplever bivirkninger, som er for generende, kan Deres læge nedsætte Deres dosis midlertidigt eller permanent til 0,5 mg 2 gange dagligt.

Hvis De har problemer med nyrene, skal De tale med Deres læge, inden De tager CHAMPIX. De har måske brug for en lavere dosis.

CHAMPIX er beregnet til at tage gennem munden.  
CHAMPIX-tabletter bør sluges hele med vand og kan tages både med og uden mad.

### **Hvis De har taget for mange CHAMPIX tabletter**

Hvis De ved et uheld har taget mere CHAMPIX, end Deres læge har ordineret, skal De omgående kontakte lægen eller den nærmeste skadestue. De bør tage medicinpakningen med.

### **Hvis De har glemt at tage CHAMPIX**

De må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for en glemt tablet. Det er vigtigt, at De tager CHAMPIX regelmæssigt på samme tidspunkt hver dag. Hvis De glemmer at tage en dosis, bør De tage den straks, De kommer i tanke om det, medmindre der kun er 3-4 timer til at næste dosis skal tages.

### **Hvis De holder op med at tage CHAMPIX**

Kliniske forsøg har vist, at det vil forøge Deres chancer for at holde op med at ryge, hvis alle doser tages på de fastsatte tidspunkter og i den periode, som bliver foreslået. Med mindre Deres læge giver besked om, at De skal afbryde behandlingen, er det derfor vigtigt, at De bliver ved med at tage CHAMPIX efter de instruktioner, som er beskrevet i tabellen ovenfor.

Risikoen for at begynde at ryge igen umiddelbart efter endt rygestop-behandling er høj. De kan opleve midlertidig irritabilitet, rygetrang, depression og/eller søvnforstyrrelse, når De holder op med at tage CHAMPIX. Lægen kan derfor gradvist trække behandling ned hen mod slutningen af behandlingen.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Rygeophør kan give forskellige symptomer, hvad enten det gennemføres med eller uden behandling. Symptomerne omfatter humørændringer (De kan føle Dem nedtrykt, irritabel, frustreret eller ængstelig), søvnighed, koncentrationsbesvær, nedsat hjerterytme og øget appetit eller vægtøgning.

Alvorlige bivirkninger med hyppighederne ikke almindelige eller sjældne hos personer, der har forsøgt at holde op med at ryge ved at tage CHAMPIX: kramper, slagtilfælde, hjerteanfald, selvmordstanker, tab af realitetssans og ude af stand til at tænke og vurdere klart (psykose), ændret tankegang og adfærd (f.eks. aggressiv og unormal adfærd). Der er også set tilfælde af alvorlige hudreaktioner, herunder erythema multiforme (en type udslæt) og Stevens-Johnsons syndrom (en alvorlig lidelse, der viser sig ved blæredannelse på huden omkring munden og øjnene eller kønsorganerne) og alvorlige overfølsomhedsreaktioner, herunder angioødem (hævelser i ansigt, mund eller hals).

- Meget almindelige, forekommer hos flere end 1 ud af 10 personer
  - Betændelse i næse og hals, unormale drømme, søvnbesvær, hovedpine
  - Kvalme
  
- Almindelige forekommer hos op til 1 ud af 10 personer
  - Betændelse i brystkassen, betændelse i bihuler
  - Vægtstigning, manglende appetit, øget appetit
  - Søvnighed, svimmelhed, ændret smagssans
  - Stakåndethed, hoste
  - Halsbrand, opkastning, forstoppelse, diarré, oppustethed, mavesmerter, tandpine, dårlig fordøjelse, luft i maven, tør mund
  - Udslæt, kløe
  - Ledsmerter, muskelsmerter, rygmerter
  - Smerter i brystmusklerne, udmattethed
  
- Ikke almindelige forekommer hos op til 1 ud af 100 personer
  - Svampeinfektion, virusinfektion
  - Panikanfald, vanskelighed ved at tænke, rastløshed, humørsvingninger, depression, angst, hallucinationer, ændringer i seksuel aktivitet
  - Krampeanfald, rysten, træthedsfølelse, nedsat følesans
  - Konjunktivitis, øjensmerter
  - Ringen for ørene (tinnitus)
  - Brystsmerter, hurtige hjerteslag, hurtig puls, hjertebanken
  - Forhøjet blodtryk, hedesvingninger
  - Betændelse i næse, bihuler eller hals, tilstoppet næse, hals eller bryst, hæshed, høfeber, irriteret hals, tilstoppede bihuler, hoste forårsaget af øget slimdannelse i næsen, løbenæse
  - Rødt blod i afføringen, maveirritation, ændrede afføringsvaner, bøvsen, mundsår, smerter i gummerne
  - Hudrødmen, bumser, øget svedtendens, nattesved
  - Muskelspænder, smerter i brystkassen
  - Unormal, hyppig vandladning, natlig vandladning
  - Kraftigere menstruation
  - Ubefindelighed i brystet, influenzalignende symptomer, feber, svaghedsfølelse eller følelse af ubefindelighed
  - Højt blodsukker
  - Hjerteanfald
  - Selvmordstanker
  - Ændret tankegang og adfærd (f.eks. aggressiv og unormal adfærd).
  
- Sjældne forekommer hos op til 1 ud af 1.000 personer
  - Ekstrem tørst
  - Følelse af ubefindelighed eller føle sig syg, langsom tankegang
  - Slagtilfælde
  - Forøget muskelspænding, talebesvær, koordinationsbesvær, nedsat smagssans, ændret søvnmønster
  - Synsforstyrrelser, misfarvning i øjenæblet, forstørrede pupiller, lysfølsomhed, nærsynethed, øjne der løber i vand
  - Uregelmæssige hjerteslag eller forstyrrelser i hjerterytmen
  - Smerter i halsen, snorken
  - Blodig opkastning, unormal afføring, belægninger på tungen
  - Stivhed i leddene, smerter i ribbenene

- Sukker i urinen, øget urinmængde og hyppig vandladning
- Udflåd fra vagina, ændringer i seksuel formåen
- Kuldefølelse, cyster
- Diabetes
- Søvnøgænger
- Tab af realitetssans og ude af stand til at tænke klart og vurdere klart (psykose)
- Unormal opførsel
- Alvorlige hudreaktioner, herunder erythema multifforme (en type udslæt) og Stevens-Johnsons syndrom (en alvorlig lidelse, der viser sig ved blæredannelse på huden omkring munden og øjnene eller kønsorganerne)
- Alvorlige overfølsomhedsreaktioner, herunder angioødem (hævelser i ansigt, mund eller hals).
- 
- Ikke kendt
  - o Forbigående bevidsthedstab

### Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Blister: Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

HDPE tabletkholder: De kan opbevare CHAMPIX ved stuetemperatur.

Spørg på apoteket, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### CHAMPIX indeholder:

- Aktivt stof vareniclin.  
Hver 0,5 mg filmoverttrukken tablett indeholder 0,5 mg vareniclin (som tartrat).  
Hver 1 mg filmoverttrukken tablett indeholder 1 mg vareniclin (som tartrat).
- Øvrige indholdsstoffer:

Tabletter – CHAMPIX 0,5 mg og 1 mg filmoverttrukne tabletter
--

Cellulose, mikrokrySTALLinsk Calciumhydrogenphosphat, vandfri Croscarmellosenatrium Silica, kolloid vandfri Magnesiumstearat
--



Filmovertræk – CHAMPIX 0,5 mg filmovertrukne tabletter
Hypromellose Titandioxid (E171) Macrogol 400 Triacetin

Filmovertræk – CHAMPIX 1 mg filmovertrukne tabletter
Hypromellose Titandioxid (E171) Macrogol 400 Indigotin I (E132) Triacetin

### Udseende og pakningsstørrelser

- CHAMPIX 0,5 mg filmovertrukne tabletter er hvide, filmovertrukne, kapselformede tabletter, mærket ”Pfizer” på den ene side og ”CHX 0.5” på den anden.
- CHAMPIX 1 mg filmovertrukne tabletter er lyseblå, filmovertrukne, kapselformede tabletter, mærket ”Pfizer” på den ene side og ”CHX 1.0” på den anden.

CHAMPIX findes i følgende pakningsstørrelser:

- En startpakning, der indeholder 2 blisterkort, 1 gennemsigtig blisterkort med 11 x CHAMPIX 0,5 mg filmovertrukne tabletter og 1 gennemsigtigt blisterkort med 14 x CHAMPIX 1 mg filmovertrukne tabletter i en kortpakning.
- En startpakning, der indeholder 2 blisterkort; 1 gennemsigtig blisterkort med 11 x CHAMPIX 0,5 mg og 14 x 1 mg filmovertrukne tabletter og 1 gennemsigtigt blisterkort med 28 x CHAMPIX 1 mg filmovertrukne tabletter i en kortpakning.
- En startpakning i en ydre carton, der indeholder 1 pakke med 1 gennemsigtig blisterkort med 11 x CHAMPIX 0,5 mg og 14 x 1 mg filmovertrukne tabletter og 1 gennemsigtigt blisterkort med 28 x CHAMPIX 1 mg filmovertrukne tabletter i en kortpakning og 2 pakker, der hver indeholder 2 gennemsigtige blisterkort med 28 x CHAMPIX 1 mg filmovertrukne tabletter i en kortpakning .
- En vedligeholdelsespakning, der indeholder 2 gennemsigtige blisterkort hver med 14 x 1 mg filmovertrukne tabletter i en kortpakning.
- En vedligeholdelsespakning, der indeholder 2 gennemsigtige blisterkort hver med 28 x 1 mg filmovertrukne tabletter i en kortpakning.
- En vedligeholdelsespakning, der indeholder 2 gennemsigtige blisterkort hver med 14 x 0,5 mg filmovertrukne tabletter i en kortpakning.
- En vedligeholdelsespakning, der indeholder 2 gennemsigtige blisterkort hver med 28 x 0,5 mg filmovertrukne tabletter i en kortpakning.
- En startpakning, der indeholder 2 blisterkort; 1 gennemsigtigt blisterkort med 11 x CHAMPIX 0,5 mg filmovertrukne tabletter og 1 gennemsigtigt blisterkort med 14 x CHAMPIX 1 mg filmovertrukne tabletter i en karton.
- En vedligeholdelsespakning, der indeholder 2 gennemsigtige blisterkort hver med 14 x 1 mg filmovertrukne tabletter i en karton.

- En vedligeholdelsespakning, der indeholder 4 gennemsigtige blisterkort hver med 14 x 1 mg filmovertrukne tabletter i en karton.
- En vedligeholdelsespakning, der indeholder 8 gennemsigtige blisterkort hver med 14 x 1 mg filmovertrukne tabletter i en karton.
- En vedligeholdelsespakning, der indeholder 10 gennemsigtige blisterkort hver med 14 x 1 mg filmovertrukne tabletter i en karton.
- En forseglet hvid plastikbeholder, der indeholder 56 x 1 mg filmovertrukne tabletter. Beholderen er forsynet med børnesikret skruelåg i en karton.
- En forseglet hvid plastikbeholder, der indeholder 56 x 0,5 mg filmovertrukne tabletter. Beholderen er forsynet med børnesikret skruelåg i en karton.

Alle pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

#### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgien

#### **Fremstiller**

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

Eller

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

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### **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

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: + 30 210 6785800

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

**Latvija**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Pfizer Norge AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: + 421-2-3355 5500

**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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret <{måned ÅÅÅÅ}>.**

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.