

**ANNES I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

CHAMPIX 0.5 mg pilloli miksijin b'rita

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 0.5 mg ta' varenicline (b'hala tartrat).

Ghal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita ta' 4 mm x 8 mm

Pilloli bojod bikonvessi forma ta' kapsula bi "Pfizer" imnaqqax fuq naħa u "CHX 0.5" fuq in-naħa l-oħra.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

CHAMPIX huwa indikat għat-twaqqif tat-tipjip f'persuni adulti.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

#### Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hi 1 mg varenicline darbtejn kuljum wara ġimgħa titrazzjoni kif ġej:

Jum 1 - 3:	0.5 mg darba kuljum
Jum 4 - 7:	0.5 mg darbtejn kuljum
Jum 8 - Tmiem tal-kura:	1 mg darbtejn kuljum

Il-pazjent għandu jiffissa data meta għandu jieqaf mit-tipjip. Id-doži ta' CHAMPIX normalment għandhom jinbdeu minn ġimgħa jew tnejn qabel din id-data (ara sezzjoni 5.1). Il-pazjenti għandhom jiġu kkurati b'CHAMPIX għal 12-il ġimgħa.

Fil-każ tal-pazjenti li jkun qatgħu b'suċċess it-tipjip fit-tmiem tat-12 -il ġimgħa, jista' jiġi kkunsidrat kors addizzjonali ta' 12-il ġimgħa kura b'CHAMPIX b'doża ta' 1 mg darbtejn kuljum għall-manteniment tal-astinenza (ara sezzjoni 5.1).

Approvċ gradwali għall-waqfien mit-tipjip b'CHAMPIX għandu jiġi kkunsidrat għal pazjenti li mhumiex kapaċi jew ma jkunux iridu jieqfu f'daqqa. Il-pazjenti għandhom inaqqsu t-tipjip matul l-ewwel 12-il ġimgħa ta' kura u jieqfu sat-tmiem ta' dak il-perijodu ta' kura. Il-pazjenti għandhom imbagħad ikomplu jiehdu CHAMPIX għal 12-il ġimgħa oħra għal total ta' 24 ġimgħa ta' kura (ara sezzjoni 5.1).

Pazjenti li jkun motivati biex jieqfu jpejpu u li ma rnexxielhomx jieqfu jpejpu matul terapija b'CHAMPIX fil-passat, jew li rkadew wara l-kura, jistgħu jibbenefikaw minn tentattiv iehor li jaqtgħu s-sigaretti b'CHAMPIX (ara sezzjoni 5.1).

Pazjenti li ma jistgħux jittolleraw reazzjonijiet avversi ta' CHAMPIX jista' jkollhom id-doża mnaqqa b'mod temporanju jew permanenti għal 0.5 mg darbtejn kuljum.

Fit-terapija għal waqfien mit-tipjip, ir-riskju ta' rikaduta għat-tipjip huwa għoli fil-perijodu immedjatament wara t-tmiem tal-kura. Fil-każ ta' pazjenti b'riskju għoli ta' rikaduta, jista' jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża (ara sezzjoni 4.4).

#### *Pazjenti anzjani*

Mhux mehtieg aġġustament fid-doża għal pazjenti anzjani (ara sezzjoni 5.2). Billi l-pazjenti anzjani huma aktar probabbli li jkollhom funzjoni tal-kliewi mnaqqsa, min jordna l-medicina għandu jikkunsidra l-istat tal-kliewi ta' pazjent anzjan.

#### **Indeboliment tal-kliewi**

M'hemmx bżonn aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħafif (clearance stmata tal-kreatinina > 50 ml/min u ≤80 ml/min) għal moderat (clearance stmata tal-kreatinina ≥30 ml/min u ≤50 ml/min).

Għall-pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi li jesperjenzaw reazzjonijiet avversi li ma jkunux tollerabbli, id-doża tista' titnaqqas għal 1 mg darba kuljum.

Għall-pazjenti b'indeboliment akut tal-kliewi (clearance stmata tal-kreatinina < 30 ml/min), id-doża rakkomandata ta' CHAMPIX hi 1 mg darba kuljum. Id-doża għandha tibda b'0.5 mg darba kuljum għall-ewwel 3 ijiem u mbagħad tiżdied għal 1 mg darba kuljum. Fuq il-bażi ta' esperjenza klinika insuffiċjenti b'CHAMPIX f'pazjenti b'mard tal-kliewi ta' l-aħħar stadju, mhix rakkomandata kura f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti (ara sezzjoni 5.2).

#### *Indeboliment tal-fwied*

Mhux mehtieg aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

#### *Użu fit-tfal*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' CHAMPIX fit-tfal jew l-adoloxxenti ta' taħt it-18-il sena ma ġewx determinati s'issa. Dejta disponibbli hi deskritta fis-sezzjoni 5.2 imma l-ebda rakkomandazzjoni fuq il-pożoloġija ma tista' tingħata.

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

CHAMPIX huwa għal użu orali u l-pilloli għandhom jinbelgħu shaħ bl-ilma. CHAMPIX jista' jittiehed ma' l-ikel jew waħdu.

### **4.3 Kontra-indikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

#### Effett tal-waqfien mit-tipjip

Il-bidliet fiżjoloġiċi li jirriżultaw minn waqfien mit-tipjip, bi jew mingħajr kura b'CHAMPIX, jistgħu jibdlu l-farmakokinetiċi jew il-farmakodinamiċi ta' xi prodotti mediċinali, li għalihom jista' jkun mehtieg aġġustament fid-doża (eżempji jinkludu t-theophylline, il-warfarin u l-insulina). Billi t-tipjip jinduci CYP1A2, waqfien mit-tipjip jista' jirriżulta f'żieda fil-livelli tas-sottostrati ta' CYP1A2 fil-plasma.

## Sintomi newropsikjatriċi

Bdil fl-imġiba jew hsieb, psikosi, bdil fil-burdati, attitudni aggressiva, dipressjoni, ideat u atteġġjamenti ta' suwiċidju u attentati ta' suwiċidju, ġew irrappurtati f'pazjenti li jkunu qed jippruvaw jieqfu jpejpu b'CHAMPIX waqt sorveljanza tal-prodott wara t-tqeghid fis-suq.

Studju kbir li fih il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, attiv u kkontrollat mill-plaċebo twettaq sabiex iqabbel ir-riskju ta' avvenimenti newropsikjatriċi serji f'pazjenti li għandhom u li m'għandhomx storja ta' disturbi psikjatriċi kkurati għal twaqqif mit-tipjip b'varenicline, bupropion, garez ta' terapija ta' sostituzzjoni tan-nikotina (NRT, nicotine replacement therapy) (NRT) jew plaċebo. Il-punt tat-tmjem tas-sigurtà primarja kien kompost ta' avvenimenti newropsikjatriċi avversi li ġew irrappurtati fl-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq.

L-użu ta' varenicline f'pazjenti bi jew mingħajr storja ta' disturbi psikjatriċi ma kienx assoċjat ma' riskju miżjud ta' avvenimenti avversi newropsikjatriċi serji fil-punt tat-tmjem primarju kompost meta mqabbel mal-plaċebo (Ara sezzjoni 5.1 **Tagħrif farmakodinamiku** – *Studju f'Individwi bi jew mingħajr Storja ta' Disturbi Psikjatriċi*).

Burdati dipressivi, li rarament jinkludu ideat ta' suwiċidju u attentati ta' suwiċidju, jistgħu jkunu sintomu ta' twaqqif tan-nikotina.

L-ispeċjalisti kliniċi għandhom ikunu konxji li jista' jkun hemm sintomi newropsikjatriċi serji f'pazjenti li jkunu qed jippruvaw jieqfu jpejpu bil-kura jew mingħajrha. Jekk isehħu sintomi newropsikjatriċi serji waqt kura b'varenicline, il-pazjenti għandhom iwaqqfu varenicline minnufih u għandhom jikkuntattjaw lil professjonista tal-kura tas-saħħa għal evalwazzjoni mill-ġdid tal-kura.

## Storja ta' disturbi psikjatriċi

Il-waqfien mit-tipjip, bi jew mingħajr il-farmakoterapija ġie assoċjat mal-aggravament ta' mard psikjatriku preżenti (eż. depressjoni)

Studji dwar il-waqfien mit-tipjip b'CHAMPIX ipprovdew dejta f'pazjenti bi storja ta' disturbi psikjatriċi (ara sezzjoni 5.1).

Fi prova klinika tal-waqfien mit-tipjip, avvenimenti avversi newropsikjatriċi kienu rrapportati b'mod aktar frekwenti f'pazjenti bi storja ta' disturbi psikjatriċi meta mqabbla ma' dawk mingħajr storja ta' disturbi psikjatriċi, irrappurtament mill-kura (ara sezzjoni 5.1).

Għandha tingħata attenzjoni lill-pazjenti bi storja ta' mard psikjatriku fil-passat. Dawn il-pazjenti għandhom jiġu avżati bix-xieraq.

## Aċċessjonijiet

Fi provi kliniċi u fl-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq f'pazjenti ttrattati b'CHAMPIX, kien hemm rapporti ta' aċċessjonijiet f'pazjenti li kellhom jew qatt ma kellhom aċċessjonijiet qabel. CHAMPIX għandu jintuża bil-galbu f'pazjenti li kellhom aċċessjonijiet qabel jew kundizzjonijiet oħra li potenzjalment jistgħu jżidu ċ-ċans ta' aċċessjonijiet.

## Twaqqif tal-kura

Fit-tmjem tal-kura, it-twaqqif ta' CHAMPIX ġie assoċjat ma' żieda fl-irritabilità, xenqa ta' tipjip, depressjoni, u/jew nuqqas ta' rqaq f'sa 3% tal-pazjenti. Min jordna l-medicina għandu jinforma lill-pazjent f'dak ir-rigward u jiddiskuti jew jikkunsidra l-htieġa li titnaqqas id-doża.

## Episodji kardjovaskulari

Il-pazjenti li qed jieħdu CHAMPIX għandhom ikunu avżati biex jinfurmaw lit-tabib tagħhom jekk ikollhom sintomi kardjovaskulari godda jew sintomi kardjovaskulari li marru għall-aġġar. Il-pazjenti għandhom iffittxu għajna medika immedjament jekk ikollhom sinjali jew sintomi ta' infart mijokardijaku jew puplesija (ara sezzjoni 5.1).

## Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva

Kien hemm rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq dwar reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva, li jinkludu angjoedema f'pazjenti ttrattati b'varenicline. Sinjali kliniċi nkludew nefha fil-wiċċ, haq (Isien, xofftejn u ħniek), għonq (grizmejn u laringi) u l-idejn u s-saqajn. Rari kien hemm rapporti ta' angjoedema b'riskju ta' fatalità li kellha bżonn attenzjoni medika urġenti minhabba li kien hemm diffikulta' serja fis-sistema respiratorja. Pazjenti li jesperjenzaw dawn is-sintomi għandhom iwaqqfu t-trattament b'varenicline u jikkuntattjaw professjonijsta tas-saħħa immedjament.

## Reazzjonijiet tal-ġilda

Kien hemm ukoll rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' reazzjonijiet rari imma severi tal-ġilda, li jinkludu sindromu Stevens-Johnson Syndrome u Erythema Multiforme f'pazjenti li wżaw varenicline. Minhabba li dawn ir-reazzjonijiet tal-ġilda huma ta' riskju għas-saħħa, pazjenti għandhom iwaqqfu t-trattament ma l-ewwel sinjal ta' raxx fil-ġilda jew reazzjoni oħra fil-ġilda, u jikkuntattjaw professjonista tas-saħħa immedjament.

## **4.5 Prodotti mediċinali oħra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarijiet oħra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott**

Fuq il-bażi tal-karatteristiċi ta' varenicline u l-esperjenza klinika sa issa, CHAMPIX m'għandux interazzjonijiet kliniċi importanti ma' mediċini oħra. Mhux rakkomandat aġġustament fid-doża ta' CHAMPIX jew tal-prodotti mediċinali mogħtija miegħu elenkati hawn taħt.

Studji *in vitro* jindikaw li varenicline mhux probabbli li jibdel il-farmakokinetiċi ta' komposti li jiġu metabolizzati primarjament minn enzimi taċ-ċitokromu P450.

Barra minn hekk, billi l-metabolizmu ta' varenicline jirrappreżenta anqas minn 10% tal-clearance tiegħu, sustanzi attivi magħrufa li jaffettwaw is-sistema taċ-ċitokromu P450 mhumiex probabbli li jbiddu l-farmakokinetiċi ta' varenicline (ara sezzjoni 5.2) u għalhekk m'għandux ikun meħtieġ aġġustament fid-doża ta' CHAMPIX.

Studji *in vitro* juru li varenicline ma jinibixx il-proteini tat-trasport renali uman f'konċentrazzjonijiet terapewtiċi. Għalhekk, sustanzi attivi li jiġu eliminati permezz ta' sekrezzjoni renali (p.e. metformin - ara taħt) mhumiex probabbli li jiġu affettwati b'varenicline.

## Metformin

Varenicline ma affettwax il-farmakokinetiċi ta' metformin. Metformin ma kellux effett fuq il-farmakokinetiċi ta' varenicline.

## Cimetidine

L-amministrazzjoni ta' cimetidine ma' varenicline żiedet l-espożizzjoni sistemika ta' varenicline b'20% minhabba tnaqqis fil-clearance renali ta' varenicline. Mhux rakkomandat aġġustament fid-doża bbażat fuq l-amministrazzjoni konkomitanti ta' cimetidine f'pazjenti b'funzjoni tal-kliwi normali jew f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi ħafif għal moderat. F'pazjenti b'indeboliment akut tal-kliwi, l-użu f'daqqa ta' cimetidine u varenicline għandu jiġi evitat.

## Digoxin

Varenicline ma bidilx il-farmakokinetiċi fissi ta' digoxin.

## Warfarin

Varenicline ma bidilx il-farmakokinetiċi ta' warfarin. Varenicline ma affettwax il-ħin li jieħu d-demmi biex jagħqad (INR). Il-waqfien mit-tipjip innifsu jista' jwassal għal bidliet fil-farmakokinetiċi ta' warfarin (ara sezzjoni 4.4).

## Alkohol

Hemm tagħrif kliniku limitat dwar kwalunkwe interazzjoni potenzjali bejn l-alkoħol u varenicline. Kien hemm rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' żieda fl-effetti intossikanti tal-alkoħol f'pazjenti kkurati b'varenicline. Relazzjoni kawżali bejn dawn l-avvenimenti u l-użu ta' varenicline ma gietx stabbilita.

## Użu ma' terapiji oħra għal waqfien mit-tipjip

### *Bupropion*

Varenicline ma biddilx il-farmakokinetiċi fissi ta' bupropion.

### *Terapija ta' sostituzzjoni tan-nikotina (NRT)*

Meta varenicline u NRT transdermalni ngħataw flimkien lil persuni li jpejpu għal tnax-il gurnata, kien hemm tnaqqis statistiku sinifikanti fil-pressjoni sistolika medja tad-demmi (medja 2.6 mmHg) imkejla fl-aħħar jum ta' l-istudju. F'dan l-istudju, l-inċidenza tad-dardir, uġiġħ ta' ras, rimettar, sturdament, dispepsja, u għeja kienet akbar għall-kombinazzjoni milli għan-NRT waħedha.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' CHAMPIX ma' terapiji oħra għal waqfien mit-tipjip ma għewx studjati.

## **4.6 Fertilità, tqala u treddiġħ**

### Tqala

Ammont moderat ta' dejta dwar l-użu waqt it-tqala juri li m'hemm l-ebda effett ta' formazzjoni difettuża jew effetti tossiċi fil-fetu/tarbija tat-twelid wara l-użu ta' varenicline (ara sezzjoni 5.1).

Studji f'annimali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Bħala prekawzjoni hu preferribbli li ma jintuzax varenicline waqt it-tqala (ara sezzjoni 5.1).

### Treddiġħ

Mhux magħruf jekk varenicline jitneħħiex fil-ħalib uman. L-istudji fuq l-annimali jissuggerixxu li varenicline jitneħħa fil-ħalib uman. Deċiżjoni dwar jekk it-treddiġħ jissoktax/jitwaqqaf jew jekk it-terapija b'CHAMPIX tissoktax/titwaqqaf għandha tittiehed billi jiġi kkunsidrat il-benefiċċju tat-treddiġħ għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija b'CHAMPIX għall-mara.

### Fertilità

M'hemm l-ebda tagħrif kliniku dwar l-effetti ta' varenicline fuq il-fertilità.

Tagħrif mhux kliniku, bbażat fuq studji standard tal-fertilità ta' grieden maskili u femminili, ma wera l-ebda periklu għall-bnedmin (ara sezzjoni 5.3).

#### 4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

CHAMPIX jista' jkollu effett zghir jew moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem il-magni.

CHAMPIX jista' jikkawza sturdament, nghas u telfien temporanju mis-sensi, u ghalhekk jista' jaffettwa l-hila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti huma moghtija parir biex ma jsuqux, ma jhaddmux makkinarju kumpless u ma jinvolvux ruhhom f'attivitajiet ohrajn li jistghu jkunu perikolużi sakemm ikun maghruf jekk dan il-prodott mediċinali jaffettwax il-hila taghhom biex iwettqu dawn l-attivitajiet.

#### 4.8 Effetti mhux mixtieqa

##### Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Il-waqfien mit-tipjip bi jew minghajr kura huwa assoċjat ma' diversi sintomi. Pereżempju, burdata disforika jew depressa; nuqqas ta' rqad, irritabilita', frustrazzjoni jew rabja; ansjeta'; diffikulta' biex tikkonċentra; irrekwitezza; ritmu tal-qalb imnaqqas; zieda fl-aptit jew zieda fil-piż gew irrapportati f'pazjenti li ppruvaw jaqtgħu t-tipjip. Ma sar l-ebda tentattiv fit-tfassil jew fl-analiżi ta' l-istudji b'CHAMPIX biex issir distinzjoni bejn reazzjonijiet avversi marbuta mal-kura bil-mediċina taht studju jew dawk possibbilment assoċjati mat-twaqqif tan-nikotina. Ir-reazzjonijiet avversi tal-mediċina huma bbazati fuq evalwazzjoni tad-dejta minn studji ta' fazi 2-3 ta' qabel it-tqeghid fis-suq u aġġornati skont id-dejta miġbura minn 18-il studju ta' qabel u ta' wara t-tqeghid fis-suq ikkontrollati bi placebo, inklużi madwar 5,000 pazjent ikkurati b'varenicline.

Fil-pazjenti kkurati bid-doza rakkomandata ta' 1mg darbtejn kuljum wara perijodu ta' titrazzjoni inizjali, l-episodju avvers li gie rrapportat l-aktar kien id-dardir (28.6%). Fil-maġġoranza tal-kazijiet id-dardir sehh kmieni fil-perijodu ta' kura, kien ta' severita' hafifa ghal moderata u rari wassal ghal twaqqif tal-kura.

##### Sommarju ttabulat tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi kollha fit-tabella ta' hawn taht, li sehheh b'incidenza akbar mill-placebo huma elenkati bis-sistema tal-klassifika ta' l-organi u l-frekwenza (komuni hafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ) u rari ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma pprezentati skont kemm huma serji. L-effetti li huma l-aktar serji huma mnizzlin l-ewwel, segwiti minn dawk inqas serji.

<b>Sistema tal-Klassifika ta' l-Organi</b>	<b>Reazzjonijiet Avversi ghall-Mediċina</b>
<b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b>	
Komuni hafna	Rinofaringite
Komuni	Bronkite, sinozite
Mhux komuni	Infezzjoni fungali, infezzjoni virali
<b>Disturbi fid-demem u fis-sistema limfatika</b>	
Rari	Tnaqqis fl-ghadd tal-plejlits
<b>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</b>	
Komuni	Zieda fil-piż, zieda fl-aptit, nuqqas t'aptit
Mhux komuni	Iperglicemija
Rari	Dijabete mellitus, polydipsia
<b>Disturbi psikjatriċi</b>	
Komuni hafna	Holm mhux normali, nuqqas ta' rqad
Mhux komuni	Ideat ta' suwicidju, aggressjoni, reazzjoni ta' paniku, hsieb mhux normali, irrekwitezza, tibdil fil-burdata, dipressjoni*, ansjeta'*, allucinazzjonijiet*, zieda fil-libido, tnaqqis fil-libido
Rari	Psikozi, hmar il-lejl, attitudni mhux normali, disforja, bradyfrenija

<b>Sistema tal-Klassifika ta' l-Organi</b>	<b>Reazzjonijiet Avversi ghall-Medicina</b>
<b>Disturbi fis-sistema nervuza</b>	
Komuni hafna	Ugigh ta' ras
Komuni	Nghas, sturdament, toghma hazina
Mhux komuni	Accessjoni, treghid, letargija, ipoestesija
Rari	Accident cerebrovaskulari, ipertonja, dysarthria, koordinazzjoni mhux normali, hypogewsja, disturb fir-ritmu cirkadjani tal-irqad
Mhux maghruf	Telf temporanju mis-sensi
<b>Disturbi fl-ghajnejn</b>	
Mhux komuni	Konguntivite, ugigh fl-ghajnejn
Rari	Skotoma, tifi tal-kulur tal-isklera, midrijasi, fotofobija, mijopija, zieda fid-dmugh
<b>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</b>	
Mhux komuni	Zanzin tal-widnejn
<b>Disturbi tal-qalb</b>	
Mhux komuni	Infart mijokardijaku (attakk tal-qalb), angina pectoris, takikardija,
Rari	palpitazzjonijiet, zieda fir-ritmu tal-qalb Fibrillazzjoni ta' l-atriji, depressjoni fis-segment ST fuq l-elektrokardjogramma, tnaqqis fil-wisa' tat-T wave fuq l-elektrokardjogramma,
<b>Disturbi vaskulari</b>	
Mhux komuni	Pressjoni tad-demmm aktar gholja, fawra
<b>Disturbi respiratorji, toraciçi u medjastinali</b>	
Komuni	Dispnea, soghla
Mhux komuni	Infjammazzjoni tal-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju, kongestjoni tal-apparat respiratorju, disfonja, rinite allergika, irritazzjoni tal-gerzuma, kongestjoni tas-sinus, sindromu tas-soghla fil-parti ta' fuq tal-passagğ tan-nifs, imhat
Rari	Ugigh fil-laringi, inhir
<b>Disturbi gastro-intestinali</b>	
Komuni hafna	Dardir
Komuni	Marda tar-rifluss gastro-esofagali, rimettar, stitikezza, dijarea, distensjoni addominali, ugigh addominali, ugigh fis-snien, dispepsja, gass fl-istonku, halq xott
Mhux komuni	Haematochezia, gastrite, bidla fil-mudell tal-ippurgar tieghek, tifwiq, aphthous stomatitis, ugigh fil-hanek
Rari	Ematemesi, purgar mhux normali, ilsien miksi
<b>Disturbi fil-gilda u fit-tessuti ta' taht il-gilda</b>	
Komuni	Raxx, hakk
Mhux komuni	Eritema, akne, iperidrosi, taghriq bil-lejl
Rari	Reazzjonijiet severi fil-gilda, li jinkludu sindrome Stevens Johnson u Erythema Multiforme, angjoedema
<b>Disturbi muskolu-skeltrali u tal-connective tissue</b>	
Komuni	Artralgja, ugigh fil-muskoli, ugigh fid-dahar
Mhux komuni	Spazmi fil-muskoli, ugigh fil-muskoli u fl-ghadam tas-sider
Rari	Ebusija tal-gogi, kostokondrite
<b>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</b>	
Mhux komuni	Pollakijurja, notturja
Rari	Glikosurja, polijurja
<b>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</b>	
Mhux komuni	Mestrwazzjoni esağerata
Rari	Tnixxija vaginali, disfunzjoni sesswali



<b>Sistema tal-Klassifika ta' l-Organi</b>	<b>Reazzjonijiet Avversi għall-Medicina</b>
<b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata</b>	
Komuni	Ugħigh fis-sider, għeja
Mhux komuni	Diqa fis-sider, mard bħall-influenza, deni, astenja, telqa
Rari	Sensazzjoni ta' kesħa, ċesta
<b>Sħarriġ</b>	
Komuni	Test tal-funzjoni tal-fwied mhux normali
Rari	Analizi tas-semen mhux normali, żieda fil-proteina reattiva Ċ, tnaqqis tal-kalċju fid-demm
* Il-frekwenzi huma stmati fuq studju koorti ta' osservazzjoni wara t-tqegħid fis-suq	

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi ssuspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professionisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa ssuspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#)**.

#### **4.9 Doża eċċessiva**

Ebda każi ta' doża eċċessiva ma ġew irrapportati fil-provi kliniċi ta' qabel it-tqegħid fis-suq.

F'każ ta' doża eċċessiva, għandhom jiddaħħlu miżuri standard ta' sostenn kif ikun meħtieġ.

Varenicline ġie muri li jiġi dijalizzat f'pazjenti b'mard tal-kliwi ta' l-aħħar stadju (ara sezzjoni 5.2), madankollu, m'hemmx esperjenza ta' dijaliżi wara doża eċċessiva.

## **5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU**

### **5.1 Tagħrif farmakodinamiku**

Grupp farmakoterapewtiku: Mediċini oħra li jaħdmu fuq is-sistema nervuża; Mediċini użati f' disturbi vizzjużi; Mediċini użati fid-dipendenza fuq in-nikotina, Kodiċi ATC: N07BA03

#### Mekkanizmu ta' azzjoni

Varenicline jaqbad b'affinita' u selettivita' kbira mar-riċevitori nikotiniċi newronali ta' l-aċetilkolina  $\alpha 4\beta 2$ , fejn jaġixxi bħala agonista parzjali - kompost li għandu kemm attivita' agonista, b'effikaċja intrinsika aktar baxxa min-nikotina, u attivitajiet antagonisti fil-preżenza tan-nikotina.

L-istudji ta' l-elettrofizjologija *in vitro* u l-istudji newrokimiċi in vivo urew li varenicline jaqbad mar-riċevitori nikotiniċi newronali ta' l-aċetilkolina  $\alpha 4\beta 2$  u jstimula attivita' medjata mir-riċevitori, iżda f'miżura sostanzjalment aktar baxxa min-nikotina. In-nikotina tikkompeti għall-istess post ta' tqabbid tan-nAChR  $\alpha 4\beta 2$  li għalih varinicine għandu affinita' akbar. Għalhekk, varenicline jista' jimblokka b'mod effettiv il-kapaċita' tan-nikotina li tattiva kompletament ir-riċevitori  $\alpha 4\beta 2$  u s-sistema mesolimbika tad-dopamine, il-mekkanizmu newronali fil-baži tar-rinforz u l-gratifikazzjoni li wieħed iħoss meta jpejjep. Varenicline hu selettiv ħafna u jaqbad b'mod aktar b'saħħtu mas-sottotip tar-riċettur  $\alpha 4\beta 2$  ( $K_i=0.15$  nM) milli ma' riċevitori nikotiniċi oħra komuni ( $\alpha 3\beta 4$   $K_i=84$  nM,  $\alpha 7$   $K_i=620$  nM,  $\alpha 1\beta\gamma\delta$   $K_i=3,400$  nM), jew ma' riċevitori u trasportaturi mhux nikotiniċi ( $K_i > 1\mu M$ , hliet għar-riċevitori 5-HT<sub>3</sub>:  $K_i=350$  nM).

## Effetti farmakodinamici

L-effikaċja ta' CHAMPIX fil-waqfien mit-tipjip hija riżultat ta' l-attività agonista parzjali ta' varenicline fir-riċevitur nikotiniku  $\alpha 4\beta 2$  fejn it-tqabbid tiegħu jipproduċi effett suffiċjenti biex itaffi s-sintomi tax-xenqa u l-irtirar (attività agonista), waqt li fl-istess ħin jirriżulta fi tnaqqis ta' l-effetti gratifikanti u ta' rinforz billi ma jhallix lin-nikotina taqbad mar-riċevituri  $\alpha 4\beta 2$  (attività antagonista).

## Effikaċja u sigurtà klinika

It-terapija għal waqfien mit-tipjip huma aktar probabbli li jirnexxu għal pazjenti li jkunu mmotivati biex jaqtgħu t-tipjip u li jkunu pprovduti b'parir u b'appoġġ xieraq.

L-effikaċja ta' CHAMPIX fil-waqfien mit-tipjip giet murija fi 3 provi kliniċi li kienu jinvolvu fumaturi kroniċi tas-sigarretti ( $\geq 10$  sigarretti kuljum). Elfejn sitt mija u dsatax (2619)-il pazjent irċevew CHAMPIX 1 mg BID (titrati matul l-ewwel ġimgha), 669 pazjent irċevew bupropion 150 mg BID (ukoll titrati) u 684 pazjent irċevew il-plaċebo.

### *Studji kliniċi komparattivi*

Żewġ provi kliniċi double-blind identiċi qabblu b'mod prospettiv l-effikaċja ta' CHAMPIX (1 mg darbtejn kuljum), bupropion mogħti bil-mod (150 mg darbtejn kuljum) u l-plaċebo fil-waqfien mit-tipjip. F'dawn l-istudji li damu 52 ġimgha, il-pazjenti rċevew kura għal 12-il ġimgha, segwiti minn fażi ta' 40 ġimgha mingħajr kura.

Il-mira ewlenija taż-żewġ studji kien ir-rata ta' waqfien kontinwu ta' 4 ġimghat (4W-CQR) mid-9 sat-12-il ġimgha, ikkonfermata mil-livell tal-monossidu karboniku (CO). Il-mira ewlenija għal CHAMPIX wera superjorità statistika fil-konfront ta' bupropion u l-plaċebo.

Wara l-fażi ta' 40 ġimgha mingħajr kura, mira sekondarja importanti għaž-żewġ studji kienet ir-Rata ta' Astinenza Kontinwa (CA) fit-52 ġimgha. Il-CA giet definita bħala l-proporzjoni tal-pazjenti kkurati kollha li ma pejpu (lanqas nifs wiehed ta' sigarrett) minn Ġimgha 9 sa Ġimgha 52 u li ma kellhomx kejl ta' CO minfuħ 'il barra ta'  $> 10$  ppm.

Il-4W-CQR (ġimgha 9 sa ġimgha 12) u r-rata tal-CA (ġimgha 9 sa ġimgha 52) minn studju 1 u 2 huma inkluzi fit-tabella li ġejja:

	Studju 1 (n=1022)		Studju 2 (n=1023)	
	4W CQR	CA Wk 9-52	4W CQR	CA Wk 9-52
CHAMPIX	44.4%	22.1%	44.0%	23.0%
Bupropion	29.5%	16.4%	30.0%	15.0%
Plaċebo	17.7%	8.4%	17.7%	10.3%
Odds ratio CHAMPIX vs plaċebo	3.91 p < 0.0001	3.13 p < 0.0001	3.85 p < 0.0001	2.66 p < 0.0001
Odds ratio CHAMPIX vs bupropion	1.96 p < 0.0001	1.45 p = 0.0640	1.89 p < 0.0001	1.72 p = 0.0062

### *Pazjenti li rrapportaw effetti tax-xenqa, irtirar u rinforz tat-tipjip*

Fiz-żewġ Studji 1 u 2 matul il-kura attiva, ix-xenqa u l-irtirar tnaqqsu b'mod sinifikanti fil-pazjenti magħzula b'mod każwali għal CHAMPIX meta mqabbel mal-plaċebo. CHAMPIX naqqas ukoll b'mod sinifikanti l-effetti rinforzanti tat-tipjip li jistgħu jipperpetwaw il-komportament tat-tipjip f'pazjenti li jpejpu waqt il-kura meta mqabbel mal-plaċebo. L-effett ta' varenicline fuq l-effetti tax-xenqa, l-irtirar u r-rinforz tat-tipjip ma kinux imkejla waqt il-fażi ta' wara fuq perijodu fit-tul mingħajr kura.

### *Studju dwar iż-żamma ta' l-astinenza*

It-tielet studju evalwa l-vantaġġ ta' 12-il ġimgha addizzjonali ta' terapija b'CHAMPIX fuq iż-żamma ta' l-astinenza. Il-pazjenti f'dan l-istudju (n=1,927) ngħataw CHAMPIX open-label f'doża ta' 1 mg

darbtejn kuljum għal 12-il ġimgha. Il-pazjenti li waqfu jpejpu sa Ġimgha 12 imbagħad ġew magħzula b'mod każwali biex jiċievu jew CHAMPIX (1 mg darbtejn kuljum) jew placebo għal 12-il ġimgha oħra għal tul totali ta' l-istudju ta' 52 ġimgha.

Il-mira ewlenija ta' l-istudju kienet ir-rata ta' l-astinenza kontinwa kkonfermata mill-CO minn ġimgha 24 sa ġimgha 52 fil-fażi ta' kura *double-blind*. Mira sekondarja importanti kienet ir-rata ta' l-astinenza kontinwa għal ġimgha 13 sa ġimgha 52.

Dan l-istudju wera s-siwi ta' 12-il ġimgha addizzjonali ta' kura b'CHAMPIX 1 mg darbtejn kuljum għall-manteniment tal-waqfien mit-tipjip meta mqabbel mal-placebo; is-superjorità fil-konfront tal-placebo għall-CA nżammet sa ġimgha 52. Ir-riżultati prinċipali huma miġbura fil-qosor fit-tabella li ġejja:

**Rata ta' Astinenza Kontinwa f'Individwi Kkurati bi Champix meta mqabbla ma' Placebo**

	CHAMPIX n=602	Placebo n=604	Differenza (95% CI)	Odds ratio (95% CI)
CA* wk 13-24	70.6%	49.8%	20.8% (15.4%, 26.2%)	2.47 (1.95, 3.15)
CA* wk 13-52	44.0%	37.1%	6.9% (1.4%, 12.5%)	1.35 (1.07, 1.70)

\*CA: Rata ta' Astinenza Kontinwa

Bħalissa teżisti esperjenza klinika limitata dwar l-użu ta' CHAMPIX fost nies suwed biex tkun tista' tiġi stabbilita l-effikaċja klinika.

*Data flessibbli ta' waqfien mit-tipjip bejn l-ewwel u l-hames ġimgha*

L-effikaċja u s-sigurtà ta' varenicline ġiet evalwata f'persuni li jpejpu li kellhom il-flessibilità biex jaqtgħu it-tipjip bejn l-ewwel u l-hames ġimgha tal-kura. F'dan l-istudju ta' 24 ġimgha, pazjenti ngħataw kura għal 12-il ġimgha segwiti minn 12-il ġimgha mingħajr kura. Is-CQR tal-erba' ġimghat (ġimgha 9 sa ġimgha 12) għal varenicline u l-placebo kienet ta' 53.9% u 19.4%, rispettivament (differenza = 34.5, 95% CI: 27.0% - 42.0%) u s-CA ta' ġimgha 9-24 kienet ta' 35.2% (varenicline) vs 12.7% (placebo) (differenza = 22.5%, 95% CI: 15.8% - 29.1%). Pazjenti li ma jridux jew mhumiex kapaċi jstabbilixxu data biex jiefqu ipejpu fi żmien ġimgha sa ġimghatejn, jistgħu jibdeu il-kura u mbagħad jagħzlu huma stess id-data li jridu jiefqu jpejpu fi żmien 5 ġimghat.

*Studju f'individwi kkurati mill-ġdid b'CHAMPIX:*

CHAMPIX ġie evalwat fi studju double-blind, ikkontrollat bi placebo, li sar b'CHAMPIX fuq 494 pazjent li kienu għamlu tentattiv fil-passat biex jiefqu jpejpu, u jew ma rnexxielhomx jaqtgħu s-sigaretti jew reġgħu bdew ipejpu wara l-kura. Ġew esklużi individwi li kellhom avveniment avvers ta' ċertu importanza matul kura fil-passat. L-individwi ntgħazlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 għal CHAMPIX 1 mg darbtejn kuljum (N=249) jew placebo (N=245) għal 12-il ġimgha ta' kura u ġew segwiti għal sa 40 ġimgha wara l-kura. Pazjenti inkluzi f'dan l-istudju kienu hađu CHAMPIX għal tentattiv fil-passat biex jiefqu jpejpu (għal tul totali ta' mill-inqas ġimghatejn ta' kura), mill-inqas tliet xhur qabel ma dahlu fl-istudju, u li kienu jpejpu għal mill-inqas erba' ġimghat.

Pazjenti kkurati b'CHAMPIX kellhom rata superjuri ta' astinenza kkonfermata ta' CO matul ġimghat 9 sa 12 u minn ġimghat 9 sa 52 meta mqabbla ma' individwi kkurati bi placebo. Ir-riżultati ewlenin huma pprezentati fil-qosor fit-tabella li ġejja:

**Rata ta' Astinenza Kontinwa f'Individwi Kkurati bi Champix meta mqabbla ma' Placebo**

	CHAMPIX n=249	Placebo n=245	Proporzjon tal-probabilità (95% CI) valur p
CA* ġimgha 9-12	45.0%	11.8%	7.08 (4.34, 11.55), p<0.0001
CA* ġimgha 9-52	20.1%	3.3%	9.00 (3.97, 20.41), p<0.0001

\*CA: Rata ta' Astinenza Kontinwa

*Approvċ gradwali għall-waqfien mit-tipjip*

CHAMPIX ġie evalwat fi studju double-blind, ikkontrollat bi placebo li dam 52 ġimgha, li sar fuq 1,510 individwi li ma kinux kapaċi jew li ma ridux jieqfu jpejpu fi żmien erba' ġimghat, izda li riedu gradwalment inaqqsu t-tipjip tagħhom fuq perijodu ta' 12-il ġimgha qabel ma jieqfu jpejpu għal kollox. L-individwi ntgħazlu b'mod każwali jew għal CHAMPIX 1 mg darbtejn kuljum (n=760) jew għal placebo (n=750) għal 24 ġimgha u ġew segwiti wara l-kura sa ġimgha 52. L-individwi nġhataw parir biex inaqqsu n-numru ta' sigaretti li kienu jpejpu b'mill-inqas 50 fil-mija sat-tmien tal-ewwel erba' ġimghat tal-kura, segwit minn tnaqqis addizzjonali ta' 50 fil-mija mir-raba' ġimgha sat-tmien ġimgha ta' kura, bil-ghan li tintlahaq astinenza totali sat-12-il ġimgha. Wara l-fazi ta' tnaqqis inizjali ta' 12-il ġimgha, l-individwi komplew il-kura għal 12-il ġimgha ohra. Individwi kkurati b'CHAMPIX kellhom Rata ta' Astinenza Kontinwa oghla b'mod sinifikanti meta mqabbla mal-placebo; ir-rizultati ewlenin qed jintwerew fil-qosor fit-tabella li ġejja:

**Rata ta' Astinenza Kontinwa f'Individwi Kkurati bi Champix meta mqabbla ma' Placebo**

	CHAMPIX n=760	Placebo (n=750)	Proporzjon tal-probabilità (95% CI), valur p
CA* ġimgha 15- 24	32.1%	6.9%	8.74 (6.09, 12.53), p<0.0001
CA* ġimgha 21- 52	27.0%	9.9%	4.02 (2.94, 5.50), p<0.0001

\*CA: Rata ta' Astinenza Kontinwa

Il-profil tas-sigurtà ta' CHAMPIX f'dan l-istudju kien konsistenti mal-istudji ta' qabel it-tqegħid fis-suq.

*Pazjenti b'mard tal-qalb*

CHAMPIX kien evalwat fi studju randomizzat, *double-blind*, ikkontrollat bil-placebo f'suġġetti li għandhom mard tal-qalb stabbli (bil-pressjoni għolja jew le) li kienu dijanjostikati għal aktar minn xahrejn. Suġġetti magħzula bl-addoċċ inġhataw CHAMPIX 1 mg darbtejn kuljum (n=353) jew placebo (n=350) għal 12-il ġimgha, li mbagħad kienu osservati għal 40 ġimgha wara t-trattament. Is-CQR wara erba' ġimghat fuq varenicline u l-placebo kienet 47.3% u 14.3%, rispettivament, u s-CA ta' ġimgha 9-52 kienet 19.8% (varenicline) vs 7.4% (placebo).

Imwiet u avvenimenti kardjovaskulari serji ġew iġġudikati minn kumitat li ma kienux jafu liema suġġetti qed jieħdu Champix jew il-placebo. L-avvenimenti aġġudikati li ġejjin seħħew bi frekwenza ta'  $\geq 1\%$  fi kwalunkwe grupp tat-trattament waqt il-kura (jew fil-perijodu ta' 30 jum wara t-trattament): infart mijokardijaku mhux fatali (1.1% vs 0.3% għal Champix u placebo, rispettivament), u dhul fl-isptar minhabba aġina pectoris (0.6% vs 1.1%). Matul l-osservazzjoni sa 52 ġimgha fejn ma kienx qed jingħataw trattament, l-avvenimenti aġġudikati kienu jinkludu htieġa għal rivaskularizzazzjoni koronarja (2.0% vs 0.6%), dhul fl-isptar minhabba aġina pectoris (1.7% vs 1.1%), u dijanjosi ġdida ta' mard vaskulari periferali (PVD) jew dhul fl-isptar għal proċedura PVD (1.4% vs 0.6%). Uħud mill-pazjenti li kienu jeħtieġu rivaskularizzazzjoni koronarja għaddew mill-proċedura bhala parti mill-immaniġjar ta' MI mhux fatali u dhul fl-isptar minhabba aġina. Kien

hemm mewt kardjovaskulari f'0.3% tal-pazjenti li kienu qed jiehdu Champix u f'0.6% tal-pazjenti li kienu qed jiehdu l-plaċebo matul l-istudju ta' 52 ġimgha.

Meta-analiżi ta' 15-il prova klinika fejn it-trattament dam  $\geq 12$ -il ġimgha, li kienet tinkludi 7002 pazjenti (4190 CHAMPIX, 2812 plaċebo), saret sabiex is-sigurtà kardjovaskulari ta' CHAMPIX tkun eżaminata sistematikament. L-istudju f'pazjenti b'mard kardjovaskulari stabbli deskritt hawn fuq kien inkluz fil-meta-analiżi.

L-analiżi ta' sigurtà kardjovaskulari ewlenija kienet tinkludi l-okkorrenza u l-hin tal-punt tat-tmiem kompost tal-Avvenimenti Avversi Kardjovaskulari Maġġuri (MACE), definita bħala mewt kardjovaskulari, MI mhux fatali, u puplesija mhux fatali. Dawn l-avvenimenti inkluzi fil-punt tat-tmiem kienu deċizi mill-kumitat indipendenti li ma kellu l-ebda taġħrif. Ġeneralment, kien hemm numru żgħir ta' MACE fil-provi inkluzi fil-meta-analiżi (CHAMPIX 7 [0.17%]). Kien hemm ukoll numru żgħir ta' MACE sa 30 ġurnata wara t-trattament (CHAMPIX 13 [0.31%]; plaċebo 6 [0.21%]).

Il-meta-analiżi wriet li l-esponiment ta' CHAMPIX irriżulta f' medda ta' periklu għal MACE ta' 2.83 (intervall ta' konfidenza ta' 95% minn 0.76 sa 10.55,  $p=0.12$ ) għal pazjenti waqt it-trattament u 1.95 (intervall ta' konfidenza ta' 95% minn 0.79 sa 4.82,  $p=0.15$ ) għal pazjenti sa 30 ġurnata wara t-trattament. Dawn huma ekwivalenti għal zieda stimata ta' 6.5 avvenimenti MACE u 6.3 avvenimenti MACE f'kull 1,000 sena ta' esponiment ta' pazjenti, rispettivament għall-esponiment. Il-medda ta' periklu għal MACE kienet oġġla f'pazjenti li jpejpu b'fatturi ta' riskji kardjovaskulari oħra meta mqabbla mal-pazjenti li jpejpu mingħajr fatturi ta' riskji kardjovaskulari oħra. Kien hemm rati simili ta' mwiet minn kull kawża (CHAMPIX 6 [0.14%]; plaċebo 7 – [0.25%] u mewt b'attakk tal-qalb (CHAMPIX 2 [0.05%]; plaċebo 2 [0.07%]) f'dawk li kienu qed jiehdu CHAMPIX meta mqabbla ma' dawk li kienu qed jiehdu il-plaċebo.

#### *Studju dwar il-valutazzjoni tas-sigurtà kardjovaskulari f'pazjenti bi u mingħajr storja ta' disturb psikjatriku*

Is-sigurtà kardjovaskulari (CV, cardiovascular) ta' CHAMPIX kienet evalwata fl-Istudju f'Individwi bi u mingħajr Storja ta' Disturb Psikjatriku (studju prinċipali; ara sezzjoni 5.1 - *Sigurtà Newropsikjatrika*) u fl-estensjoni ta' mingħajr kura tiegħu, l-Istudju dwar il-Valutazzjoni tas-Sigurtà Kardjovaskulari, li rreġistra 4595 minn 6293-il pazjent li lestew l-istudju prinċipali (N=8058) u li segwihom sa ġimgha 52. Mill-pazjenti kollha kkurati fl-istudju prinċipali, 1749 (21.7 %) kellhom riskju CV medju u 644 (8.0 %) kellhom riskju CV għoli, kif definit mill-punteġġ ta' Framingham.

Il-punt tat-tmiem CV primarju kien iż-żmien għal avveniment avversi kardjovaskulari maġġuri (MACE, major adverse cardiovascular event), iddefinit bħala mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku mhux fatali jew puplesija mhux fatali waqt il-kura. Imwiet u avvenimenti kardjovaskulari ġew iġġudikati minn kumitat indipendenti li ma kienx jaf liema individwi kienu qed jiehdu CHAMPIX jew il-plaċebo.

It-tabella li ġejja turi l-inċidenza ta' MACE u Proporzjonijiet ta' Riskju vs plaċebo għall-gruppi kollha waqt il-kura, u kumulattivi għall-kura flimkien ma' 30 jum u sal-aħħar tal-istudju.

	<b>CHAMPIX N=2016</b>	<b>Bupropion N=2006</b>	<b>NRT N=2022</b>	<b>Plaċebo N=2014</b>
<b>Waqt il-kura</b>				
MACE, n (%)	1 (0.05)	2 (0.10)	1 (0.05)	4 (0.20)
Proporzjon ta' Riskju (95 % CI) vs plaċebo	0.29 (0.05, 1.68)	0.50 (0.10, 2.50)	0.29 (0.05, 1.70)	
<b>Waqt il-kura flimkien ma' 30 jum</b>				
MACE, n (%)	1 (0.05)	2 (0.10)	2 (0.10)	4 (0.20)
Proporzjon ta' Riskju (95 % CI) vs plaċebo	0.29 (0.05, 1.70)	0.51 (0.10, 2.51)	0.50 (0.10, 2.48)	
<b>Sal-aħħar tal-istudju</b>				
MACE, n (%)	3 (0.15)	9 (0.45)	6 (0.30)	8 (0.40)
Proporzjon ta' Riskju (95 % CI) vs plaċebo	0.39 (0.12, 1.27)	1.09 (0.42, 2.83)	0.75 (0.26, 2.13)	

L-użu ta' CHAMPIX, bupropion u NRT ma kienx assoċjat ma' riskju miżjud ta' AEs CV f'persuni li jpejpu kkurati sa 12-il ġimgħa u segwiti sa sena meta mqabbel mal-plaċebo, għalkemm minhabba n-numru relattivament baxx ta' avvenimenti ġenerali, ma tistax tiġi eskluża għal kollox assoċjazzjoni.

*Pazjenti b'mard pulmonari ostruttiv kroniku (COPD) minn hafif għal moderat*

Prova klinika randomised double-blind ikkontrollata bil-plaċebo wriet l-effikaċja u s-sigurtà ta' CHAMPIX (1 mg darbtejn kuljum) għat-twaqqif tat-tipjip f'pazjenti b'COPD minn hafif għal moderat. F'dan l-istudju li dam 52 ġimgħa, il-pazjenti ngħataw kura għal 12-il ġimgħa, segwiti minn perijodu ta' 40 ġimgħa mingħajr kura. Il-mira ewlenija ta' dan l-istudju kienet ir-rata ta' waqfien kontinwu ta' 4 ġimgħat (4W-CQR) mid-9 sat-12-il ġimgħa, ikkonfermata mil-livell tal-monossidu karboniku (CO). Mira sekondarja importanti ta' dan l-istudju kienet ir-Rata ta' Astinenza Kontinwa (CA) mid-9 sat-52-il ġimgħa. Il-profil tas-sigurtà ta' varenicline kien komparabbli ma' dak li kien irrappurtat fi provi oħra fil-popolazzjoni ġenerali, inkluża s-sigurtà pulmonari. Ir-rizultati tal-4W-CQR (ġimgħa 9 sa ġimgħa 12) u r-rata tal-CA (ġimgħa 9 sa ġimgħa 52) huma inkluzi fit-tabella li ġejja:

	<b>4W CQR</b>	<b>CA Wk 9-52</b>
CHAMPIX, (n = 248)	42.3%	18.5%
Plaċebo, (n = 251)	8.8%	5.6%
Odds ratio (CHAMPIX vs Plaċebo)	8.40 p < 0.0001	4.04 p < 0.0001

*Studju f'suġġetti bi storja ta' disturb dipressiv maġġuri:*

L-effikaċja ta' varenicline kienet ikkonfermata fi studju randomizzat, *double-blind*, ikkontrollat bil-plaċebo li sar f'525 suġġett bi storja ta' dipressjoni maġġuri fl-aħħar sentejn jew li bhalissa qegħdin fuq trattament stabbli. Ir-rati ta' twaqqif f'din il-popolazzjoni kienu simili għal dawk irrappurtati fil-popolazzjoni ġenerali. Ir-rata ta' astinenza kontinwa bejn id-9 u t-12 il-ġimgħa kienet ta' 35.9% fil-grupp li qed jingħata trattament b'varenicline meta mqabbla ma' 15.6% fil-grupp li qed jingħata l-plaċebo (OR 3.35 (95% CI 2.16-5.21)). Bejn id-9 u t-52 ġimgħa, r-rata ta' astinenza kontinwa kienet ta' 20.3% fil-grupp li qed jingħata trattament b'varenicline meta mqabbla ma' 10.4% fil-grupp li qed jingħata l-plaċebo (OR 2.36 (95% CI 1.40-3.98)). L-iktar avvenimenti avversi komuni ( $\geq 10\%$ ) f'suġġetti li kienu qed jieħdu varenicline kienu dardir (27.0% vs. 10.4% fuq plaċebo), uġiġħ ta' ras (16.8% vs. 11.2%), holm mhux normali (11.3% vs. 8.2%), nuqqas ta' rqad (10.9% vs 4.8%) u irritabilità (10.9% vs. 8.2%). Ma kien hemm l-ebda differenza fl-iskali psikjatriċi bejn il-grupp li qed jingħata varenicline u dak li qed jingħata l-plaċebo u ma hemm l-ebda sinjal li d-dipressjoni, jew sintomi psikjatriċi oħra, marru għal-aġġar f'xi grupp tat-trattament.

*Studju f' suġġetti bi skizofrenija stabbli jew b' disturb skizoaffettiv:*

Is-sigurtà u t-tollerabilità ta' varenicline kienu evalwati fi studju *double-blind* f' 128 persuna li jpejpu bi skizofrenija stabbli jew b' disturb skizoaffettiv, li qed jieħdu medikazzjoni għal kontra l-psikozi. Għal kull żewġ suġġetti magħzula bl-addoċ li ngħataw varenicline (1 mg darbtejn kuljum), suġġett wieħed ingħata il-placebo, għal 12-il ġimgħa segwiti minn 12-il ġimgħa oħra mingħajr medicina.

L-aktar avvenimenti avversi komuni fis-suġġetti li qed jieħdu varenicline kienu dardir (23.8% vs. 14.0% li qed jieħdu l-placebo), uġiġħ ta' ras (10.7% vs. 18.6% li qed jieħdu l-placebo) u rimettar (10.7% vs. 9.3% li qed jieħdu l-placebo). Fost l-avvenimenti avversi newropsikjatriċi li kienu rrapurtati, nuqqas ta' rqađ kien l-uniku avveniment rrapurtat fiż-żewġ gruppi tat-trattament b'  $\geq 5\%$  tas-suġġetti b' rata aktar għolja fil-grupp li qed jieħu varenicline meta mqabbla mal-placebo (9.5% vs. 4.7%).

B' mod ġenerali, ma kien hemm l-ebda sinjal li l-iskizofrenija marret għal-aġħar fl-ebda grupp tat-trattament kif mkejja mill-iskali psikjatriċi u ma kien hemm l-ebda tibdil ġenerali f' sinjali extrapiramidali. Kien hemm proporzjon akbar ta' suġġetti li rrapurtaw ħsibijiet jew mġieba ta' suwiċidju qabel ma bdew jaġħmlu parti mill-istudju (storja tal-ħajja) u wara t-tmiem tal-perijodu tat-trattament attiv (f' jiem 33-85 wara l-aħħar doża tal-kura) fil-grupp li qed jieħu varenicline meta mqabbel mal-grupp li qed jieħu l-placebo. Matul il-perijodu ta' trattament attiv, l-inċidenza ta' avvenimenti relatati mas-suwiċidju kienet simili fis-suġġetti ttrattati b' varenicline u dawk ittrattati bil-placebo (11% vs 9.3, rispettivament). Meta mqabbel mal-faži ta' wara t-trattament, il-perċentaġġ tas-suġġetti li kellhom avvenimenti relatati mas-suwiċidju fil-faži tat-trattament attiv, ma nbidilx fil-grupp ta' varenicline; fil-grupp tal-placebo, dan il-perċentaġġ kien aktar baxx fil-faži ta' wara t-trattament. Għalkemm ma kien hemm l-ebda suwiċidju li kien komplut, kien hemm tentattiv wieħed ta' suwiċidju f' suġġett ittrattat b' varenicline li l-istorja tal-ħajja tiegħu tinkludi diversi tentattivi simili. Id-dejta disponibbli minn dan l-istudju wieħed fuq il-waqfien tat-tippip hija limitata u mhix biżżejjed biex ikun permess li wieħed jaasal għal konklużjonijiet definittivi dwar is-sigurtà fpazjenti bi skizofrenja jew b' disturb skizoaffettiv.

*Studju ta' Sigurtà Newropsikjatrika f' Individwi bi u mingħajr Storja ta' Disturbi Psikjatriċi:*

Varenicline kien evalwat fi studju li fih il-partecipanti ntgħazlu b' mod każwali, double-blind, attiv u kkontrollat mill-placebo li inkluda individwi bi storja ta' disturbi psikjatriċi (koorti psikjatriku, N=4074) u individwi mingħajr storja ta' disturbi psikjatriċi (koorti mhux psikjatriku, N=3984). Individwi fl-età ta' 18-75 sena, li jpejpu 10 sigaretti jew aktar kuljum intgħazlu b' mod każwali 1:1:1:1 għal varenicline 1 mg BID, bupropion SR 150 mg BID, garez ta' terapija ta' sostituzzjoni tan-nikotina (NRT, nicotine replacement therapy) (NRT) 21 mg/jum bi tnaqqis għax-xejn jew placebo għal perijodu ta' kura ta' 12-il ġimgħa; dawn imbagħad kienu segwiti għal 12-il ġimgħa oħra wara l-kura.

Il-punt tat-tmiem primarju ta' sigurtà kien kompost mill-avvenimenti avversi newropsikjatriċi (NPS) li ġejjin: avvenimenti severi ta' ansjetà, depressjoni, sensazzjoni anormali, jew ostilità, u/jew avvenimenti moderati jew severi ta' aġitazzjoni, aggressjoni, delużjonijiet, alluċinazzjonijiet, ideat ta' omiċidju, manija, paranojja, psikozi, ideat suwiċidali, imġiba suwiċidali jew twettiq ta' suwiċidju.

It-tabella li ġejja turi r-rati tal-punt tat-tmiem primarju tal-avveniment avvers tal-NPS kompost permezz tal-grupp tal-kura u d-differenzi tar-riskju (RDs) (95% CI) meta mqabbel mal-placebo fil-koorti mhux psikjatriku.

Barra minn hekk, it-tabella turi l-punt tat-tmiem tal-avveniment avvers tal-NPS kompost ta' intensità severa:

	<b>Koorti Mhux Psikjatriku N=3984</b>			
	<b>Varenicline</b>	<b>Bupropion</b>	<b>NRT</b>	<b>Plaċebo</b>
<b>Numru ta' Pazjenti Kkurati</b>	990	989	1006	999
<b>Punt Tat-tmiem Primarju tal-AE NPS Kompost, n (%)</b>	13 (1.3)	22 (2.2)	25 (2.5)	24 (2.4)
<b>RD (95% CI) vs Plaċebo</b>	-1.28 (-2.40, -0.15)	-0.08 (-1.37, 1.21)	-0.21 (-1.54, 1.12)	
<b>Punt tat-tmiem tal-AE NPS Kompost ta' intensità severa n (%)</b>	1 (0.1)	4 (0.4)	3 (0.3)	5 (0.5)

AE, avveniment avvers; NRT= Gareż ta' terapija ta' sostituzzjoni tan-nikotina (NRT, nicotine replacement therapy)

Fil-koorti mhux psikjatriku, ir-rati ta' avvenimenti fil-punt tat-tmiem kompost kienu baxxi fil-gruppi tal-kura kollha u kienu simili jew aktar baxxi għal kull waħda mill-kuri attivi meta mqabbla mal-plaċebo. L-użu ta' varenicline, bupropion u NRT fil-koorti mhux psikjatriku ma kienx assoċjat ma' zieda fir-riskju ta' avvenimenti avversi NPS fil-punt tat-tmiem primarju kompost meta mqabbel mal-plaċebo (95% CIs kienu aktar baxxi minn jew inkludew iż-żero).

Fil-koorti mhux psikjatriku, il-perċentwal ta' individwi b'ideat u/jew imġiba suwiċidali abbażi tal-Iskala tal-Klassifika tas-Severità tas-Suwiċidju ta' Columbia (Columbia-Suicide Severity Rating Scale - C-SSRS) kien simili bejn il-gruppi ta' varenicline u l-plaċebo waqt il-kura u fis-segwitu mhux tal-kura, kif muri fit-tabella li ġejja:

	<b>Koorti mhux psikjatriku N=3984</b>			
	<b>Varenicline N=990 n (%)</b>	<b>Bupropion N=989 n (%)</b>	<b>NRT N=1006 n (%)</b>	<b>Plaċebo N=999 n (%)</b>
<b>Waqt il-kura</b>				
Numru vvalutat	988	983	996	995
Ideat u/jew imġiba suwiċidali	7 (0.7)	4 (0.4)	3 (0.3)	7 (0.7)
Imġiba suwiċidali	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Ideat suwiċidali	7 (0.7)	4 (0.4)	3 (0.3)	6 (0.6)
<b>Waqt is-segwitu</b>				
Numru vvalutat	807	816	800	805
Ideat u/jew imġiba suwiċidali	3 (0.4)	2 (0.2)	3 (0.4)	4 (0.5)
Imġiba suwiċidali	0	1 (0.1)	0	0
Ideat suwiċidali	3 (0.4)	2 (0.2)	3 (0.4)	4 (0.5)

NRT=Gareż ta' terapija ta' sostituzzjoni tan-nikotina

Twettaq suwiċidju wiehed, li sehh waqt il-kura f'individwu kkurat bil-plaċebo fil-koorti mhux psikjatriku.

It-tabella li ġejja turi r-rati tal-punt tat-tmiem primarju tal-avveniment avvers tal-NPS kompost permezz tal-grupp tal-kura u l-RDs (95% CI) meta mqabbel mal-plaċebo fil-koorti psikjatriku. Il-komponenti individwali tal-punt tat-tmiem huma murija wkoll.



Barraminhekk, it-tabella turi l-punt tat-tmiem tal-AE NPS kompost ta' intensità severa:

	<b>Koorti Psikjatriku</b>			
	<b>N=4074</b>			
	<b>Varenicline</b>	<b>Bupropion</b>	<b>NRT</b>	<b>Plaċebo</b>
<b>Numru ta' Pazjenti Kkurati</b>	1026	1017	1016	1015
<b>Punt Tat-tmiem Primarju tal-AE NPS Kompost, n (%)</b>	67 (6.5)	68 (6.7)	53 (5.2)	50 (4.9)
<b>RD (95% CI) vs Plaċebo</b>	1.59 (-0.42, 3.59)	1.78 (-0.24, 3.81)	0.37 (-1.53, 2.26)	
<b>Komponenti tal-Punt Tat-tmiem Primarju tal-AE NPS Kompost n (%):</b>				
Ansjetà <sup>a</sup>	5 (0.5)	4 (0.4)	6 (0.6)	2 (0.2)
Depressjoni <sup>a</sup>	6 (0.6)	4 (0.4)	7 (0.7)	6 (0.6)
Thossok anormali <sup>a</sup>	0	1 (0.1)	0	0
Ostilità <sup>a</sup>	0	0	0	0
Aġitazzjoni <sup>b</sup>	25 (2.4)	29 (2.9)	21 (2.1)	22 (2.2)
Aggressjoni <sup>b</sup>	14 (1.4)	9 (0.9)	7 (0.7)	8 (0.8)
Delużjonijiet <sup>b</sup>	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0
Alluċinazzjonijiet <sup>b</sup>	5 (0.5)	4 (0.4)	2 (0.2)	2 (0.2)
Ideat ta' omiċidju <sup>b</sup>	0	0	0	0
Manija <sup>b</sup>	7 (0.7)	9 (0.9)	3 (0.3)	6 (0.6)
Paniku <sup>b</sup>	7 (0.7)	16 (1.6)	13 (1.3)	7 (0.7)
Paranojja <sup>b</sup>	1 (0.1)	0	0	2 (0.2)
Psikożi <sup>b</sup>	4 (0.4)	2 (0.2)	3 (0.3)	1 (0.1)
Imġiba suwiċidali <sup>b</sup>	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Ideat suwiċidali <sup>b</sup>	5 (0.5)	2 (0.2)	3 (0.3)	2 (0.2)
Suwiċidju komplet <sup>b</sup>	0	0	0	0
<b>Punt tat-tmiem tal-AE NPS kompost ta' intensità severa n (%)</b>	14 (1.4)	14 (1.4)	14 (1.4)	13 (1.3)

AE, avveniment avvers event; <sup>a</sup>Grad = intensità severa AE; <sup>b</sup>Grad = intensità moderata u severa AE; NRT=Gareż ta' terapija ta' sostituzzjoni tan-nikotina (NRT, nicotine replacement therapy)

Kien hemm aktar avvenimenti rrapportati f'pazjenti fil-koorti psikjatriku f'kull grupp tal-kura meta mqabbel mal-koorti mhux psikjatriku u l-inċidenza ta' avvenimenti fil-punt tat-tmiem kompost kien oghla għal kull waħda mill-kuri attivi meta mqabbla mal-plaċebo. L-użu ta' varenicline, bupropion u NRT fil-koorti psikjatriku ma kienx assoċjat ma' zieda fir-riskju ta' avvenimenti avversi NPS fil-punt tat-tmiem primarju kompost meta mqabbel mal-plaċebo (95% CIs inkludew iż-żero).

Fil-koorti psikjatriku, il-perċentwal ta' individwi b'ideat u/jew imġiba suwiċidali abbażi tal-Iskala tal-Klassifika tas-Severità tas-Suwiċidju ta' Columbia (C-SSRS) kien simili bejn il-gruppi ta' varenicline u l-plaċebo waqt il-kura u fis-segwitu mhux tal-kura, kif muri fit-tabella li ġejja:

	<b>Koorti Psikjatriku</b> <b>N=4074</b>			
	<b>Varenicline</b> <b>N=1026</b> <b>n (%)</b>	<b>Bupropion</b> <b>N=1017</b> <b>n (%)</b>	<b>NRT</b> <b>N=1016</b> <b>n (%)</b>	<b>Plaċebo</b> <b>N=1015</b> <b>n (%)</b>
<b>Waqt il-kura</b>				
Numru vvalutat	1017	1012	1006	1006
Ideat u/jew imġiba suwiċidali	27 ( 2.7)	15 ( 1.5)	20 (2.0)	25 ( 2.5)
Imġiba suwiċidali	0	1 (0.1)	0	2 (0.2)
Ideat suwiċidali	27 ( 2.7)	15 ( 1.5)	20 (2.0)	25 ( 2.5)
<b>Waqt is-segwitu</b>				
Numru vvalutat	833	836	824	791
Ideat u/jew imġiba suwiċidali	14 (1.7)	4 (0.5)	9 (1.1)	11 (1.4)
Imġiba suwiċidali	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Ideat suwiċidali	14 (1.7)	4 (0.5)	9 (1.1)	11 (1.4)

NRT=Garež ta' terapija ta' sostituzzjoni tan-nikotina (NRT, nicotine replacement therapy)

Fil-koorti psikjatriku ma ġie irrapportat li twettqu suwiċidji.

L-aktar avvenimenti avversi rrapportati b'mod komuni f'individwi kkurati b'varenicline kienu simili għal dawk osservati fi studji ta' qabel it-tqeghid fis-suq. Fiz-żewġ koorti, individwi kkurati b'varenicline urew superjorità statistika ta' astinenza kkonfermata mis-CO waqt il-gimġhat 9 sa 12 u 9 sa 24 meta mqabbla ma' individwi kkurati b'bupropion, garež tan-nikotina u l-plaċebo (jekk joghġbok ara t-tabella ta' hawn taht).

Ir-rizultati ewlenin tal-effikaċja huma miġbura fil-qosor fit-tabella li ġejja:

	<b>Koorti Mhux Psikjatriku</b>	<b>Koorti Psikjatriku</b>
<b>CA 9-12 n/N (%)</b>		
Varenicline	382/1005 (38.0%)	301/1032 (29.2%)
Bupropion	261/1001 (26.1%)	199/1033 (19.3%)
NRT	267/1013 (26.4%)	209/1025 (20.4%)
Plaċebo	138/1009 (13.7%)	117/1026 (11.4%)
<b>Tqabbil bejn kura u oħra: Proporzjon ta' probabbiltà (95% CI), valur p</b>		
Varenicline vs Plaċebo	4.00 (3.20, 5.00), P<0.0001	3.24 (2.56, 4.11), P<0.0001
Bupropion vs Plaċebo	2.26 (1.80, 2.85), P<0.0001	1.87 (1.46, 2.39), P<0.0001
NRT vs Plaċebo	2.30 (1.83, 2.90), P<0.0001	2.00 (1.56, 2.55), P<0.0001
Varenicline vs Bupropion	1.77 (1.46, 2.14), P<0.0001	1.74 (1.41, 2.14), P<0.0001
Varenicline 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>		
Varenicline	256/1005 (25.5%)	189/1032 (18.3%)
Bupropion	188/1001 (18.8%)	142/1033 (13.7%)
NRT	187/1013 (18.5%)	133/1025 (13.0%)
Plaċebo	106/1009 (10.5%)	85/1026 (8.3%)

	<b>Koorti Mhux Psikjatriku</b>	<b>Koorti Psikjatriku</b>
<b>Tqabbil bejn kura u oħra:</b> Proporzjon ta' probabbiltà (95% CI), valur p		
Varenicline vs Plaċebo	2.99 (2.33, 3.83), P<0.0001	2.50 (1.90, 3.29), P<0.0001
Bupropion vs Plaċebo	2.00 (1.54, 2.59), P<0.0001	1.77 (1.33, 2.36), P<0.0001
NRT vs Plaċebo	1.96 (1.51, 2.54), P<0.0001	1.65 (1.24, 2.20), P=0.0007
Varenicline vs Bupropion	1.49 (1.20, 1.85), P=0.0003	1.41 (1.11, 1.79), P=0.0047
Varenicline vs NRT	1.52 (1.23, 1.89), P=0.0001	1.51 (1.19, 1.93), P=0.0008

CA = rata kontinwa ta' astinenza; CI = intervall ta' kunfidenza; NRT= Gareż ta' terapija ta' sostituzzjoni tan-nikotina (NRT, nicotine replacement therapy)

*Meta-analizi tas-Sigurtà Newropsikjatrika u Studji ta' Osservazzjoni:* Analizijiet ta' dejta minn provi kliniċi ma wrewx evidenza ta' zieda fir-riskju ta' avvenimenti newropsikjatriċi b' varenicline meta mqabbel ma' plaċebo. Barra minn hekk, l-istudji ta' osservazzjoni indipendenti ma appoġġjawx zieda fir-riskju ta' avvenimenti newropsikjatriċi serji f' pazjenti kkurati b' varenicline meta mqabbla ma' pazjenti li ġew ordnati kura b' terapija ta' sostituzzjoni tan-nikotina (NRT) jew bupropion.

#### *It-twaqqif tal-kura*

Ir-rata tat-twaqqif tal-kura minhabba reazzjonijiet avversi kienet ta' 11.4% għal varenicline mqabbla ma' 9.7% għall-plaċebo. F' dan il-grupp, ir-rati tat-twaqqif għall-iktar reazzjonijiet avversi komuni f' pazjenti kkurati b' varenicline huma kif ġej: dardir (2.7% vs 0.6% għall-plaċebo), uġigh ta' ras (0.6% vs 1.0% għall-plaċebo), insomnja (1.3% vs 1.2% għall-plaċebo), u ħolm anormali (0.2% vs 0.2% għall-plaċebo).

Analizijiet tal-Provi Kliniċi:

Twettqet meta-analizi ta' 5 provi kkontrollati bi plaċebo, double blind, randomizzati, li jinkludu 1907 pazjenti (1130 varenicline, 777 plaċebo), biex jiġu vvalutati l-ħsibijiet u l-imġiba suwiċidjali kif irrapporjat fuq l-Iskala ta' Klassifikazzjoni tas-Severità tas-Suwiċidji ta' Columbia (Columbia-Suicide Severity Rating Scale - C-SSRS). Din il-meta-analizi kienet tinkludi prova waħda (N=127) f' pazjenti bi storja ta' skizofrenja jew disturb skizoaffettiv u prova oħra (N=525) f' pazjenti bi storja ta' dipressjoni. Ir-riżultati ma wrew l-ebda zieda fl-inċidenza ta' ħsibijiet u mġiba suwiċidjali f' pazjenti kkurati b' varenicline meta mqabbla ma' pazjenti kkurati bi plaċebo, kif muri fit-tabella ta' hawn taħt. Minn 55 pazjent li rrapportaw ħsibijiet jew imġiba suwiċidjali, 48 (24 varenicline, 24 plaċebo) kienu miż-żewġ provi li kienu rregistraw għalihom pazjenti bi storja ta' skizofrenja jew disturb skizoaffettiv, jew ta' dipressjoni. Ftit pazjenti rrapportaw dawn l-avvenimenti fit-tliet provi l-oħrajn (4 varenicline, 3 plaċebo).

#### **Numru ta' Pazjenti u Proporzjon ta' Riskju għal Ħsibijiet u/jew Imġiba Suwiċidjali Rrapportati fuq C-SSRS minn Meta-Analizi ta' 5 Hames Provi Kliniċi Li Jqabblu Varenicline ma' Plaċebo:**

	<b>Varenicline</b> (N=1130)	<b>Plaċebo</b> (N=777)
Pazjenti bi ħsibijiet u/jew imġiba suwiċidjali* [n (%)]**	28 (2.5)	27 (3.5)
Espożizzjoni għall-pazjent - snin	325	217
Proporzjon ta' Riskju # (RR; 95% CI)	0.79 (0.46, 1.36)	

\* Minn dawn, pazjent wieħed f' kull fergħa ta' kura rrapporta mġiba suwiċidjali

\*\* Pazjenti b' avvenimenti sa 30 jum wara l-kura; % mhumiex ponderati mill-istudju

# RR tar-rati ta' inċidenza għal kull 100 sena tal-pazjent.

Twettqet meta-analizi ta' 18-il prova klinika, randomizzata, double-blind, ikkontrollata bi plaċebo biex tiġi evalwata s-sigurtà newropsikjatrika ta' varenicline. Dawn il-provi jinkludu l-5 provi deskritti hawn fuq li użaw is-C-SSRS, u total ta' 8521 pazjent (5072 varenicline, 3449 plaċebo), li whud minnhom kellhom kundizzjonijiet psikjatriċi. Ir-riżultati wrew inċidenza simili ta' avvenimenti

newropsikjatriċi avversi kkombinati, minbarra disturbi fl-irqad, f'pazjenti kkurati b'varenicline meta mqabbla ma' pazjenti kkurati bi placebo, bi proporzjon ta' riskju (RR) ta' 1.01 (95% CI: 0.89-1.15). Id-dejta miġbura minn dawn it-18-il prova wriet rata ta' inċidenza simili ta' kategoriji individwali ta' avvenimenti psikjatriċi f'pazjenti kkurati b'varenicline meta mqabbla ma' pazjenti kkurati bi placebo. It-tabella ta' hawn taht tiddekrivi l-kategoriji l-aktar frekwenti ( $\geq 1\%$ ) irrapportati ta' avvenimenti avversi relatati mas-sigurtà psikjatrika minbarra disturbi fl-irqad.

#### **Avvenimenti Psikjatriċi Avversi li Sehhew f' $\geq 1\%$ tal-Pazjenti minn Dejta Miġbura minn 18-il Prova Klinika:**

	<b>Varenicline</b> (N=5072)	<b>Placebo</b> (N=3449)
Disturbi u sintomi ta' ansjetà	253 (5.0)	206 (6.0)
Disturbi b'burdati ta' dwejjaq u disturbi oħra	179 (3.5)	108 (3.1)
Disturbi fil-burdata u disturbi oħra NEC*	116 (2.3)	53 (1.5)

\* NEC = Mhux Ikklassifikati x'Imkien Iehor

Għadd (perċentwali) jikkorrispondi għan-numru ta' pazjenti li jirrapportaw l-avveniment

#### Studji ta' Osservazzjoni

Erba' studji ta' osservazzjoni, li kull wieħed minnhom jinkludi 10,000 sa 30,000 utent ta' varenicline fl-analizijiet aġġustati, qabblu r-riskju ta' avvenimenti newropsikjatriċi serji, inkluż dhul fl-isptar minhabba avvenimenti newropsikjatriċi u ħsara fatali u mhux fatali fuq l-individwu nnifsu, f'pazjenti kkurati b'varenicline meta mqabbla ma' pazjenti li ġew ordnati NRT jew bupropion. L-istudji kollha kienu studji ta' koorti retrospettivi u inkludew pazjenti bi storja psikjatrika jew mingħajrha. L-istudji kollha użaw metodi ta' statistika biex jikkontrollaw il-fatturi ta' tfixkil, inkluż preskrizzjoni preferenzjali ta' varenicline lill-pazjenti aktar b'saħħithom, għalkemm hemm il-possibbiltà ta' tfixkil residwu.

Tnejn mill-istudji ma sabu ebda differenza fir-riskju ta' kura fl-isptar minhabba avvenimenti newropsikjatriċi bejn l-utenti ta' varenicline u l-utenti ta' garez tan-nikotina (Proporzjon ta' Periklu [HR] 1.14; 95% Intervall ta' Kunfidenza [CI]: 0.56–2.34 fl-ewwel studju, u 0.76; 95% CI: 0.40-1.46 fit-tieni studju). Il-hila li jiġu skoperti differenzi f'dawn iż-żewġ studji kienet limitata. It-tielet studju ma rrapporta ebda differenza fir-riskju ta' avvenimenti avversi psikjatriċi matul żjara f'dipartiment tal-emergenza jew dhul l-isptar għal kura bejn l-utenti ta' varenicline u l-utenti ta' bupropion (HR 0.85; 95% CI: 0.55-1.30). Abbażi ta' rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq, bupropion jista' jkun assoċjat ma' avvenimenti newropsikjatriċi avversi.

Ir-raba' studju ma wera ebda evidenza ta' riskju oghla ta' ħsara fatali u mhux fatali fuq l-individwu nnifsu (HR ta' 0.88; 95% CI: 0.52-1.49) f'pazjenti li ġew ordnati varenicline meta mqabbla ma' pazjenti li ġew ordnati NRT. Rari kien osservat suwiċidju matul it-tliet xhur wara li l-pazjenti bdew kwalunkwe kura b'medicina (żewġ każijiet f'31,260 utent ta' varenicline u sitt każijiet f'81,545 utent ta' NRT).

#### Studju Koorti dwar it-Tqala

Studju koorti bbażat fuq il-popolazzjoni qabbel trabi esposti għal CHAMPIX *in utero* (N=335) ma' trabi mwielda minn ommijiet li pejpu waqt it-tqala (N=78,412) u trabi mwielda minn ommijiet li ma jpejpu (N=806,438). F'dan l-istudju, it-trabi esposti għal CHAMPIX *in utero* meta mqabbla ma' trabi mwielda minn ommijiet li pejpu waqt it-tqala kellhom rati aktar baxxi ta' malformazzjonijiet kongenitali (3.6% vs 4.3%), twelid mejjet (0.3% vs 0.5%), twelid qabel iż-żmien (7.5% vs 7.9%), li kienu żgħar għall-età ta' ġestazzjoni (12.5% vs 17.1%), u qsim qabel iż-żmien tal-membrana (3.6% vs 5.4%).

## 5.2 Taghrif farmakokinetiku

### Assorbiment

Il-konċentrazzjonijiet massimi ta' varenicline fil-plasma generalment iseħħu 3-4 sigħat wara li jingħata mill-halq. Wara l-amministrazzjoni orali ta' dozi multipli lil voluntiera b'saħħithom, kondizzjonijiet stabbli kienu miksuba fi żmien 4 ijiem. L-assorbiment wara amministrazzjoni orali huwa prattikament komplet u d-disponibilità sistemika hija għolja. Il-bijodisponibilità orali ta' varenicline mhix affettwata mill-ikel jew mill-hin li tingħata d-doża.

### Distribuzzjoni

Varenicline jitqassam fit-tessuti, inkluż il-moħħ. Il-volum apparenti tad-distribuzzjoni kien bħala medja 415-il litru (%CV=50) fl-istat stabbli. It-tqabbid ta' varenicline mal-proteini tal-plasma hu baxx ( $\leq 20\%$ ) u indipendenti kemm mill-eta' kif ukoll mill-funzjoni tal-kliewi. Fl-annimali gerriema, varenicline jiġi trasferit minn ġol-plaċenta u johroġ fil-halib.

### Bijotrasformazzjoni

Varenicline jiġi sottopost għal metabolizmu minimu bi 92% tad-doża jitneħħa mhux modifikat fl-awrina u anqas minn 10% jitneħħa bħala metaboliti. Il-metaboliti minuri fl-awrina jinkludu varenicline N-carbamoylglucuronide u hydroxyvarenicline. Fiċ-ċirkolazzjoni, varenicline jiġbor 91% tal-materjal relatat mal-medicina. Il-metaboliti minuri fiċ-ċirkolazzjoni jinkludu varenicline N-carbamoylglucuronide u N-glucosylvarenicline.

L-istudji *in vitro* juru li varenicline ma jinibixxi l-enzimi taċ-ċitokromu P450 ( $IC_{50} > 6,400$  ng/ml). L-enzimi P450 ittestjati għall-inibizzjoni kienu: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, u 3A4/5. Barra minn hekk, fl-epatoċiti umani *in vitro*, varenicline ġie muri li ma jinduċix l-attività ta' l-enzimi 1A2 u 3A4 taċ-ċitokromu P450. Għalhekk, varenicline mhux probabbli li jbidel il-farmakokinetika ta' komposti li jiġu mmetabolizzati prinċipalment minn enzimi taċ-ċitokromu P450.

### Eliminazzjoni

Il-half life ta' l-eliminazzjoni ta' varenicline hi bejn wieħed u ieħor 24 siegħa. L-eliminazzjoni ta' varenicline mill-kliewi ssir prinċipalment permezz ta' filtrazzjoni glomerulari flimkien ma' sekrezzjoni tubulari attiva permezz tat-trasportatur katjoniku organiku, OCT2. (ara sezzjoni 4.5).

### Lineari/Mhux lineari

Varenicline jippreżenta kinetiċi lineari meta jingħata bħala doża waħda (0.1 sa 3 mg) jew f'dozi ripetuti minn 1 sa 3 mg/ġurnata.

### Farmakokinetiċi f'popolazzjonijiet speċjali ta' pazjenti

M'hemmx differenzi klinikament sinifikanti fil-farmakokinetiċi ta' varenicline b'rabta ma' l-eta', ir-razza, is-sess tal-persuna, l-abitudni tat-tipjip jew l-użu ta' prodotti medicinali konkomitanti, kif muri fi studji speċifiċi ta' farmakokinetika u f'analizi farmakokinetiċi tal-popolazzjoni.

### *Indeboliment tal-fwied*

Minhabba n-nuqqas ta' metabolizmu epatiku sinifikanti, il-farmakokinetiċi ta' varenicline ma għandhomx jiġu affettwati f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 4.2).

### *Indeboliment tal-kliewi*

Il-farmakokinetika ta' varenicline ma kinux modifikati f'pazjenti b'indeboliment hafif tal-kliewi (clearance stmata tal-kreatinina  $> 50$  ml/min u  $\leq 80$  ml/min). F'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi moderat (clearance stmat tal-kreatinina  $\geq 30$  ml/min u  $\leq 50$  ml/min), l-espożizzjoni għal varenicline

żdiedet b'darba u nofs meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali (clearance stmata tal-kreatinina > 80 ml/min). F'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (clearance stmata tal-kreatinina < 30 ml/min), l-espozizzjoni għal varenicline żdiedet bi 2.1 drabi. F'pazjenti li kienu fl-aħħar stadju tal-mard tal-kliewi (ESRD), varenicline gie mnehhi b'mod effiċjenti permezz ta' hemodijalizi (ara sezzjoni 4.2).

#### *Pazjenti anzjani*

Il-farmakokinetika ta' varenicline f'pazjenti anzjani b'funzjoni tal-kliewi normali (eta' 65-75 sena) hi simili għal dik ta' pazjenti adulti iżgħar (ara sezzjoni 4.2). Għal pazjenti anzjani b'funzjoni tal-kliewi mnaqqsa jekk joghgbok irreferi għal sezzjoni 4.2.

#### *Popolazzjoni Pedjatrika*

Il-farmakokinetiċi ta' varenicline f' doži singli u multipli, ġew investigati f' pazjenti pedjatriċi li għandhom bejn 12 u 17 -il sena, u kienu bejn wieħed u iehor proporzjonali għad-doża, bejn doži ta' 0.5 mg u 2 mg kulljum kif ġew studjati. L-espozizzjoni sistemika, waqt stat stabbli f' pazjenti adoloxxenti li l-piż tagħhom >55 kg, kif valutata bl-AUC (0-24), kienet komparabbli ma dik osservata meta ngħataw l-istess doži fil-popolazzjoni adulta. Meta inagħtaw 0.5 mg darbtejn kuljum, l-espozizzjoni tal-gurnata fi stat stabbli kienet, b' medja oġhla (bejn wieħed u iehor b' 40%) f' pazjenti adoloxxenti li l-piż tagħhom ≤ 55 kg meta mqabbla ma dik innutata fil-popolazzjoni adulta. L-effikaċja u s-sigurtà ma gietx muriġa f' popolazzjoni pedjatrika taħt it-18 -il sena u ma jistax ikun hemm l-ebda rakkomandazzjoni ta' pozoloġija (ara sezzjoni 4.2).

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina**

Informazzjoni mhux klinika ma turi l-ebda periklu speċjali għall-bniedem fuq il-baži ta' studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, tossiċità b'doži ripetuti, ġenotossiċità, fertilità u żvilupp ta' l-embriju u l-fetu. Fil-firien irġiel li ngħataw doži ta' varenicline għal sentejn, kien hemm żieda relatata mad-doża fl-inkidenza ta' ibernoma (tumur tax-xaħam kannella). Fil-frieh ta' firien tqal ikkurati b'varenicline kien hemm tnaqqis fil-fertilità u żidiet fir-rispons ta' hasda għall-hoss (ara sezzjoni 4.6). Dawn l-effetti ġew osservati biss f'espozizzjonijiet meqjusa suffiċjentement akbar mill-espozizzjoni massima fil-bniedem u b'hekk għandhom rilevanza skarsa għall-użu kliniku. Informazzjoni mhux klinika tindika li varenicline għandu kwalitajiet rinforzanti għalkemm anqas qawwija min-nikotina. Fl-istudji kliniċi fuq il-bniedem, varenicline wera potenzjal baxx ta' abbuż.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi**

#### Qalba tal-pilloli

Cellulose, Microcrystalline  
Calcium Hydrogen Phosphate Anhydrous  
Croscarmellose Sodium  
Silica, colloidal anhydrous  
Magnesium Stearate

#### Kisja tar-rita

Hypromellose  
Titanium Dioxide (E171)  
Macrogol 400  
Triacetin

### **6.2 Inkompatibilitajiet**

Ma jgħoddx f'dan il-każ.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Fliexken: Sentejn.

Folji: 3 snin

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Folji: Ahżen f' temperatura taħt 30°C

Fliexkun tal-HDPE: Dan il-prodott mediċinali ma jehliegħ kondizzjonijiet speċjali għall-ħażna.

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

#### Pakketti ta' manteniment

Folji tal-PCTFE/PVC b'rinforz ta' folja ta' l-aluminju f'pakkett li fih 28 x 0.5 mg pillola miksija b'rita f'pakkett sekondarju tal-kartun issigillat bis-sħana.

Folji tal-PCTFE/PVC b'rinforz ta' folja ta' l-aluminju f'pakkett li fih 56 x 0.5 mg pillola miksija b'rita f'pakkett sekondarju tal-kartun issigillat bis-sħana.

Folji tal- PVC b'rinforz ta' folja ta' l-aluminju f'pakkett li fih 28 x 0.5 mg pillola miksija b'rita f'pakkett sekondarju tal-kartun issigillat bis-sħana.

Folji tal- PVC b'rinforz ta' folja ta' l-aluminju f'pakkett li fih 56 x 0.5 mg pillola miksija b'rita f'pakkett sekondarju tal-kartun issigillat bis-sħana.

Fliexkun magħmul minn politin ta' densità għolja (HDPE) b'għeluq tal-polipropelin reżistenti għat-tfal u induction seal magħmul minn folja ta' l-aluminju/politin li fih 56 x 0.5 mg pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għal skop kummerċjali.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema**

L-ebda htigijiet speċjali.

## **7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Il-Belġju

## **8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

## **9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 26 ta' Settembru 2006

Data tal-aħħar tiġdid: 29 ta' Ġunju 2016

## **10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA**

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropea dwar il-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.



## 1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

CHAMPIX 1 mg pilloli miksijin b'rita

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 1 mg ta' varenicline (bhala tartrat).

Ghal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita ta' 5 mm x 10 mm

Pilloli ta' lewn ikhal ċar, bikonvessi, forma ta' kapsula, bi “Pfizer” imnaqqxa fuq naħa u “CHX 1.0” fuq in-naħa l-oħra.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

CHAMPIX huwa indikat għat-twaqqif tat-tipjip f'persuni adulti.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

#### Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hi 1 mg varenicline darbtejn kuljum wara ġimgħa titrazzjoni kif ġej:

Jum 1 - 3:	0.5 mg darba kuljum
Jum 4 - 7:	0.5 mg darbtejn kuljum
Jum 8 - Tmiem tal-kura:	1 mg darbtejn kuljum

Il-pazjent għandu jiffissa data meta għandu jieqaf mit-tipjip. Id-doži ta' CHAMPIX normalment għandhom jinbdeu minn ġimgħa jew tnejn qabel din id-data (ara sezzjoni 5.1). Il-pazjenti għandhom jiġu kkurati b'CHAMPIX għal 12-il ġimgħa.

Fil-każ tal-pazjenti li jkunu qatgħu b'suċċess it-tipjip fit-tmiem tat-12 -il ġimgħa, jista' jiġi kkunsidrat kors addizzjonali ta' 12-il ġimgħa kura b'CHAMPIX b'doża ta' 1 mg darbtejn kuljum għall-manteniment tal-astinenza (ara sezzjoni 5.1).

Approwċ gradwali għall-waqfien mit-tipjip b'CHAMPIX għandu jiġi kkunsidrat għal pazjenti li mhumiex kapaċi jew ma jkunux iridu jieqfu f'daqqa. Il-pazjenti għandhom inaqqsu t-tipjip matul l-ewwel 12-il ġimgħa ta' kura u jieqfu sat-tmiem ta' dak il-perijodu ta' kura. Il-pazjenti għandhom imbagħad ikomplu jiehdu CHAMPIX għal 12-il ġimgħa oħra għal total ta' 24 ġimgħa ta' kura (ara sezzjoni 5.1).

Pazjenti li jkunu motivati biex jieqfu jpejpu u li ma rnexxielhomx jieqfu jpejpu matul terapija b'CHAMPIX fil-passat, jew li rkadew wara l-kura, jistgħu jibbenefikaw minn tentattiv iehor li jaqtgħu s-sigaretta b'CHAMPIX (ara sezzjoni 5.1).

Pazjenti li ma jistgħux jittolleraw reazzjonijiet avversi ta' CHAMPIX jista' jkollhom id-doża mnaqqsa b'mod temporanju jew permanenti għal 0.5 mg darbtejn kuljum.

Fit-terapija għal waqfien mit-tipjip, ir-riskju ta' rikaduta għat-tipjip huwa għoli fil-perijodu immedjatament wara t-tmiem tal-kura. Fil-każ ta' pazjenti b'riskju għoli ta' rikaduta, jista' jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża (ara sezzjoni 4.4).

#### *Pazjenti anzjani*

Mhux mehtieg aġġustament fid-doża għal pazjenti anzjani (ara sezzjoni 5.2). Billi l-pazjenti anzjani huma aktar probabbli li jkollhom funzjoni tal-kliewi mnaqqsa, min jordna l-medicina għandu jikkunsidra l-istat tal-kliewi ta' pazjent anzjan.

#### **Indeboliment tal-kliewi**

M'hemmx bżonn aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi hafif (tnehhija stmata tal-kreatinina > 50 ml/min u ≤80 ml/min) għal moderat (tnehhija stmata tal-kreatinina ≥30 ml/min u ≤50 ml/min).

Għall-pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi li jesperjenzaw reazzjonijiet avversi li ma jkunux tollerabbli, id-doża tista' titnaqqas għal 1 mg darba kuljum.

Għall-pazjenti b'indeboliment akut tal-kliewi (tnehhija stmata tal-kreatinina < 30 ml/min), id-doża rakkomandata ta' CHAMPIX hi 1 mg darba kuljum. Id-doża għandha tibda b'0.5 mg darba kuljum għall-ewwel 3 ijiem u mbagħad tiżdied għal 1 mg darba kuljum. Fuq il-bażi ta' esperjenza klinika insuffiċjenti b'CHAMPIX f'pazjenti b'mard tal-kliewi ta' l-aħħar stadju, mhix rakkomandata kura f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti (ara sezzjoni 5.2).

#### *Indeboliment tal-fwied*

Mhux mehtieg aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

#### *Użu fit-tfal*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' CHAMPIX fit-tfal jew l-adoloxxenti ta' taħt it-18-il sena ma ġewx determinati s'issa. Dejta disponibbli hi deskritta fis-sezzjoni 5.2 imma l-ebda rakkomandazzjoni fuq il-pożoloġija ma tista' tinghata.

#### Metodu ta' kif għandu jinghata

CHAMPIX huwa għal użu orali u l-pilloli għandhom jinbelgħu shaħ bl-ilma. CHAMPIX jista' jittiehed ma' l-ikel jew wahdu.

### **4.3 Kontra-indikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

#### Effett tal-waqfien mit-tipjip

Il-bidliet fiżjoloġiċi li jirrizultaw minn waqfien mit-tipjip, bi jew mingħajr kura b'CHAMPIX, jistgħu jibdlu l-farmakokinetiċi jew il-farmakodinamiċi ta' xi prodotti mediċinali, li għalihom jista' jkun mehtieg aġġustament fid-doża (eżempji jinkludu t-theophylline, il-warfarin u l-insulina). Billi t-tipjip jinduċi CYP1A2, waqfien mit-tipjip jista' jirrizulta f'żieda fil-livelli tas-sottostrati ta' CYP1A2 fil-plasma.

#### Sintomi newropsikjatriċi

Bdil fl-imġiba jew hsieb, psikosi, bdil fil-burdati, attitudni aggressiva, dipressjoni, ideat u atteġġjamenti ta' suwiċidju u attentati ta' suwiċidju, ġew irrappurtati f'pazjenti li jkunu qed jippruvaw jieqfu jpejpu b'CHAMPIX waqt sorveljanza tal-prodott wara t-tqegħid fis-suq.

Studju kbir li fih il-parteċipanti ntgħażlu b' mod każwali, double-blind, attiv u kkontrollat mill-plaċebo twettaq sabiex iqabbel ir-riskju ta' avvenimenti newropsikjatriċi serji f' pazjenti li għandhom u li m'għandhomx storja ta' disturbi psikjatriċi kkurati għal twaqqif mit-tipjip b' varenicline, bupropion, garež ta' terapija ta' sostituzzjoni tan-nikotina (NRT, nicotine replacement therapy) (NRT) jew plaċebo. Il-punt tat-tmim tas-sigurtà primarja kien kompost ta' avvenimenti newropsikjatriċi avversi li ġew irrapportati fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis suq.

L-użu ta' varenicline f' pazjenti bi jew mingħajr storja ta' disturbi psikjatriċi ma kienx assoċjat ma' riskju miżjud ta' avvenimenti avversi newropsikjatriċi serji fil-punt tat-tmim primarju kompost meta mqabbel mal-plaċebo (ara sezzjoni 5.1 **Tagħrif farmakodinamiku** – *Studju f' Individwi bi jew mingħajr Storja ta' Disturbi Psikjatriċi*).

Burdati dipressivi, li rarament jinkludu ideat ta' suwiċidju u attentati ta' suwiċidju, jistgħu jkunu sintomu ta' twaqqif tan-nikotina.

L-ispeċjalisti kliniċi għandhom ikunu konxji li jista' jkun hemm sintomi newropsikjatriċi serji f' pazjenti li jkunu qed jippruvaw jieqfu jpejpu bil-kura jew mingħajrha. Jekk isehħu sintomi newropsikjatriċi serji waqt kura b' varenicline, il-pazjenti għandhom iwaqqfu varenicline minnufih u għandhom jikkuntattjaw lil professjonista tal-kura tas-saħħa għal evalwazzjoni mill-ġdid tal-kura.

#### Storja ta' disturbi psikjatriċi

Il-waqfien mit-tipjip, bi jew mingħajr il-farmakoterapija ġie assoċjat mal-aggravament ta' mard psikjatriku prezenti (eż. depressjoni)

Studji dwar il-waqfien mit-tipjip b' CHAMPIX ipprovdew dejta f' pazjenti bi storja ta' disturbi psikjatriċi (ara sezzjoni 5.1).

Fi prova klinika tal-waqfien mit-tipjip, avvenimenti avversi newropsikjatriċi kienu rrapportati b' mod aktar frekwenti f' pazjenti bi storja ta' disturbi psikjatriċi meta mqabbla ma' dawk mingħajr storja ta' disturbi psikjatriċi, irrispettivament mill-kura (ara sezzjoni 5.1).

Għandha tingħata attenzjoni lill-pazjenti bi storja ta' mard psikjatriku fil-passat. Dawn il-pazjenti għandhom jiġu avzati bix-xieraq.

#### Aċċessjonijiet

Fi provi kliniċi u fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis suq f' pazjenti ttrattati b' CHAMPIX, kien hemm rapporti ta' aċċessjonijiet f' pazjenti li kellhom jew qatt ma kellhom aċċessjonijiet qabel. CHAMPIX għandu jintuża bil-galbu f' pazjenti li kellhom aċċessjonijiet qabel jew kundizzjonijiet oħra li potenzjalment jistgħu jżidu ċ-ċans ta' aċċessjonijiet.

#### Twaqqif tal-kura

Fit-tmim tal-kura, it-twaqqif ta' CHAMPIX ġie assoċjat ma' zieda fl-irritabilità, xenqa ta' tipjip, depressjoni, u/jew nuqqas ta' rqad f' sa 3% tal-pazjenti. Min jordna l-medicina għandu jinforma lill-pazjent f' dak ir-rigward u jiddiskuti jew jikkunsidra l-htieġa li titnaqqas id-doża.

#### Episodji kardjovaskulari

Il-pazjenti li qed jieħdu CHAMPIX għandhom ikunu avzati biex jinfurmaw lit-tabib tagħhom jekk ikollhom sintomi kardjovaskulari ġodda jew sintomi kardjovaskulari li marru għall-aġħar. Il-pazjenti għandhom iffittxu għajjnuna medika immedjatament jekk ikollhom sinjali jew sintomi ta' infart mijokardjaku jew puplesija (ara sezzjoni 5.1).

## Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva

Kien hemm rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq dwar reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva, li jinkludu angjoedema f'pazjenti ttrattati b'varenicline. Sinjali kliniċi nkludew nefha fil-wiċċ, haq (Isien, xofftejn u hniek), għonq (grizmejn u laringi) u l-idejn u s-saqajn. Rari kien hemm rapporti ta' angjoedema b'riskju ta' fatalità li kellha bżonn attenzjoni medika urgenti minhabba li kien hemm diffikulta' serja fis-sistema respiratorja. Pazjenti li jesperjenzaw dawn is-sintomi għandhom iwaqqfu t-ttrattament b'varenicline u jikkuntattjaw professjonista tas-saħħa immedjatament.

## Reazzjonijiet tal-ġilda

Kien hemm ukoll rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' reazzjonijiet rari imma severi tal-ġilda, li jinkludu sindromu Stevens-Johnson Syndrome u Erythema Multiforme f'pazjenti li wżaw varenicline. Minhabba li dawn ir-reazzjonijiet tal-ġilda huma ta' riskju għas-saħħa, pazjenti għandhom iwaqqfu t-ttrattament ma l-ewwel sinjal ta' raxx fil-ġilda jew reazzjoni fil-ġilda, u jikkuntattjaw professjonista tas-saħħa immedjatament.

### **4.5 Prodotti mediċinali oħra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarijiet oħra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott**

Fuq il-bażi tal-karatteristiċi ta' varenicline u l-esperjenza klinika sa issa, CHAMPIX m'għandux interazzjonijiet kliniċi importanti ma' mediċini oħra. Mhux irrakkomandat aġġustament fid-doża ta' CHAMPIX jew tal-prodotti mediċinali mogħtija miegħu elenkati hawn taħt.

Studji *in vitro* jindikaw li varenicline mhux probabbli li jibdel il-farmakokinetiċi ta' komposti li jiġu metabolizzati primarjament minn enzimi taċ-ċitokromu P450.

Barra minn hekk, billi l-metabolizmu ta' varenicline jirrappreżenta anqas minn 10% ta' l-eliminazzjoni tiegħu, sustanzi attivi magħrufa li jaffettwaw is-sistema taċ-ċitokromu P450 mhumiex probabbli li jbiddu l-farmakokinetiċi ta' varenicline (ara sezzjoni 5.2) u għalhekk m'għandux ikun meħtieġ aġġustament fid-doża ta' CHAMPIX.

Studji *in vitro* juru li varenicline ma jinibixxix il-proteini tat-trasport renali uman f'konċentrazzjonijiet terapewtiċi. Għalhekk, sustanzi attivi li jiġu eliminati permezz ta' sekrezzjoni renali (p.e. metformin - ara taħt) mhumiex probabbli li jiġu affettwati b'varenicline.

## Metformin

Varenicline ma affettwax il-farmakokinetiċi ta' metformin. Metformin ma kellux effett fuq il-farmakokinetiċi ta' varenicline.

## Cimetidine

L-amministrazzjoni ta' cimetidine ma' varenicline żiedet l-espożizzjoni sistemika ta' varenicline b'20% minhabba tnaqqis fl-eliminazzjoni renali ta' varenicline. Mhux rakkomandat aġġustament fid-doża bbażat fuq l-amministrazzjoni konkomitanti ta' cimetidine f'pazjenti b'funzjoni tal-kliwi normali jew f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi ħafif għal moderat. F'pazjenti b'indeboliment akut tal-kliwi, l-użu f'daqqa ta' cimetidine u varenicline għandu jiġu evitat.

## Digoxin

Varenicline ma bidilx il-farmakokinetiċi fissi ta' digoxin.

## Warfarin

Varenicline ma bidilx il-farmakokinetiċi ta' warfarin. Varenicline ma affettwax il-hin li jiehu d-demmi biex jagħqad (INR). Il-waqfien mit-tipjip innifsu jista' jwassal għal bidliet fil-farmakokinetiċi ta' warfarin (ara sezzjoni 4.4).

## Alkohol

Hemm tagħrif kliniku limitat dwar kwalunkwe interazzjoni potenzjali bejn l-alkohol u varenicline. Kien hemm rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' zieda fl-effetti intossikanti tal-alkohol f'pazjenti kkurati b'varenicline. Relazzjoni kawżali bejn dawn l-avvenimenti u l-użu ta' varenicline ma gietx stabbilita.

## Użu ma' terapiji oħra għal waqfien mit-tipjip

### *Bupropion*

Varenicline ma biddilx il-farmakokinetiċi fissi ta' bupropion.

### *Terapija ta' sostituzzjoni tan-nikotina (NRT)*

Meta varenicline u NRT transdermali ngħataw flimkien lil persuni li jpejpu għal tnax-il ġurnata, kien hemm tnaqqis statistiku sinifikanti fil-pressjoni sistolika medja tad-demmi (medja 2.6 mmHg) imkejla fl-aħħar jum ta' l-istudju. F'dan l-istudju, l-inċidenza tad-dardir, uġiġh ta' ras, rimettar, sturdament, dispepsja, u gheja kienet akbar għall-kombinazzjoni milli għan-NRT waħedha.

Is-sigurta' u l-effikaċja ta' CHAMPIX ma' terapiji oħra għal waqfien mit-tipjip ma ġewx studjati.

## **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

### Tqala

Ammont moderat ta' dejta dwar l-użu waqt it-tqala juri li m'hemm l-ebda effett ta' formazzjoni difettuża jew effetti tossiċi fil-fetu/tarbija tat-twelid wara l-użu ta' varenicline (ara sezzjoni 5.1).

Studji f'annimali urew effetti tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Bħala prekawzjoni hu preferribbli li ma jintuzax varenicline waqt it-tqala (ara sezzjoni 5.1).

### Treddigh

Mhux magħruf jekk varenicline jitneħhiex fil-halib uman. L-istudji fuq l-annimali jissuggerixxu li varenicline jitneħha fil-halib uman. Deċizjoni dwar jekk it-treddigh jissoktax/jitwaqqaf jew jekk it-terapija b'CHAMPIX tissoktax/titwaqqaf għandha tittiehed billi jiġi kkunsidrat il-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija b'CHAMPIX għall-mara.

### Fertilità

M'hemm l-ebda tagħrif kliniku dwar l-effetti ta' varenicline fuq il-fertilità.

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji standard tal-fertilità ta' ġrieden maskili u femminili, ma wera l-ebda periklu għall-bnedmin (ara sezzjoni 5.3).

## **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

CHAMPIX jista' jkollu effett zġhir jew moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem il-magni.

CHAMPIX jista' jikkawża sturdament, ngħas u telfien temporanju mis-sensi, u għalhekk jista' jaffettwa l-hila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti huma mogħtija parir biex ma jsuqux, ma

jhaddmux makkinarju kumpless u ma jinvolvux ruhhom f'attivitajiet oħrajn li jistgħu jkunu perikolużi sakemm ikun magħruf jekk dan il-prodott mediċinali jaffettwax il-hila tagħhom biex iwettqu dawn l-attivitajiet.

#### 4.8 Effetti mhux mixtieqa

##### Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Il-waqfien mit-tipjip bi jew mingħajr kura huwa assoċjat ma' diversi sintomi. Pereżempju, burdata disforika jew depressa; nuqqas ta' rqađ, irritabilita', frustrazzjoni jew rabja; ansjeta'; diffikulta' biex tikkonċentra; irrekwitezza; ritmu tal-qalb imnaqqas; żieda fl-aptit jew żieda fil-piż ġew irrapportati f'pazjenti li ppruvaw jaqtgħu t-tipjip. Ma sar l-ebda tentattiv fit-tfassil jew fl-analiżi ta' l-istudji b'CHAMPIX biex issir distinzjoni bejn reazzjonijiet avversi marbuta mal-kura bil-mediċina taht studju jew dawk possibbilment assoċjati mat-twaqqif tan-nikotina. Ir-reazzjonijiet avversi tal-mediċina huma bbażati fuq evalwazzjoni tad-dejta minn studji ta' fażi 2-3 ta' qabel it-tqegħid fis-suq u aġġornati skont id-dejta miġbura minn 18-il studju ta' qabel u ta' wara t-tqegħid fis-suq ikkontrollati bi placebo, inklużi madwar 5,000 pazjent ikkurati b'varenicline.

Fil-pazjenti kkurati bid-doża rakkomandata ta' 1mg darbtejn kuljum wara perijodu ta' titrazzjoni inizjali, l-episodju avvers li ġie rrapportat l-aktar kien id-dardir (28.6%). Fil-maġġoranza tal-kazijiet id-dardir seħħ kmieni fil-perijodu ta' kura, kien ta' severita' hafifa għal moderata u rari wassal għal twaqqif tal-kura.

##### Sommarju ttabulat tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi kollha fit-tabella ta' hawn taht, li sehew b'incidenza akbar mill-placebo huma elenkati bis-sistema tal-klassifika ta' l-organi u l-frekwenza ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ) u rari ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma ppreżentati skont kemm huma serji.

<b>Sistema tal-Klassifika ta' l-Organi</b>	<b>Reazzjonijiet Avversi għall-Mediċina</b>
<b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b>	
Komuni hafna	Rinofaringite
Komuni	Bronkite, sinozite
Mhux komuni	Infezzjoni fungali, infezzjoni virali
<b>Disturbi fid-dem u fis-sistema limfatika</b>	
Rari	Tnaqqis fl-ghadd tal-plejlits
<b>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</b>	
Komuni	Żieda fil-piż, żieda fl-aptit, nuqqas t'aptit
Mhux komuni	Iperglicemija
Rari	Dijabete mellitus, polydipsia
<b>Disturbi psikjatriċi</b>	
Komuni hafna	Holm mhux normali, nuqqas ta' rqađ
Mhux komuni	Ideat ta' suwiċidju, aggressjoni, reazzjoni ta' paniku, ħsieb mhux normali, irrekwitezza, tibdil fil-burdata, dipressjoni*, ansjeta'*, allucinazzjonijiet*, żieda fil-libido, tnaqqis fil-libido
Rari	Psikożi, ħmar il-lejl, attitudni mhux normali, disforja, bradyfrenija
<b>Disturbi fis-sistema nervuza</b>	
Komuni hafna	Ugħigh ta' ras
Komuni	Nghas, sturdament, toghma hażina
Mhux komuni	Aċċessjoni, tregħid, letargija, ipoestesija
Rari	Aċċident ċerebrovaskulari, ipertonja, dysarthria, koordinazzjoni mhux normali, hypogewsja, disturb fir-ritmu ċirkadjani tal-irqad
Mhux magħruf	Telf temporanju mis-sensi

<b>Sistema tal-Klassifika ta' l-Organi</b>	<b>Reazzjonijiet Avversi ghall-Medicina</b>
<b>Disturbi fl-ghajnejn</b>	
Mhux komuni	Kongunktivite, ugigh fl-ghajnejn
Rari	Skotoma, tifi tal-kulur tal-isklera, midrijasi, fotofobija, mijopija, zieda fid-dmugh
<b>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</b>	
Mhux komuni	Zanzin tal-widnejn
<b>Disturbi tal-qalb</b>	
Mhux komuni	Infart mijokardijaku (attakk tal-qalb), angina pectoris, takikardija,
Rari	palpitazzjonijiet, zieda fir-ritmu tal-qalb Fibrillazzjoni ta' l-atriji, depressjoni fis-segment ST fuq l-elektrokardjogramma, tnaqqis fil-wisa' tat-T wave fuq l-elektrokardjogramma
<b>Disturbi vaskulari</b>	
Mhux komuni	Pressjoni tad-demem aktar gholja, fawra
<b>Disturbi respiratorji, toracici u medjastinali</b>	
Komuni	Dispnea, soghla
Mhux komuni	Infjammazzjoni tal-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju, kongestjoni tal-apparat respiratorju, disfonja, rinite allergika, irritazzjoni tal-gerzuma, kongestjoni tas-sinus, sindromu tas-soghla fil-parti ta' fuq tal-passaggh tan-nifs, imhat
Rari	Ugigh fil-laringi, inhir
<b>Disturbi gastro-intestinali</b>	
Komuni hafna	Dardir
Komuni	Marda tar-rifluss gastro-esofagali, rimettar, stitikezza, dijarea, distensjoni addominali, ugigh addominali, ugigh fis-snien, dispepsja, gass fl-istonku, halq xott
Mhux komuni	Haematochezia, gastrite, bidla fil-mudell ta' l-ippurgar tieghek, tifwiq, aphthous stomatitis, ugigh fil-hanek
Rari	Ematemesi, purgar mhux normali, ilsien miksi
<b>Disturbi fil-gilda u fit-tessuti ta' taht il-gilda</b>	
Komuni	Raxx, hakk
Mhux komuni	Eritema, akne, iperidrosi, taghriq bil-lejl
Rari	Reazzjonijiet severi fil-gilda, li jinkludu sindrome Stevens Johnson u Erythema Multiforme, angjoedema
<b>Disturbi muskolu-skeltrali u tal-connective tissue</b>	
Komuni	Artralgja, ugigh fil-muskoli, ugigh fid-dahar
Mhux komuni	Spazmi fil-muskoli, ugigh fil-muskoli u fl-ghadam tas-sider
Rari	Ebusija tal-gogi, kostokondrite
<b>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</b>	
Mhux komuni	Pollakijurja, notturja
Rari	Glikosurja, polijurja
<b>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</b>	
Mhux komuni	Mestrwazzjoni esagerata
Rari	Tnixxija vaginali, disfunzjoni sesswali
<b>Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata</b>	
Komuni	Ugigh fis-sider, gheja
Mhux komuni	Diqa fis-sider, mard bhall-influenza, deni, astenja, telqa
Rari	Sensazzjoni ta' kesha, cеста

<b>Sistema tal-Klassifika ta' l-Organi</b>	<b>Reazzjonijiet Avversi ghall-Medicina</b>
<b>Stharrig</b>	
Komuni	Test tal-funzjoni tal-fwied mhux normali
Rari	Analizi tas-semen mhux normali, zieda fil-proteina reattiva Ċ, tnaqqis tal-kalcju fid-demm
* Il-frekwenzi huma stmata fuq studju koorti ta' osservazzjoni wara t-tqeghid fis-sug	

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi ssuspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa ssuspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżzla f' [Appendiċi V](#)**.

#### **4.9 Doża eċċessiva**

Ebda każi ta' doża eċċessiva ma ġew irrapportati fil-provi kliniċi ta' qabel it-tqeghid fis-sug.

F'każ ta' doża eċċessiva, għandhom jiddaħhlu miżuri standard ta' sostenn kif ikun meħtieġ.

Varenicline ġie muri li jiġi dijallizzat f'pazjenti b'mard tal-kliewi ta' l-aħħar stadju (ara sezzjoni 5.2), madankollu, m'hemmx esperjenza ta' dijallizi wara doża eċċessiva.

## **5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU**

### **5.1 Taghrif farmakodinamiku**

Grupp farmakoterapewtiku: Medicini ohra li jaħdmu fuq is-sistema nervuża; Medicini uzati fid-dipendenza fuq in-nicotina, Kodiċi ATC: N07BA03

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Varenicline jaqbad b'affinita' u selettivita' kbira mar-riċevituri nikotiniċi newronali ta' l-aċetilkolina  $\alpha 4\beta 2$ , fejn jaġixxi bhala agonista parzjali - kompost li għandu kemm attivita' agonista, b'effikaċja intrinsika aktar baxxa min-nicotina, u attivitajiet antagonisti fil-preżenza tan-nicotina.

L-istudji ta' l-elettrofizjoloġija *in vitro* u l-istudji newrokimiċi in vivo urew li varenicline jaqbad mar-riċevituri nikotiniċi newronali ta' l-aċetilkolina  $\alpha 4\beta 2$  u jstimula attivita' medjata mir-riċevituri, iżda f'miżura sostanzjalment aktar baxxa min-nicotina. In-nicotina tikkompeti għall-istess post ta' tqabbid tan-nAChR  $\alpha 4\beta 2$  li għalih varinicline għandu affinita' akbar. Għalhekk, varenicline jista' jimblokka b'mod effettiv il-kapaċita' tan-nicotina li tattiva kompletament ir-riċevituri  $\alpha 4\beta 2$  u s-sistema mesolimbika tad-dopamine, il-mekkaniżmu newronali fil-baži tar-rinforz u l-gratifikazzjoni li wiehed iħoss meta jpejjep. Varenicline hu selettiv ħafna u jaqbad b'mod aktar b'saħħtu mas-sottotip tar-riċettur  $\alpha 4\beta 2$  ( $K_i=0.15$  nM) milli ma' riċevituri nikotiniċi ohra komuni ( $\alpha 3\beta 4$   $K_i=84$  nM,  $\alpha 7$   $K_i=620$  nM,  $\alpha 1\beta\gamma\delta$   $K_i=3,400$  nM), jew ma' riċevituri u trasportaturi mhux nikotiniċi ( $K_i > 1\mu\text{M}$ , ħlief għar-riċevituri 5-HT<sub>3</sub>:  $K_i=350$  nM).

#### Effetti farmakodinamiċi

L-effikaċja ta' CHAMPIX fil-waqfien mit-tipjip hija riżultat ta' l-attivita' agonista parzjali ta' varenicline fir-riċevitur nikotiniċu  $\alpha 4\beta 2$  fejn it-tqabbid tiegħu jipproduċi effett suffiċjenti biex itaffi s-sintomi tax-xenqa u l-irtirar (attivita' agonista), waqt li fl-istess ħin jirriżulta fi tnaqqis ta' l-effetti gratifikanti u ta' rinforz billi ma jhallix lin-nicotina taqbad mar-riċevituri  $\alpha 4\beta 2$  (attivita' antagonista).



## Effikaċja u sigurtà klinika

It-terapiji għal waqfien mit-tipjip huma aktar probabbli li jirnexxu għal pazjenti li jkunu mmotivati biex jaqtagħu t-tipjip u li jkunu pprovduti b'parir u b'appoġġ xieraq.

L-effikaċja ta' CHAMPIX fil-waqfien mit-tipjip għet murija fi 3 provi kliniċi li kienu jinvolvu fumaturi kroniċi tas-sigarretti ( $\geq 10$  sigarretti kuljum). Elfejn sitt mija u dsatax (2619)-il pazjent irċevew CHAMPIX 1 mg BID (titrati matul l-ewwel ġimgha), 669 pazjent irċevew bupropion 150 mg BID (ukoll titrati) u 684 pazjent irċevew il-plaċebo.

### *Studji kliniċi komparattivi*

Żewġ provi kliniċi double-blind identiċi qabblu b'mod prospettiv l-effikaċja ta' CHAMPIX (1 mg darbtejn kuljum), bupropion mogħti bil-mod (150 mg darbtejn kuljum) u l-plaċebo fil-waqfien mit-tipjip. F'dawn l-istudji li damu 52 ġimgha, il-pazjenti rċevew kura għal 12-il ġimgha, segwiti minn fazi ta' 40 ġimgha mingħajr kura.

Il-mira ewlenija taż-żewġ studji kien ir-rata ta' waqfien kontinwu ta' 4 ġimghat (4W-CQR) mid-9 sat-12-il ġimgha, ikkonfermata mil-livell tal-monossidu karboniku (CO). Il-mira ewlenija għal CHAMPIX uriet superjorita' statistika fil-konfront ta' bupropion u l-plaċebo.

Wara l-fazi ta' 40 ġimgha mingħajr kura, mira sekondarja importanti għaž-żewġ studji kienet ir-Rata ta' Astinenza Kontinwa (CA) fit-52 ġimgha. Il-CA għet definita bħala l-proporzjoni tal-pazjenti kkurati kollha li ma pejpu (lanqas nifs wiehed ta' sigarrett) minn Ġimgha 9 sa Ġimgha 52 u li ma kellhomx kejl ta' CO fin-nifs minfuħ 'il barra ta'  $> 10$  ppm. Il-4W-CQR (ġimgha 9 sa ġimgha 12) u r-rata tal-CA (ġimgha 9 sa ġimgha 52) minn studju 1 u 2 huma inkluzi fit-tabella li ġejja:

	Studju 1 (n=1022)		Studju 2 (n=1023)	
	4W CQR	CA Wk 9-52	4W CQR	CA Wk 9-52
CHAMPIX	44.4%	22.1%	44.0%	23.0%
Bupropion	29.5%	16.4%	30.0%	15.0%
Plaċebo	17.7%	8.4%	17.7%	10.3%
Odds ratio CHAMPIX vs plaċebo	3.91 p < 0.0001	3.13 p < 0.0001	3.85 p < 0.0001	2.66 p < 0.0001
Odds ratio CHAMPIX vs bupropion	1.96 p < 0.0001	1.45 p = 0.0640	1.89 p < 0.0001	1.72 p = 0.0062

### *Pazjenti li rrapportaw effetti tax-xenqa, irtirar u rinforz tat-tipjip*

Fiż-żewġ Studji 1 u 2 matul il-kura attiva, ix-xenqa u l-astinenza mit-tipjip naqsu b'mod sinifikanti fil-pazjenti magħzula b'mod każwali għal CHAMPIX meta mqabbel mal-plaċebo. CHAMPIX naqqas ukoll b'mod sinifikanti l-effetti rinforzanti tat-tipjip li jistgħu jipperpetwaw il-komportament tat-tipjip f'pazjenti li jpejpu waqt il-kura meta mqabbel mal-plaċebo. L-effett ta' varenicline fuq l-effetti tax-xenqa, l-irtirar u r-rinforz tat-tipjip ma kinux imkejla waqt il-fazi ta' wara fuq perijodu fit-tul mingħajr kura.

### *Studju dwar iż-żamma ta' l-astinenza*

It-tielet studju evalwa l-vantaġġ ta' 12-il ġimgha addizzjonali ta' terapija b'CHAMPIX fuq iż-żamma ta' l-astinenza. Il-pazjenti f'dan l-istudju (n=1,927) nghataw CHAMPIX open-label f'doża ta' 1 mg darbtejn kuljum għal 12-il ġimgha. Il-pazjenti li waqfu jpejpu sa Ġimgha 12 imbagħad ġew magħzula b'mod każwali biex jiċievu jew CHAMPIX (1 mg darbtejn kuljum) jew plaċebo għal 12-il ġimgha oħra għal tul totali ta' l-istudju ta' 52 ġimgha.

Il-mira ewlenija ta' l-istudju kienet ir-rata ta' l-astinenza kontinwa kkonfermata mill-CO minn ġimgha 24 sa ġimgha 24 fil-fazi ta' kura *double-blind*. Mira sekondarja importanti kienet ir-rata ta' l-astinenza kontinwa għal ġimgha 13 sa ġimgha 52.

Dan l-istudju wera s-siwi ta' 12-il ġimgha addizzjonali ta' kura b'CHAMPIX 1 mg darbtejn kuljum għall-manteniment tal-waqfien mit-tipjip meta mqabbel mal-plaċebo; s-superjorita' fil-konfront tal-plaċebo għall-CA nżammet sa ġimgha 52. Ir-rizultati prinċipali huma migbura fil-qosor fit-tabella li ġejja:

**Rata ta' Astinenza Kontinwa f'Individwi bi Champix meta mqabbla ma' Plaċebo**

	CHAMPIX n=602	Plaċebo n=604	Differenza (95% CI)	Odds ratio (95% CI)
CA* wk 13-24	70.6%	49.8%	20.8% (15.4%, 26.2%)	2.47 (1.95, 3.15)
CA* wk 13-52	44.0%	37.1%	6.9% (1.4%, 12.5%)	1.35 (1.07, 1.70)

\*CA: Rata ta' Astinenza Kontinwa

Bhalissa teżisti esperjenza klinika limitata dwar l-użu ta' CHAMPIX fost nies suwed biex tkun tista' tiġi stabbilita l-effikaċja klinika.

*Data flessibbli ta' waqfien mit-tipjip bejn l-ewwel u l-hames ġimgha*

L-effikaċja u s-sigurtà ta' varenicline ġiet evalwata f'persuni li jpejpu li kellhom il-flessibilità biex jaqtgħu it-tipjip bejn l-ewwel u l-hames ġimgha tal-kura. F'dan l-istudju ta' 24 ġimgha, pazjenti ngħataw kura għal 12-il ġimgha segwiti minn 12-il ġimgha mingħajr kura. Is-CQR tal-erba' ġimghat (ġimgha 9 sa ġimgha 12) għal varenicline u l-plaċebo kienet ta' 53.9% u 19.4%, rispettivament (differenza = 34.5, 95% CI: 27.0% - 42.0%) u s-CA ta' ġimgha 9-24 kienet ta' 35.2% (varenicline) vs 12.7% (plaċebo) (differenza = 22.5%, 95% CI: 15.8% - 29.1%). Pazjenti li ma jridux jew mhumiex kapaci jstabbilixxu data biex jiefqu ipejpu fi żmien ġimgha sa ġimghatejn, jistgħu jibdedw il-kura u mbagħad jagħzlu huma stess id-data li jridu jiefqu jpejpu fi żmien 5 ġimghat.

*Studju f'individwi kkurati mill-ġdid b'CHAMPIX*

CHAMPIX ġie evalwat fi studju double-blind, ikkontrollat bi plaċebo, li sar b'CHAMPIX fuq 494 pazjent li kienu għamliu tentattiv fil-passat biex jiefqu jpejpu, u jew ma rnexxielhomx jaqtgħu s-sigaretti jew reġgħu bdew ipejpu wara l-kura. Ġew esklużi individwi li kellhom avveniment avvers ta' ċertu mportanza matul kura fil-passat. L-individwi ntgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 għal CHAMPIX 1 mg darbtejn kuljum (N=249) jew plaċebo (N=245) għal 12-il ġimgha ta' kura u ġew segwiti għal sa 40 ġimgha wara l-kura. Pazjenti inkluzi f'dan l-istudju kienu hađu CHAMPIX għal tentattiv fil-passat biex jiefqu jpejpu (għal tul totali ta' mill-inqas ġimghatejn ta' kura), mill-inqas tliet xhur qabel ma dahlu fl-istudju, u li kienu jpejpu għal mill-inqas erba' ġimghat.

Pazjenti kkurati b'CHAMPIX kellhom rata superjuri ta' astinenza kkonfermata ta' CO matul ġimghat 9 sa 12 u minn ġimghat 9 sa 52 meta mqabbla ma' individwi kkurati bi plaċebo. Ir-rizultati ewlenin huma pprezentati fil-qosor fit-tabella li ġejja:

**Rata ta' Astinenza Kontinwa f'Individwi Kkurati bi Champix meta mqabbla ma' Plaċebo**

	CHAMPIX n=249	Plaċebo n=245	Proporzjon tal-probabilità (95% CI) valur p
CA* ġimgha 9-12	45.0%	11.8%	7.08 (4.34, 11.55), p<0.0001
CA* ġimgha 9-52	20.1%	3.3%	9.00 (3.97, 20.41), p<0.0001

\*CA: Rata ta' Astinenza Kontinwa

*Approvew gradwali għall-waqfien mit-tipjip*

CHAMPIX ġie evalwat fi studju f' double-blind, ikkontrollat bi plaċebo li dam 52 ġimgha, li sar fuq 1,510 individwi li ma kinux kapaci jew li ma ridux jiefqu jpejpu fi żmien erba' ġimghat, iżda li riedu gradwalment inaqqsu t-tipjip tagħhom fuq perijodu ta' 12-il ġimgha qabel ma jiefqu jpejpu għal

kollox. L-individwi ntgħażlu b' mod każwali jew għal CHAMPIX 1 mg darbtejn kuljum (n=760) jew għal placebo (n=750) għal 24 ġimgħa u ġew segwiti wara l-kura sa ġimgħa 52. L-individwi ngħataw parir biex inaqqsu n-numru ta' sigaretti li kienu jpejpu b' mill-inqas 50 fil-mija sat-tmien tal-ewwel erba' ġimgħat tal-kura, segwit minn tnaqqis addizzjonali ta' 50 fil-mija mir-raba' ġimgħa sat-tmien ġimgħa ta' kura, bil-ghan li tintlaħaq astinenza totali sat-12-il ġimgħa. Wara l-fażi ta' tnaqqis inizjali ta' 12-il ġimgħa, l-individwi komplew il-kura għal 12-il ġimgħa ohra. Individwi kkurati b' CHAMPIX kellhom Rata ta' Astinenza Kontinwa oghla b' mod sinifikanti meta mqabbla mal-placebo; ir-rizultati ewlenin qed jintwerew fil-qosor fit-tabella li ġejja:

#### **Rata ta' Astinenza Kontinwa f'Individwi Kkurati bi Champix jew Placebo**

	CHAMPIX n=760	Placebo (n=750)	Proporzjon tal-probabilità (95% CI), valur p
CA* ġimgħa 15- 24	32.1%	6.9%	8.74 (6.09, 12.53) p<0.0001
CA* ġimgħa 21- 52	27.0%	9.9%	4.02 (2.94, 5.50) p<0.0001

\*CA: Rata ta' Astinenza Kontinwa

Il-profil tas-sigurtà ta' CHAMPIX f'dan l-istudju kien konsistenti mal-istudji ta' qabel it-tqegħid fis-suq.

#### *Pazjenti b' mard tal-qalb*

CHAMPIX kien evalwat fi studju randomizzat, *double-blind*, ikkontrollat bil-placebo f' suġġetti li għandhom mard tal-qalb stabbli (bil-pressjoni għolja jew le) li kienu dijanjostikati għal aktar minn xahrejn. Suġġetti magħzula bl-addoċċ ingħataw CHAMPIX 1 mg darbtejn kuljum (n=353) jew placebo (n=350) għal 12-il ġimgħa li mbagħad kienu osservati għal 40 ġimgħa wara t-trattament. Is-CQR wara erba' ġimgħat fuq varenicline u l-placebo kienet 47.3% u 14.3%, rispettivament u s-CA ta' ġimgħa 9-52 kienet 19.8% (varenicline) vs 7.4% (placebo).

Imwiet u avvenimenti kardjovaskulari serji ġew iġġudikati minn kumitat li ma kienux jafu liema suġġetti qed jieħdu Champix jew il-placebo. L-avvenimenti aġġudikati li ġejjin sehhew bi frekwenza ta'  $\geq 1\%$  fi kwalunkwe grupp tat-trattament waqt il-kura (jew fil-perijodu ta' 30 jum wara t-trattament): infart mijokardijaku mhux fatali (1.1% vs 0.3% għal Champix u placebo, rispettivament), u dhul fl-isptar minhabba angina pectoris (0.6% vs 1.1%). Matul l-osservazzjoni sa 52 ġimgħa fejn ma kienx qed jingħata trattament, l-avvenimenti aġġudikati kienu jinkludu htieġa għal rivaskularizzazzjoni koronarja (2.0% vs 0.6%), dhul fl-isptar minhabba angina pectoris (1.7% vs 1.1%), u dijanjosi ġdida ta' mard vaskulari periferali (PVD) jew dhul fl-isptar għal proċedura PVD (1.4% vs 0.6%). Uħud mill-pazjenti li kienu jeħtieġu rivaskularizzazzjoni koronarja għaddew mill-proċedura bhala parti mill-immanigjar ta' MI mhux fatali u dhul fl-isptar minhabba angina. Kien hemm mewt kardjovaskulari f' 0.3% tal-pazjenti li kienu qed jieħdu Champix u f' 0.6% tal-pazjenti li kienu qed jieħdu l-placebo matul l-istudju ta' 52 ġimgħa.

Meta-analizi ta' 15-il prova klinika fejn it-trattament dam  $\geq 12$ -il ġimgħa, li kienet tinkludi 7002 pazjenti (4190 CHAMPIX, 2812 placebo), saret sabiex is-sigurtà kardjovaskulari ta' CHAMPIX tkun eżaminata sistematikament. L-istudju f' pazjenti b' mard kardjovaskulari stabbli deskritt hawn fuq kien inkluz fil-meta-analizi.

L-analizi ta' sigurtà kardjovaskulari ewlenija kienet tinkludi l-okkorrenza u l-hin tal-punt tat-tmien kompost tal-Avvenimenti Avversi Kardjovaskulari Maġġuri (MACE), defnita bhala mewt kardjovaskulari, MI mhux fatali, u puplesija mhux fatali. Dawn l-avvenimenti inkluzi fil-punt tat-tmien kienu deċizi mill-kumitat indipendenti li ma kellu l-ebda tagħrif. Generalment, kien hemm numru żgħir ta' MACE fil-provi inkluzi fil-meta-analizi (CHAMPIX 7 [0.17%]). Kien hemm ukoll numru żgħir ta' MACE sa 30 ġurnata wara t-trattament (CHAMPIX 13 [0.31%]; placebo 6 [0.21%]).

Il-meta-analizi wriet li l-esponiment ta' CHAMPIX irriżulta f' medda ta' periklu għal MACE ta' 2.83 (intervall ta' konfidenza ta' 95% minn 0.76 sa 10.55, p=0.12) għal pazjenti waqt it-trattament u 1.95 (intervall ta' konfidenza ta' 95% minn 0.79 sa 4.82, p=0.15) għal pazjenti sa 30 gurnata wara t-trattament. Dawn huma ekwivalenti għal zieda stimata ta' 6.5 avvenimenti MACE u 6.3 avvenimenti MACE f' kull 1,000 sena ta' esponiment ta' pazjenti, rispettivament għall-esponiment. Il-medda ta' periklu għal MACE kienet oghla f' pazjenti li jpejpu b' fatturi ta' riskji kardjovaskulari oħra meta mqabbla mal-pazjenti li jpejpu mingħajr fatturi ta' riskji kardjovaskulari oħra. Kien hemm rati simili ta' mwiet minn kull kawża (CHAMPIX 6 [0.14%]; placebo 7 – [0.25%] u mewt b' attakk tal-qalb (CHAMPIX 2 [0.05%]; placebo 2 [0.07%]) f' dawk li kienu qed jieħdu CHAMPIX meta mqabbla ma' dawk li kienu qed jieħdu il-placebo.

*Studju dwar il-valutazzjoni tas-sigurtà kardjovaskulari f' pazjenti bi u mingħajr storja ta' disturb psikjatriku*

Is-sigurtà kardjovaskulari (CV, cardiovascular) ta' CHAMPIX kienet evalwata fl-Istudju f' Individwi bi u mingħajr Storja ta' Disturb Psikjatriku (studju prinċipali; ara sezzjoni 5.1 - *Sigurtà Newropsikjatrika*) u fl-estensjoni ta' mingħajr kura tiegħu, l-Istudju dwar il-Valutazzjoni tas-Sigurtà Kardjovaskulari, li rreġistra 4595 minn 6293-il pazjent li lestew l-istudju prinċipali (N=8058) u li segwihom sa ġimgħa 52. Mill-pazjenti kollha kkurati fl-istudju prinċipali, 1749 (21.7 %) kellhom riskju CV medju u 644 (8.0 %) kellhom riskju CV għoli, kif definit mill-puntegġ ta' Framingham.

Il-punt tat-tmiem CV primarju kien iż-żmien għal avveniment avversi kardjovaskulari maġġuri (MACE, major adverse cardiovascular event), iddefinit bħala mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku mhux fatali jew puplesija mhux fatali waqt il-kura. Imwiet u avvenimenti kardjovaskulari ġew iġġudikati minn kumitat indipendenti li ma kienx jaf liema individwi kienu qed jieħdu CHAMPIX jew il-placebo.

It-tabella li ġejja turi l-inċidenza ta' MACE u Proporzjonijiet ta' Riskju vs placebo għall-gruppi kollha waqt il-kura, u kumulattivi għall-kura flimkien ma' 30 jum u sal-aħħar tal-istudju.

	<b>CHAMPIX N=2016</b>	<b>Bupropion N=2006</b>	<b>NRT N=2022</b>	<b>Placebo N=2014</b>
<b>Waqt il-kura</b>				
MACE, n (%)	1 (0.05)	2 (0.10)	1 (0.05)	4 (0.20)
Proporzjon ta' Riskju (95 % CI) vs placebo	0.29 (0.05, 1.68)	0.50 (0.10, 2.50)	0.29 (0.05, 1.70)	
<b>Waqt il-kura flimkien ma' 30 jum</b>				
MACE, n (%)	1 (0.05)	2 (0.10)	2 (0.10)	4 (0.20)
Proporzjon ta' Riskju (95 % CI) vs placebo	0.29 (0.05, 1.70)	0.51 (0.10, 2.51)	0.50 (0.10, 2.48)	
<b>Sal-aħħar tal-istudju</b>				
MACE, n (%)	3 (0.15)	9 (0.45)	6 (0.30)	8 (0.40)
Proporzjon ta' Riskju (95 % CI) vs placebo	0.39 (0.12, 1.27)	1.09 (0.42, 2.83)	0.75 (0.26, 2.13)	

L-użu ta' CHAMPIX, bupropion u NRT ma kienx assoċjat ma' riskju miżjud ta' AEs CV f' persuni li jpejpu kkurati sa 12-il ġimgħa u segwiti sa sena meta mqabbel mal-placebo, għalkemm minhabba n-numru relattivament baxx ta' avvenimenti ġenerali, ma tistax tiġi eskluża għal kollox assoċjazzjoni. *Pazjenti b' mard pulmonari ostruttiv kroniku (COPD) minn ħafif għal moderat*  
Prova klinika *randomised double-blind* ikkontrollata bil-placebo wriet l-effikaċja u s-sigurtà ta' CHAMPIX (1 mg darbtejn kuljum) għat-twaqqif tat-tipjip f' pazjenti b' COPD minn ħafif għal moderat. F'dan l-istudju li dam 52 ġimgħa, il-pazjenti ngħataw kura għal 12-il ġimgħa, segwiti minn perijodu ta' 40 ġimgħa mingħajr kura. Il-mira ewlenija ta' dan l-istudju kienet ir-rata ta' waqfien

kontinwu ta' 4 ġimghat (4W-CQR) mid-9 sat-12-il ġimgha, ikkonfermata mil-livell tal-monossidu karboniku (CO). Mira sekondarja importanti ta' dan l-istudju kienet ir-Rata ta' Astinenza Kontinwa (CA) mid-9 sat-52-il ġimgha. Il-profil tas-sigurtà ta' varenicline kien komparabbli ma' dak li kien irrapurtat fi provi oħra fil-popolazzjoni ġenerali, inkluża is-sigurtà pulmonari. Ir-riżultati tal-4W-CQR (ġimgha 9 sa ġimgha 12) u r-rata tal-CA (ġimgha 9 sa ġimgha 52) huma inkluzi fit-tabella li ġejja:

	4W CQR	CA Wk 9-52
CHAMPIX, (n = 248)	42.3%	18.5%
Plaċebo, (n = 251)	8.8%	5.6%
Odds ratio (CHAMPIX vs Plaċebo)	8.40 p < 0.0001	4.04 p < 0.0001

*Studju f'suġġetti bi storja ta' disturb dipressiv maġġuri:*

L-effikaċja ta' varenicline kienet ikkonfermata fi studju randomizzat, *double-blind*, ikkontrollat bil-plaċebo li sar f'525 suġġett bi storja ta' dipressjoni maġġuri fl-aħħar sentejn jew li bhalissa qegħdin fuq trattament stabbli. Ir-rati ta' twaqqif f'din il-popolazzjoni kienu simili għal dawk irrapurtati fil-popolazzjoni ġenerali. Ir-rata ta' astinenza kontinwa bejn id-9 u t-12 il-ġimgha kienet ta' 35.9% fil-grupp li qed jingħata trattament b'varenicline meta mqabbla ma' 15.6% fil-grupp li qed jingħata l-plaċebo (OR 3.35 (95% CI 2.16-5.21)). Bejn id-9 u t-52 ġimgha, r-rata ta' astinenza kontinwa kienet ta' 20.3% fil-grupp li qed jingħata trattament b'varenicline meta mqabbla ma' 10.4% fil-grupp li qed jingħata l-plaċebo (OR 2.36 (95% CI 1.40-3.98)). L-iktar avvenimenti avversi komuni ( $\geq 10\%$ ) f'suġġetti li kienu qed jiehdu varenicline kienu dardir (27.0% vs. 10.4% fuq plaċebo), uġiġh ta' ras (16.8% vs. 11.2%), ħolm mhux normali (11.3% vs. 8.2%), nuqqas ta' rqad (10.9% vs. 4.8%) u irritabilità (10.9% vs. 8.2%). Ma kien hemm l-ebda differenza fl-iskali psikjatriċi bejn il-grupp li qed jingħata varenicline u dak li qed jingħata l-plaċebo u ma hemm l-ebda sinjal li d-dipressjoni, jew sintomi psikjatriċi oħra, marru għal-aġħar f'xi grupp tat-trattament.

*Studju f'suġġetti bi skizofrenija stabbli jew b'disturb skizoaffettiv:*

Is-sigurtà u t-tollerabilità ta' varenicline kienu evalwati fi studju *double-blind* f'128 persuna li jpejpu bi skizofrenija stabbli jew b'disturb skizoaffettiv, li qed jiehdu medikazzjoni għal kontra l-psikozi. Għal kull żewġ suġġetti magħżula bl-addoċ li ngħataw varenicline (1 mg darbtejn kuljum), suġġett wiehed ingħata il-plaċebo, għal 12-il ġimgha segwiti minn 12-il ġimgha oħra mingħajr medicina.

L-aktar avvenimenti avversi komuni fis-suġġetti li qed jiehdu varenicline kienu dardir (23.8% vs. 14.0% li qed jiehdu l-plaċebo), uġiġh ta' ras (10.7% vs. 18.6% li qed jiehdu l-plaċebo) u rimettar (10.7% vs. 9.3% li qed jiehdu l-plaċebo). Fost l-avvenimenti avversi newropsikjatriċi li kienu rrapurtati, nuqqas ta' rqad kien l-uniku avveniment rrapurtat fiż-żewġ gruppi tat-trattament b' $\geq 5\%$  tas-suġġetti b'rata aktar għolja fil-grupp li qed jiehu varenicline meta mqabbla mal-plaċebo (9.5% vs. 4.7%).

B'mod ġenerali, ma kien hemm l-ebda sinjal li l-iskizofrenija marret għal-aġħar fl-ebda grupp tat-trattament kif mkejja mill-iskali psikjatriċi u ma kien hemm l-ebda tibdil ġenerali f'sinjali extrapiramidali. Kien hemm proporzjon akbar ta' suġġetti li rrapurtaw ħsibijiet jew mġieba ta' suwiċidju qabel ma bdew jagħmlu parti mill-istudju (storja tal-hajja) u wara t-tmiem tal-perijodu tat-trattament attiv (f'jiem 33-85 wara l-aħħar doża tal-kura) fil-grupp li qed jiehu varenicline meta mqabbel mal-grupp li qed jiehu l-plaċebo. Matul il-perijodu ta' trattament attiv, l-inċidenza ta' avvenimenti relatati mas-suwiċidju kienet simili fis-suġġetti ttrattati b'varenicline u dawk ittrattati bil-plaċebo (11% vs 9.3, rispettivament). Meta mqabbel mal-faži ta' wara t-trattament, il-perċentaġġ tas-suġġetti li kellhom avvenimenti relatati mas-suwiċidju fil-faži tat-trattament attiv, ma nbidilx fil-grupp ta' varenicline; fil-grupp tal-plaċebo, dan il-perċentaġġ kien aktar baxx fil-faži ta' wara t-trattament. Għalkemm ma kien hemm l-ebda suwiċidju li kien komplut, kien hemm tentattiv wiehed ta' suwiċidju f'suġġett ittrattat b'varenicline li l-istorja tal-hajja tiegħu tinkludi diversi tentattivi simili. Id-dejta disponibbli minn dan l-istudju wiehed fuq il-waqfien tat-tippip hija limitata u mhix biżżejjed biex ikun

permess li wiehed jasal għal konklużjonijiet definittivi dwar is-sigurtà f'pazjenti bi skizofrenja jew b'disturb skizoaffettiv.

*Studju ta' Sigurtà Newropsikjatrika f'Individwi bi u mingħajr Storja ta' Disturbi*

*Psikjatriċi* Varenicline kien evalwat fi studju li fih il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, attiv u kkontrollat mill-plaċebo li inkluda individwi bi storja ta' disturbi psikjatriċi (koorti psikjatriku, N=4074) u individwi mingħajr storja ta' disturbi psikjatriċi (koorti mhux psikjatriku, N=3984). Individwi fl-età ta' 18-75 sena, li jpejpu 10 sigaretti jew aktar kuljum intgħażlu b'mod każwali 1:1:1:1 għal varenicline 1 mg BID, bupropion SR 150 mg BID, garež ta' terapija ta' sostituzzjoni tan-nikotina (NRT, nicotine replacement therapy) (NRT) 21 mg/jum bi tnaqqis għax-xejn jew plaċebo għal perjodu ta' kura ta' 12-il ġimgħa; dawn imbagħad kienu segwiti għal 12-il ġimgħa oħra wara l-kura.

Il-punt tat-tmiem primarju ta' sigurtà kien kompost mill-avvenimenti avversi newropsikjatriċi (NPS) li ġejjin: avvenimenti severi ta' ansjetà, depressjoni, sensazzjoni anormali, jew ostilità, u/jew avvenimenti moderati jew severi ta' aġitazzjoni, aggressjoni, delużjonijiet, alluċinazzjonijiet, ideat ta' omiċidju, manija, paranojja, psikożi, ideat suwiċidali, imġiba suwiċidali jew twettiq ta' suwiċidju.

It-tabella li ġejja turi r-rati tal-punt tat-tmiem primarju tal-avveniment avvers tal-NPS kompost permezz tal-grupp tal-kura u d-differenzi tar-riskju (RDs) (95% CI) meta mqabbel mal-plaċebo fil-**koorti mhux psikjatriku**.

Barra minn hekk, it-tabella turi l-punt tat-tmiem tal-avveniment avvers tal-NPS kompost ta' intensità severa:

	<b>Koorti Mhux Psikjatriku N=3984</b>			
	<b>Varenicline</b>	<b>Bupropion</b>	<b>NRT</b>	<b>Plaċebo</b>
<b>Numru ta' Pazjenti Kkurati</b>	990	989	1006	999
<b>Punt tat-Tmiem Primarju tal-AE NPS Kompost, n (%)</b>	13 (1.3)	22 (2.2)	25 (2.5)	24 (2.4)
<b>RD (95% CI) vs Plaċebo</b>	-1.28 (-2.40, -0.15)	-0.08 (-1.37, 1.21)	-0.21 (-1.54, 1.12)	
<b>Punt tat-Tmiem tal-AE NPS Kompost ta' intensità severa n (%)</b>	1 (0.1)	4 (0.4)	3 (0.3)	5 (0.5)

AE, avveniment avvers; NRT= Garež ta' terapija ta' sostituzzjoni tan-nikotina (NRT, nicotine replacement therapy)

Fil-koorti mhux psikjatriku, ir-rati ta' avvenimenti fil-punt tat-tmiem kompost kienu baxxi fil-gruppi tal-kura kollha u kienu simili jew aktar baxxi għal kull waħda mill-kuri attivi meta mqabbla mal-plaċebo. L-użu ta' varenicline, bupropion u NRT fil-koorti mhux psikjatriku ma kienx assoċjat ma' żieda fir-riskju ta' avvenimenti avversi NPS fil-punt tat-tmiem primarju kompost meta mqabbel mal-plaċebo (95% CIs kienu aktar baxxi minn jew inkludew iż-żero).

Fil-koorti mhux psikjatriku, il-perċentwal ta' individwi b'ideat u/jew imġiba suwiċidali abbazi tal-Iskala tal-Klassifika tas-Severità tas-Suwiċidju ta' Columbia (C-SSRS) kien simili bejn il-gruppi ta' varenicline u l-plaċebo waqt il-kura u fis-segwitu mhux tal-kura, kif muri fit-tabella li ġejja:

	<b>Koorti mhux psikjatriku</b>			
	<b>N=3984</b>			
	<b>Varenicline</b>	<b>Bupropion</b>	<b>NRT</b>	<b>Plaċebo</b>
	<b>N=990</b>	<b>N=989</b>	<b>N=1006</b>	<b>N=999</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Waqt il-kura</b>				
Numru vvalutat	988	983	996	995
Ideat u/jew imġiba suwiċidali	7 (0.7)	4 (0.4)	3 (0.3)	7 (0.7)
Imġiba suwiċidali	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Ideat suwiċidali	7 (0.7)	4 (0.4)	3 (0.3)	6 (0.6)
<b>Waqt is-segwitu</b>				
Numru vvalutat	807	816	800	805
Ideat u/jew imġiba suwiċidali	3 (0.4)	2 (0.2)	3 (0.4)	4 (0.5)
Imġiba suwiċidali	0	1 (0.1)	0	0
Ideat suwiċidali	3 (0.4)	2 (0.2)	3 (0.4)	4 (0.5)

NRT=Garež ta' terapija ta' sostituzzjoni tan-nikotina

Twettaq suwiċidju wiehed, li seħħ waqt il-kura f'individwu kkurat bil-plaċebo fil-koorti mhux psikjatriku.

It-tabella li ġejja turi r-rati tal-punt tat-tmiem primarju tal-avveniment avvers tal-NPS kompost permezz tal-grupp tal-kura u l-RDs (95% CI) meta mqabbel mal-plaċebo fil-koorti psikjatriku. Il-komponenti individwali tal-punt tat-tmiem huma murija wkoll.

	<b>Koorti Psikjatriku</b> N=4074			
	<b>Varenicline</b>	<b>Bupropion</b>	<b>NRT</b>	<b>Plaċebo</b>
<b>Numru ta' Pazjenti Kkurati</b>	1026	1017	1016	1015
<b>Punt Tat-tmiem Primarju tal-AE NPS Kompost, n (%)</b>	67 (6.5)	68 (6.7)	53 (5.2)	50 (4.9)
<b>RD (95% CI) vs Plaċebo</b>	1.59 (-0.42, 3.59)	1.78 (-0.24, 3.81)	0.37 (-1.53, 2.26)	
<b>Komponenti tal-Punt Tat-tmiem Primarju tal-AE NPS Kompost n (%):</b>				
Ansjetà <sup>a</sup>	5 (0.5)	4 (0.4)	6 (0.6)	2 (0.2)
Dipressjoni <sup>a</sup>	6 (0.6)	4 (0.4)	7 (0.7)	6 (0.6)
Thossok anormali <sup>a</sup>	0	1 (0.1)	0	0
Ostilità <sup>a</sup>	0	0	0	0
Aġitazzjoni <sup>b</sup>	25 (2.4)	29 (2.9)	21 (2.1)	22 (2.2)
Aggressjoni <sup>b</sup>	14 (1.4)	9 (0.9)	7 (0.7)	8 (0.8)
Delużjonijiet <sup>b</sup>	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0
Alluċinazzjonijiet <sup>b</sup>	5 (0.5)	4 (0.4)	2 (0.2)	2 (0.2)
Ideat ta' omiċidju <sup>b</sup>	0	0	0	0
Manija <sup>b</sup>	7 (0.7)	9 (0.9)	3 (0.3)	6 (0.6)
Paniku <sup>b</sup>	7 (0.7)	16 (1.6)	13 (1.3)	7 (0.7)
Paranojja <sup>b</sup>	1 (0.1)	0	0	2 (0.2)
Psikożi <sup>b</sup>	4 (0.4)	2 (0.2)	3 (0.3)	1 (0.1)
Imġiba suwiċidali <sup>b</sup>	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Ideat suwiċidali <sup>b</sup>	5 (0.5)	2 (0.2)	3 (0.3)	2 (0.2)
Suwiċidju komplet <sup>b</sup>	0	0	0	0
<b>Punt tat-tmiem tal-AE NPS kompost ta' intensità severa n (%)</b>	14 (1.4)	14 (1.4)	14 (1.4)	13 (1.3)

AE, avveniment avvers event; <sup>a</sup>Grad = intensità severa AE; <sup>b</sup>Grad = intensità moderata u severa AE; NRT= Gareż ta' terapija ta' sostituzzjoni tan-nikotina (NRT, nicotine replacement therapy)

Kien hemm aktar avvenimenti rrapportati f'pazjenti fil-koorti psikjatriku f'kull grupp tal-kura meta mqabbel mal-koorti mhux psikjatriku. Fil-koorti psikjatriku, l-inċidenza ta' avvenimenti fil-punt tat-tmiem kompost kien oghla ghal kull waħda mill-kuri attivi meta mqabbla mal-plaċebo. L-użu ta' varenicline, bupropion u NRT fil-koorti psikjatriku ma kienx assoċjat ma' żieda fir-riskju ta' avvenimenti avversi NPS fil-punt tat-tmiem primarju kompost meta mqabbel mal-plaċebo (95% CIs inkludew iż-zero).

Fil-koorti psikjatriku, il-perċentwal ta' individwi b'ideat u/jew imġiba suwiċidali abbażi tal-Iskala tal-Klassifika tas-Severità tas-Suwiċidju ta' Columbia (C-SSRS) kien simili bejn il-gruppi ta' varenicline u l-plaċebo waqt il-kura u fis-segwitu mhux tal-kura, kif muri fit-tabella li ġejja:



	<b>Koorti Psikjatriku</b> <b>N=4074</b>			
	<b>Varenicline</b> <b>N=1026</b> <b>n (%)</b>	<b>Bupropion</b> <b>N=1017</b> <b>n (%)</b>	<b>NRT</b> <b>N=1016</b> <b>n (%)</b>	<b>Plaċebo</b> <b>N=1015</b> <b>n (%)</b>
<b>Waqt il-kura</b>				
Numru vvalutat	1017	1012	1006	1006
Ideat u/jew imġiba suwiċidali	27 ( 2.7)	15 ( 1.5)	20 (2.0)	25 ( 2.5)
Imġiba suwiċidali	0	1 (0.1)	0	2 (0.2)
Ideat suwiċidali	27 ( 2.7)	15 ( 1.5)	20 (2.0)	25 ( 2.5)
<b>Waqt is-segwitu</b>				
Numru vvalutat	833	836	824	791
Ideat u/jew imġiba suwiċidali	14 (1.7)	4 (0.5)	9 (1.1)	11 (1.4)
Imġiba suwiċidali	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Ideat suwiċidali	14 (1.7)	4 (0.5)	9 (1.1)	11 (1.4)

NRT=Garež ta' terapija ta' sostituzzjoni tan-nikotina (NRT, nicotine replacement therapy)

Fil-koorti psikjatriku ma ġie irrapportat li twettqu suwiċidji.

L-aktar avvenimenti avversi rrapportati b' mod komuni f' individwi kkurati b' varenicline kienu simili għal dawk osservati fi studji ta' qabel it-tqeghid fis-suq.

Fiz-żewġ koorti, individwi kkurati b' varenicline urew superjorità statistika ta' astinenza kkonfermata mis-CO waqt il-ġimghat 9 sa 12 u 9 sa 24 meta mqabbla ma' individwi kkurati b' bupropion, garež tan-nikotina u l-plaċebo (jekk joghgbok ara t-tabella ta' hawn taht).

Ir-riżultati ewlenin tal-effikaċja huma miġbura fil-qosor fit-tabella li ġejja:

	<b>Koorti Mhux Psikjatriku</b>	<b>Koorti Psikjatriku</b>
<b>CA 9-12 n/N (%)</b>		
Varenicline	382/1005 (38.0%)	301/1032 (29.2%)
Bupropion	261/1001 (26.1%)	199/1033 (19.3%)
NRT	267/1013 (26.4%)	209/1025 (20.4%)
Plaċebo	138/1009 (13.7%)	117/1026 (11.4%)
<b>Tqabbil bejn kura u oħra: Proporzjon ta' probabbiltà (95% CI), valur p</b>		
Varenicline vs Plaċebo	4.00 (3.20, 5.00), P<0.0001	3.24 (2.56, 4.11), P<0.0001
Bupropion vs Plaċebo	2.26 (1.80, 2.85), P<0.0001	1.87 (1.46, 2.39), P<0.0001
NRT vs Plaċebo	2.30 (1.83, 2.90), P<0.0001	2.00 (1.56, 2.55), P<0.0001
Varenicline vs Bupropion	1.77 (1.46, 2.14), P<0.0001	1.74 (1.41, 2.14), P<0.0001
Varenicline 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>		
Varenicline	256/1005 (25.5%)	189/1032 (18.3%)
Bupropion	188/1001 (18.8%)	142/1033 (13.7%)
NRT	187/1013 (18.5%)	133/1025 (13.0%)
Plaċebo	106/1009 (10.5%)	85/1026 (8.3%)

	<b>Koorti Mhux Psikjatriku</b>	<b>Koorti Psikjatriku</b>
<b>Tqabbil bejn kura u oħra:</b> Proporzjon ta' probabbiltà (95% CI), valur p		
Varenicline vs Plaċebo	2.99 (2.33, 3.83), P<0.0001	2.50 (1.90, 3.29), P<0.0001
Bupropion vs Plaċebo	2.00 (1.54, 2.59), P<0.0001	1.77 (1.33, 2.36), P<0.0001
NRT vs Plaċebo	1.96 (1.51, 2.54), P<0.0001	1.65 (1.24, 2.20), P=0.0007
Varenicline vs Bupropion	1.49 (1.20, 1.85), P=0.0003	1.41 (1.11, 1.79), P=0.0047
Varenicline vs NRT	1.52 (1.23, 1.89), P=0.0001	1.51 (1.19, 1.93), P=0.0008

CA = rata kontinwa ta' astinenza; CI = intervall ta' kunfidenza; NRT= Garež ta' terapija ta' sostituzzjoni tan-nikotina (NRT, nicotine replacement therapy)

*Meta-analizi tas-Sigurtà Newropsikjatrika u Studji ta' Osservazzjoni:* Analizijiet ta' dejta minn provi kliniċi ma wrewx evidenza ta' zieda fir-riskju ta' avvenimenti newropsikjatriċi b' varenicline meta mqabbel ma' plaċebo. Barra minn hekk, l-istudji ta' osservazzjoni indipendenti ma appoġġjawx zieda fir-riskju ta' avvenimenti newropsikjatriċi serji f'pazjenti kkurati b' varenicline meta mqabbla ma' pazjenti li ġew ordnati kura b' terapija ta' sostituzzjoni tan-nikotina (NRT) jew bupropion.

*It-twaqqif tal-kura* Ir-rata tat-twaqqif tal-kura minhabba reazzjonijiet avversi kienet ta' 11.4% għal varenicline mqabbla ma' 9.7% għall-plaċebo. F'dan il-grupp, ir-rati tat-twaqqif għall-iktar reazzjonijiet avversi komuni f'pazjenti kkurati b' varenicline huma kif ġej: dardir (2.7% vs 0.6% għall-plaċebo), uġiġh ta' ras (0.6% vs 1.0% għall-plaċebo), insomnja (1.3% vs 1.2% għall-plaċebo), u holm anormali (0.2% vs 0.2% għall-plaċebo).

Analizijiet tal-Provi Kliniċi:

Twettqet meta-analizi ta' 5 provi kkontrollati bi plaċebo, double-blind, randomizzati, li jinkludu 1907 pazjenti (1130 varenicline, 777 plaċebo), biex jiġu vvalutati l-ħsibijiet u l-imġiba suwiċidjali kif irrapportat fuq l-Iskala ta' Klassifikazzjoni tas-Severità tas-Suwiċidji ta' Columbia (Columbia-Suicide Severity Rating Scale - C-SSRS). Din il-meta-analizi kienet tinkludi prova waħda (N=127) f'pazjenti bi storja ta' skizofrenja jew disturb skizoaffettiv u prova oħra (N=525) f'pazjenti bi storja ta' dipressjoni. Ir-riżultati ma wrew l-ebda zieda fl-inċidenza ta' ħsibijiet u mġiba suwiċidjali f'pazjenti kkurati b' varenicline meta mqabbla ma' pazjenti kkurati bi plaċebo, kif muri fit-tabella ta' hawn taħt. Minn 55 pazjent li rrapportaw ħsibijiet jew imġiba suwiċidjali, 48 (24 varenicline, 24 plaċebo) kienu miż-żewġ provi li kienu rreġistraw għalihom pazjenti bi storja ta' skizofrenja jew disturb skizoaffettiv, jew ta' dipressjoni. Ftit pazjenti rrapportaw dawn l-avvenimenti fit-tliet provi l-oħrajn (4 varenicline, 3 plaċebo).

**Numru ta' Pazjenti u Proporzjon ta' Riskju għal Ħsibijiet u/jew Imġiba Suwiċidjali Rrapportati fuq C-SSRS minn Meta-Analizi ta' 5 Hames Provi Kliniċi Li Jqabblu Varenicline ma' Plaċebo:**

	<b>Varenicline</b> (N=1130)	<b>Plaċebo</b> (N=777)
Pazjenti bi ħsibijiet u/jew imġiba suwiċidjali* [n (%)]**	28 (2.5)	27 (3.5)
Espozizzjoni għall-pazjent - snin	325	217
Proporzjon ta' Riskju # (RR; 95% CI)	0.79 (0.46, 1.36)	

\* Minn dawn, pazjent wieħed f'kull fergħa ta' kura rrapporta mġiba suwiċidjali

\*\* Pazjenti b' avvenimenti sa 30 jum wara l-kura; % mhumiex ponderati mill-istudju

# RR tar-rati ta' inċidenza għal kull 100 sena tal-pazjent.

Twettqet meta-analizi ta' 18-il prova klinika, randomizzata, double-blind, ikkontrollata bi plaċebo biex tiġi evalwata s-sigurtà newropsikjatrika ta' varenicline. Dawn il-provi jinkludu l-5 provi deskritti hawn fuq li użaw is-C-SSRS, u total ta' 8521 pazjent (5072 varenicline, 3449 plaċebo), li wħud minnhom kellhom kundizzjonijiet psikjatriċi. Ir-riżultati wrew inċidenza simili ta' avvenimenti newropsikjatriċi avversi kkombinati, minbarra disturbi fl-irqad, f'pazjenti kkurati b' varenicline meta mqabbla ma' pazjenti kkurati bi plaċebo, bi proporzjon ta' riskju (RR) ta' 1.01 (95% CI: 0.89-1.15).

Id-dejta miġbura minn dawn it-18-il prova wriet rata ta' incidenza simili ta' kategoriji individwali ta' avvenimenti psikjatriċi f'pazjenti kkurati b'varenicline meta mqabbla ma' pazjenti kkurati bi placebo. It-tabella ta' hawn taht tiddekrivi l-kategoriji l-aktar frekwenti ( $\geq 1\%$ ) irrapportati ta' avvenimenti avversi relatati mas-sigurtà psikjatrika minbarra disturbi fl-irqad.

### Avvenimenti Psikjatriċi Avversi li Sehew f' $\geq 1\%$ tal-Pazjenti minn Dejta Miġbura minn 18-il Prova Klinika:

	Varenicline (N=5072)	Plaċebo (N=3449)
Disturbi u sintomi ta' ansjetà	253 (5.0)	206 (6.0)
Disturbi b'burdati ta' dwejjaq u disturbi oħra	179 (3.5)	108 (3.1)
Disturbi fil-burdata u disturbi oħra NEC*	116 (2.3)	53 (1.5)

\* NEC = Mhux Ikklassifikati x'Imkien Iehor

Għadd (perċentwali) jikkorrispondi għan-numru ta' pazjenti li jirrapportaw l-avveniment

### Studji ta' Osservazzjoni

Erba' studji ta' osservazzjoni, li kull wiehed minnhom jinkludi 10,000 sa 30,000 utent ta' varenicline fl-analizijiet aġġustati, qabblu r-riskju ta' avvenimenti newropsikjatriċi serji, inkluż dhul fl-isptar minhabba avvenimenti newropsikjatriċi u ħsara fatali u mhux fatali fuq l-individwu nnifsu, f'pazjenti kkurati b'varenicline meta mqabbla ma' pazjenti li ġew ordnati NRT jew bupropion. L-istudji kollha kienu studji ta' koorti retrospektivi u inkludew pazjenti bi storja psikjatrika jew mingħajrha. L-istudji kollha użaw metodi ta' statistika biex jikkontrollaw il-fatturi ta' tfixkil, inkluż preskrizzjoni preferenzjali ta' varenicline lill-pazjenti aktar b'saħħithom, għalkemm hemm il-possibbiltà ta' tfixkil residwu.

Tnejn mill-istudji ma sabu ebda differenza fir-riskju ta' kura fl-isptar minhabba avvenimenti newropsikjatriċi bejn l-utenti ta' varenicline u l-utenti ta' garez tan-nikotina (Proporzjon ta' Periklu [HR] 1.14; 95% Intervall ta' Kunfidenza [CI]: 0.56–2.34 fl-ewwel studju, u 0.76; 95% CI: 0.40-1.46 fit-tieni studju). Il-hila li jiġu skoperti differenzi f'dawn iż-żewġ studji kienet limitata. It-tielet studju ma rrapporta ebda differenza fir-riskju ta' avvenimenti avversi psikjatriċi matul żjara f'dipartiment tal-emergenza jew dhul l-isptar għal kura bejn l-utenti ta' varenicline u l-utenti ta' bupropion (HR 0.85; 95% CI: 0.55-1.30). Abbazi ta' rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq, bupropion jista' jkun assoċjat ma' avvenimenti newropsikjatriċi avversi.

Ir-raba' studju ma wera ebda evidenza ta' riskju oghla ta' ħsara fatali u mhux fatali fuq l-individwu nnifsu (HR ta' 0.88; 95% CI: 0.52-1.49) f'pazjenti li ġew ordnati varenicline meta mqabbla ma' pazjenti li ġew ordnati NRT. Rari kien osservat suwiċidju matul it-tliet xhur wara li l-pazjenti bdew kwalunkwe kura b'medicina (żewġ kazijiet f'31,260 utent ta' varenicline u sitt kazijiet f'81,545 utent ta' NRT).

### Studju Koorti dwar it-Tqala

Studju koorti bbażat fuq il-popolazzjoni qabbel trabi esposti għal CHAMPIX *in utero* (N=335) ma' trabi mwielda minn ommijiet li pejpu waqt it-tqala (N=78,412) u trabi mwielda minn ommijiet li ma jpejpu (N=806,438). F'dan l-istudju, it-trabi esposti għal CHAMPIX *in utero* meta mqabbla ma' trabi mwielda minn ommijiet li pejpu waqt it-tqala kellhom rati aktar baxxi ta' malformazzjonijiet kongenitali (3.6% vs 4.3%), twelid mejjet (0.3% vs 0.5%), twelid qabel iż-żmien (7.5% vs 7.9%), li kienu żgħar għall-età ta' ġestazzjoni (12.5% vs 17.1%), u qsim qabel iż-żmien tal-membrana (3.6% vs 5.4%).

## 5.2 Taghrif farmakokinetiku

### Assorbiment

Il-konċentrazzjonijiet massimi ta' varenicline fil-plasma generalment iseħħu 3-4 sigħat wara li jingħata mill-halq. Wara l-amministrazzjoni orali ta' dozi multipli lil voluntiera b'saħħithom, kondizzjonijiet stabbli kienu miksuba fi żmien 4 ijiem. L-assorbiment wara amministrazzjoni orali huwa prattikament komplet u d-disponibilità sistemika hija għolja. Il-bijodisponibilità orali ta' varenicline mhix affettwata mill-ikel jew mill-hin li tingħata d-doża.

### Distribuzzjoni

Varenicline jitqassam fit-tessuti, inkluż il-moħħ. Il-volum apparenti tad-distribuzzjoni kien bħala medja 415-il litru (%CV=50) fl-istat stabbli. It-tqabbid ta' varenicline mal-proteini tal-plasma hu baxx ( $\leq 20\%$ ) u indipendenti kemm mill-eta' kif ukoll mill-funzjoni tal-kliewi. Fl-annimali gerriema, varenicline jiġi trasferit minn ġol-plaċenta u johroġ fil-halib.

### Bijotrasformazzjoni

Varenicline jiġi sottopost għal metabolizmu minimu bi 92% tad-doża jitnehħa mhux modifikat fl-awrina u anqas minn 10% jitnehħa bħala metaboliti. Il-metaboliti minuri fl-awrina jinkludu varenicline N-carbamoylglucuronide u hydroxyvarenicline. Fiċ-ċirkolazzjoni, varenicline jiġbor 91% tal-materjal relatat mal-medicina. Il-metaboliti minuri fiċ-ċirkolazzjoni jinkludu varenicline N-carbamoylglucuronide u N-glucosylvarenicline.

L-istudji in vitro juru li varenicline ma jinibixxi l-enzimi taċ-ċitokromu P450 ( $IC_{50} > 6,400$  ng/ml). L-enzimi P450 ittestjati għall-inibizzjoni kienu: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, u 3A4/5. Barra minn hekk, fl-epatoċiti umani in vitro, varenicline ġie muri li ma jinduċix l-attività ta' l-enzimi 1A2 u 3A4 taċ-ċitokromu P450. Għalhekk, varenicline mhux probabbli li jbidel il-farmakokinetika ta' komposti li jiġu mmetabolizzati prinċipalment minn enzimi taċ-ċitokromu P450.

### Eliminazzjoni

Il-half life ta' l-eliminazzjoni ta' varenicline hi bejn wieħed u ieħor 24 siegħa. L-eliminazzjoni ta' varenicline mill-kliewi ssir prinċipalment permezz ta' filtrazzjoni glomerulari flimkien ma' sekrezzjoni tubulari attiva permezz tat-trasportatur katjoniku organiku, OCT2. (ara sezzjoni 4.5).

### Lineari/Mhux lineari

Varenicline jipprezenta kinetiċi lineari meta jingħata bħala doża waħda (0.1 sa 3 mg) jew f'dozi ripetuti minn 1 sa 3 mg/ġurnata.

### Farmakokinetiċi f'popolazzjonijiet speċjali ta' pazjenti

M'hemmx differenzi klinikament sinifikanti fil-farmakokinetiċi ta' varenicline b'rabta ma' l-eta', ir-razza, is-sess tal-persuna, l-abitudni tat-tipjip jew l-użu ta' prodotti medicinali konkomitanti, kif muri fi studji speċifiċi ta' farmakokinetika u f'analizi farmakokinetiċi tal-popolazzjoni.

### *Indeboliment tal-fwied*

Minhabba n-nuqqas ta' metabolizmu epatiku sinifikanti, il-farmakokinetiċi ta' varenicline ma għandhomx jiġu affettwati f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. (ara sezzjoni 4.2).

### *Indeboliment tal-kliewi*

Il-farmakokinetika ta' varenicline ma kinux modifikati f'pazjenti b'indeboliment ħafif tal-kliewi (clearance stmata tal-kreatinina  $> 50$  ml/min u  $\leq 80$  ml/min). F'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi moderat (clearance stmat tal-kreatinina  $\geq 30$  ml/min u  $\leq 50$  ml/min), l-espożizzjoni għal varenicline

ždiedet b'darba u nofs meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali (clearance stmata tal-kreatinina > 80 ml/min). F'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (clearance stmata tal-kreatinina < 30 ml/min), l-espozizzjoni għal varenicline ždiedet bi 2.1 drabi. F'pazjenti li kienu fl-aħħar stadju tal-mard tal-kliewi (ESRD), varenicline ġie mnehhi b'mod effiċjenti permezz ta' hemodijalizi (ara sezzjoni 4.2).

#### *Pazjenti anzjani*

Il-farmakokinetika ta' varenicline f'pazjenti anzjani b'funzjoni tal-kliewi normali (eta' 65-75 sena) hi simili għal dik ta' pazjenti adulti iżgħar (ara sezzjoni 4.2). Għal pazjenti anzjani b'funzjoni tal-kliewi mnaqqsa jekk joghġbok irreferi għal sezzjoni 4.2.

#### *Popolazzjoni Pedjatrika*

Il-farmakokinetiċi ta' varenicline f' doži singli u multipli, ġew investigati f' pazjenti pedjatriċi li għandhom bejn 12 u 17 -il sena, u kienu bejn wiehed u iehor proporzjonali għad-doża, bejn doži ta' 0.5 mg u 2 mg kulljum kif ġew studjati. L-espozizzjoni sistemika, waqt stat stabbli f' pazjenti adoloxxenti li l-piż tagħhom >55 kg, kif valutata bl-AUC (0-24), kienet komparabbli ma dik osservata meta ngħataw l-istess doži fil-popolazzjoni adulta. Meta inagħtaw 0.5 mg darbtejn kuljum, l-espozizzjoni tal-għurnata fi stat stabbli kienet, b' medja oġhla (bejn wiehed u iehor b' 40%) f' pazjenti adoloxxenti li l-piż tagħhom ≤ 55 kg meta mqabbla ma dik innutata fil-popolazzjoni adulta. L-effikaċja u s-sigurtà ma ġietx muriġa f' popolazzjoni pedjatrika taħt it-18 -il sena u ma jistax ikun hemm l-ebda rakkomandazzjoni ta' pozoloġija (ara sezzjoni 4.2).

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina**

Informazzjoni mhux klinika ma turi l-ebda periklu speċjali għall-bniedem fuq il-baži ta' studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, tossiċità b'doži ripetuti, ġenotossiċità, fertilità u żvilupp ta' l-embriju u l-fetu. Fil-firien irġiel li ngħataw doži ta' varenicline għal sentejn, kien hemm żieda relatata mad-doża fl-inkidenza ta' ibernoma (tumur tax-xaħam kannella). Fil-frieh ta' firien tqal ikkurati b'varenicline kien hemm tnaqqis fil-fertilità u židiet fir-rispons ta' hasda għall-hoss (ara sezzjoni 4.6). Dawn l-effetti ġew osservati biss f'espozizzjonijiet meqjusa suffiċjentement akbar mill-espozizzjoni massima fil-bniedem u b'hekk għandhom rilevanza skarsa għall-użu kliniku. Informazzjoni mhux klinika tindika li varenicline għandu kwalitajiet rinforzanti għalkemm anqas qawwija min-nikotina. Fl-istudji kliniċi fuq il-bniedem, varenicline wera potenzjal baxx ta' abbuż.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi**

#### Qalba tal-pilloli

Cellulose, Microcrystalline  
Calcium Hydrogen Phosphate Anhydrous  
Croscarmellose Sodium  
Silica, colloidal anhydrous  
Magnesium Stearate

#### Kisja tar-rita

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

## 6.2 Inkompatibilitajiet

Ma jghoddx f'dan il-każ.

## 6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Fliexken: Sentejn.

Folji: 3 snin.

## 6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Folji: Aħżen f' temperatura taħt 30°C

Flixxun tal-HDPE: Dan il-prodott mediċinali ma jehtiegx kondizzjonijiet speċjali għall-ħażna.

## 6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

### Pakketti ta' manteniment

Folji tal-PCTFE/PVC b'rinforz ta' folja ta' l-aluminju f'pakkett li fih 28 x 1 mg pillola miksija b'rita f'pakkett sekondarju tal-kartun issigillat bis-sħana.

Folji tal-PCTFE/PVC b'rinforz ta' folja ta' l-aluminju f'pakkett li fih 56 x 1 mg pillola miksija b'rita f'pakkett sekondarju tal-kartun issigillat bis-sħana.

Folji tal-PCTFE/PVC b'rinforz ta' folja ta' l-aluminju f'pakkett li fih 28 x 1 mg pillola miksija b'rita f'kaxxa.

Folji tal-PCTFE/PVC b'rinforz ta' folja ta' l-aluminju f'pakkett li fih 56 x 1 mg pillola miksija b'rita f'kaxxa.

Folji tal-PCTFE/PVC b'rinforz ta' folja ta' l-aluminju f'pakkett li fih 112 x 1 mg pillola miksija b'rita f'kaxxa.

Folji tal-PCTFE/PVC b'rinforz ta' folja ta' l-aluminju f'pakkett li fih 140 x 1 mg pillola miksija b'rita f'kaxxa.

Folji tal-PVC b'rinforz ta' folja ta' l-aluminju f'pakkett li fih 28 x 1 mg pillola miksija b'rita f'pakkett sekondarju tal-kartun issigillat bis-sħana.

Folji tal-PVC b'rinforz ta' folja ta' l-aluminju f'pakkett li fih 56 x 1 mg pillola miksija b'rita f'pakkett sekondarju tal-kartun issigillat bis-sħana.

Folji tal-PVC b'rinforz ta' folja ta' l-aluminju f'pakkett li fih 28 x 1 mg pillola miksija b'rita f'pakkett tal-kartun.

Folji tal-PVC b'rinforz ta' folja ta' l-aluminju f'pakkett li fih 56 x 1 mg pillola miksija b'rita f'pakkett tal-kartun.

Folji tal-PVC b'rinforz ta' folja ta' l-aluminju f'pakkett li fih 112 x 1 mg pillola miksija b'rita f'pakkett tal-kartun.

Folji tal-PVC b'rinforz ta' folja ta' l-aluminju f'pakkett li fih 140 x 1 mg pillola miksija b'rita f'pakkett tal-kartun.

Kontenitur għall-pilloli magħmul minn politin ta' densità għolja (HDPE) ta' lewn abjad kahlani b'għeluq tal-polipropelin rezistenti għat-tfal u induction seal magħmul minn folja ta' l-aluminju / politin li fih 56 x 1 mg pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għal skop kummerċjali.

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema**

L-ebda htigijiet speċjali.

## **7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Il-Belġju

## **8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

## **9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 26 ta' Settembru 2006  
Data tal-aħhar tiġdid: 29 ta' Ġunju 2016

## **10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA**

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropea dwar il-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

CHAMPIX 0.5 mg pilloli miksijin b'rita

CHAMPIX 1 mg pilloli miksijin b'rita

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola ta' 0.5 mg miksija b'rita fiha 0.5 mg ta' varenicline (bħala tartrat).

Kull pillola ta' 1 mg miksija b'rita fiha 1 mg ta' varenicline (bħala tartrat).

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pilloli miksija b'rita

Pilloli ta' 0.5 mg miksija b'rita ta' 4 mm x 8 mm: Pilloli bojod bikonvessi forma ta' kapsula bi "Pfizer" imnaqqax fuq naħa u "CHX 0.5" fuq in-naħa l-oħra.

Pilloli ta' 1 mg miksija b'rita ta' 5 mm x 10 mm: Pilloli ta' lewn ikhal ċar, bikonvessi, forma ta' kapsula, bi "Pfizer" imnaqqax fuq naħa u "CHX 1.0" fuq in-naħa l-oħra.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

CHAMPIX huwa indikat għat-twaqqif tat-tipjip f'persuni adulti.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

#### Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hi 1 mg varenicline darbtejn kuljum wara ġimgħa titrazzjoni kif ġej:

Jum 1 - 3:	0.5 mg darba kuljum
Jum 4 - 7:	0.5 mg darbtejn kuljum
Jum 8 - Tmiem tal-kura:	1 mg darbtejn kuljum

Il-pazjent għandu jiffissa data meta għandu jieqaf mit-tipjip. Id-doži ta' CHAMPIX normalment għandhom jinbdeu minn ġimgħa jew tnejn qabel din id-data (ara sezzjoni 5.1). Il-pazjenti għandhom jiġu kkurati b'CHAMPIX għal 12-il ġimgħa.

Fil-każ ta' pazjenti li jkun qatgħu b'suċċess it-tipjip fit-tmiem tat-12 -il ġimgħa, jista' jiġi kkunsidrat kors addizzjonali ta' 12-il ġimgħa kura b'CHAMPIX b'doża ta' 1 mg darbtejn kuljum għall-manteniment tal-astinenza (ara sezzjoni 5.1).

Approvè gradwali għall-waqfien mit-tipjip b'CHAMPIX għandu jiġi kkunsidrat għal pazjenti li mhumiex kapaċi jew ma jkunux iridu jieqfu f'daqqa. Il-pazjenti għandhom inaqqsu t-tipjip matul l-ewwel 12-il ġimgħa ta' kura u jieqfu sat-tmiem ta' dak il-perijodu ta' kura. Il-pazjenti għandhom imbagħad ikomplu jiehdu CHAMPIX għal 12-il ġimgħa oħra għal total ta' 24 ġimgħa ta' trattament (ara sezzjoni 5.1).



Pazjenti li jkun motivati biex jieqfu jpejpu u li ma rnexxielhomx jieqfu jpejpu matul terapija b'CHAMPIX fil-passat, jew li rkadew wara l-kura, jistgħu jibbenefikaw minn tentattiv ieħor li jaqtgħu s-sigaretti b'CHAMPIX (ara sezzjoni 5.1).

Pazjenti li ma jistgħux jittolleraw reazzjonijiet avversi ta' CHAMPIX jista' jkollhom id-doża mnaqqa b'mod temporanju jew permanenti għal 0.5 mg darbtejn kuljum.

Fit-terapija għal waqfien mit-tipjip, ir-riskju ta' rikaduta għat-tipjip huwa għoli fil-perijodu immedjatament wara t-tmiem tal-kura. Fil-każ ta' pazjenti b'riskju għoli li jirkadu, jista' jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża (ara sezzjoni 4.4).

#### *Pazjenti anzjani*

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża għal pazjenti anzjani (ara sezzjoni 5.2). Billi l-pazjenti anzjani huma aktar probabbli li jkollhom funzjoni tal-kliewi mnaqqa, min jordna l-medicina għandu jikkunsidra l-istat tal-kliewi ta' pazjent anzjan.

#### **Indeboliment tal-kliewi**

M'hemmx bżonn aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħafif (tneħħija stmata tal-kreatinina > 50 ml/min u ≤80 ml/min) għal moderat (tneħħija stmata tal-kreatinina ≥30 ml/min u ≤50 ml/min).

Għall-pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi li jkollhom reazzjonijiet avversi li ma jkunux tollerabbli, id-doża tista' titnaqqas għal 1 mg darba kuljum.

Għall-pazjenti b'indeboliment akut tal-kliewi (tneħħija tal-kreatinina stmata < 30 ml/min), id-doża rrakkomandata ta' CHAMPIX hi 1 mg darba kuljum. Id-doża għandha tibda b'0.5 mg darba kuljum għall-ewwel 3t ijiem u mbagħad tizdied għal 1 mg darba kuljum. Fuq il-bażi ta' esperjenza klinika insuffiċjenti b'CHAMPIX f'mard tal-kliewi ta' l-aħħar stadju, mhix irrakkomandata kura f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti (ara sezzjoni 5.2).

#### *Indeboliment tal-fwied*

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

#### *Użu fit-tfal*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' CHAMPIX fit-tfal jew l-adoloxxenti ta' taħt it-18-il sena ma ġewx determinati s'issa. Dejta disponibbli hi deskritta fis-sezzjoni 5.2 imma l-ebda rakkomandazzjoni fuq il-pożologija ma tista' tingħata.

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

CHAMPIX huwa għal użu orali u l-pilloli għandhom jinbelgħu shaħ bl-ilma. CHAMPIX jista' jittiehed ma' l-ikel jew wahdu.

### **4.3 Kontra-indikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

#### Effett tal-waqfien mit-tipjip

Il-bidliet fiżjoloġiċi li jirrizultaw minn waqfien mit-tipjip, bi jew mingħajr kura b'CHAMPIX, jistgħu jibdlu l-farmakokinetiċi jew il-farmakodinamiċi ta' xi prodotti mediċinali, li għalihom jista' jkun meħtieġ aġġustament fid-doża (eżempji jinkludu t-theophylline, il-warfarin u l-insulina). Billi t-tipjip jinduċi CYP1A2, waqfien mit-tipjip jista' jirrizulta f'żieda fil-livelli tas-sottostrati ta' CYP1A2 fil-

plasma.

### Sintomi newropsikjatriċi

Bdil fl-imgħiba jew hsieb, psikosi, bdil fil-burdati, attitudni aggressiva, dipressjoni, ideat u atteggiamenti ta' suwiċidju u attentati ta' suwiċidju, ġew irrappurtati f'pazjenti li jkunu qed jippruvaw jieqfu jpejpu b'CHAMPIX waqt sorveljanza tal-prodott wara t-tqegħid fis-suq.

Studju kbir li fih il-parteciċipanti ntgħazlu b'mod każwali, double-blind, attiv u kkontrollat mill-plaċebo twettaq sabiex iqabbel ir-riskju ta' avvenimenti newropsikjatriċi serji f'pazjenti li għandhom u li m'għandhomx storja ta' disturbi psikjatriċi kkurati għal twaqqif mit-tipjip b'varenicline, bupropion, garež ta' terapija ta' sostituzzjoni tan-nikotina (NRT, nicotine replacement therapy) (NRT) jew plaċebo. Il-punt tat-tmjem tas-sigurtà primarja kien kompost ta' avvenimenti newropsikjatriċi avversi li ġew irrappurtati fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis suq.

L-użu ta' varenicline f'pazjenti bi jew mingħajr storja ta' disturbi psikjatriċi ma kienx assoċjat ma' riskju miżjud ta' avvenimenti avversi newropsikjatriċi serji fil-punt tat-tmjem primarju kompost meta mqabbel mal-plaċebo (ara sezzjoni 5.1 **Tagħrif farmakodinamiku** – *Studju f'Individwi bi jew mingħajr Storja ta' Disturbi Psikjatriċi*).

Burdati dipressivi, li rarament jinkludu ideat ta' suwiċidju u attentati ta' suwiċidju, jistgħu jkunu sintomu ta' twaqqif tan-nikotina.

L-ispeċjalisti kliniċi għandhom ikunu konxji li jista' jkun hemm sintomi newropsikjatriċi serji f'pazjenti li jkunu qed jippruvaw jieqfu jpejpu bil-kura jew mingħajrha. Jekk isehħu sintomi newropsikjatriċi serji waqt kura b'varenicline, il-pazjenti għandhom iwaqqfu varenicline minnufih u għandhom jikkuntattjaw lil professjonista tal-kura tas-saħħa għal evalwazzjoni mill-ġdid tal-kura.

### Storja ta' disturbi psikjatriċi

Il-waqfien mit-tipjip, bi jew mingħajr il-farmakoterapija ġie assoċjat mal-aggravament ta' mard psikjatriku preżenti (eż. depressjoni)

Studji dwar il-waqfien mit-tipjip b'CHAMPIX ipprovdew dejta f'pazjenti bi storja ta' disturbi psikjatriċi (ara sezzjoni 5.1).

Fi prova klinika tal-waqfien mit-tipjip, avvenimenti avversi newropsikjatriċi kienu rrapportati b'mod aktar frekwenti f'pazjenti bi storja ta' disturbi psikjatriċi meta mqabbla ma' dawk mingħajr storja ta' disturbi psikjatriċi, irrispettivament mill-kura (ara sezzjoni 5.1).

Għandha tingħata attenzjoni lill-pazjenti bi storja ta' mard psikjatriku fil-passat. Dawn il-pazjenti għandhom jiġu avżati bix-xieraq.

### Aċċessjonijiet

Fi provi kliniċi u fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis suq f'pazjenti ttrattati b'CHAMPIX, kien hemm rapporti ta' aċċessjonijiet f'pazjenti li kellhom jew qatt ma kellhom aċċessjonijiet qabel. CHAMPIX għandu jintuża bil-galbu f'pazjenti li kellhom aċċessjonijiet qabel jew kundizzjonijiet oħra li potenzjalment jistgħu jżidu ċ-ċans ta' aċċessjonijiet.

### Twaqqif tal-kura

Fit-tmjem tal-kura, it-twaqqif ta' CHAMPIX ġie assoċjat ma' zieda fl-irritabilità, xenqa ta' tipjip, depressjoni, u/jew nuqqas ta' rqaq f'sa 3% tal-pazjenti. Min jordna l-medicina għandu jinforma lill-pazjent f'dak ir-rigward u jiddiskuti jew jikkunsidra l-htieġa li titnaqqas id-doża.

## Episodji kardjovaskulari

Il-pazjenti li qed jieħdu CHAMPIX għandhom ikunu avżati biex jinfurmaw lit-tabib tagħhom jekk ikollhom sintomi kardjovaskulari godda jew sintomi kardjovaskulari li marru għall-aġġar. Il-pazjenti għandhom iffittxu għajna medika immedjament jekk ikollhom sinjali jew sintomi ta' infart mijokardijaku jew puplesija (ara sezzjoni 5.1).

## Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva

Kien hemm rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq dwar reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva, li jinkludu angjoedema f'pazjenti ttrattati b'varenicline. Sinjali kliniċi nkludew nefha fil-wiċċ, ħalq (Isien, xofftejn u ħniek), għonq (grizmejn u laringi) u l-idejn u s-saqajn. Rari kien hemm rapporti ta' angjoedema b'riskju ta' fatalità li kellha bżonn attenzjoni medika urġenti minhabba li kien hemm diffikultà serja fis-sistema respiratorja. Pazjenti li jesperjenzaw dawn is-sintomi għandhom iwaqqfu t-trattament b'varenicline u jikkuntattjaw professjonista tas-saħħa immedjament.

## Reazzjonijiet tal-ġilda

Kien hemm ukoll rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' reazzjonijiet rari imma severi tal-ġilda, li jinkludu sindromu Stevens-Johnson Syndrome u Erythema Multiforme f'pazjenti li wżaw varenicline. Minhabba li dawn ir-reazzjonijiet tal-ġilda huma ta' riskju għas-saħħa, pazjenti għandhom iwaqqfu t-trattament ma l-ewwel sinjal ta' raxx fil-ġilda jew reazzjoni fil-ġilda, u jikkuntattjaw professjonista tas-saħħa immedjament.

## **4.5 Prodotti mediċinali oħra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarijiet oħra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott**

Fuq il-bażi tal-karatteristiċi ta' varenicline u l-esperjenza klinika sa issa, CHAMPIX m'għandux interazzjonijiet kliniċi importanti ma' mediċini oħra. Mhux rakkomandat aġġustament fid-doża ta' CHAMPIX jew tal-prodotti mediċinali mogħtija miegħu elenkati hawn taħt.

Studji *in vitro* jindikaw li varenicline mhux probabbli li jibdel il-farmakokinetiċi ta' komposti li jiġu metabolizzati primarjament minn enzimi taċ-ċitokromu P450.

Barra minn hekk, billi l-metabolizmu ta' varenicline jirrappreżenta anqas minn 10% ta' l-eliminazzjoni tiegħu, sustanzi attivi magħrufa li jaffettwaw is-sistema taċ-ċitokromu P450 mhumiex probabbli li jbiddu l-farmakokinetiċi ta' varenicline (ara sezzjoni 5.2) u għalhekk m'għandux ikun meħtieġ aġġustament fid-doża ta' CHAMPIX.

Studji *in vitro* juru li varenicline ma jinibixx il-proteini tat-trasport renali uman f'konċentrazzjonijiet terapewtiċi. Għalhekk, sustanzi attivi li jiġu eliminati permezz ta' sekrezzjoni renali (p.e. metformin - ara taħt) mhumiex probabbli li jiġu affettwati b'varenicline.

## Metformin

Varenicline ma affettwax il-farmakokinetiċi ta' metformin. Metformin ma kellux effett fuq il-farmakokinetiċi ta' varenicline.

## Cimetidine

L-amministrazzjoni ta' cimetidine ma' varenicline żiedet l-espożizzjoni sistemika ta' varenicline b'20% minhabba tnaqqis fl-eliminazzjoni renali ta' varenicline. Mhux rakkomandat aġġustament fid-doża bbażat fuq l-amministrazzjoni konkomitanti ta' cimetidine f'pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali jew f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħafif għal moderat. F'pazjenti b'indeboliment akut tal-kliewi, l-użu f'daqqa ta' cimetidine u varenicline għandu jiġi evitat.

## Digoxin

Varenicline ma bidilx il-farmakokinetiċi fissi ta' digoxin.

## Warfarin

Varenicline ma bidilx il-farmakokinetiċi ta' warfarin. Varenicline ma affettwax il-ħin li jieħu d-demmi biex jagħqad (INR). Il-waqfien mit-tipjip innifsu jista' jwassal għal bidliet fil-farmakokinetiċi ta' warfarin (ara sezzjoni 4.4).

## Alkohol

Hemm tagħrif kliniku limitat dwar kwalunkwe interazzjoni potenzjali bejn l-alkoħol u varenicline. Kien hemm rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' żieda fl-effetti intossikanti tal-alkoħol f'pazjenti kkurati b'varenicline. Relazzjoni kawżali bejn dawn l-avvenimenti u l-użu ta' varenicline ma gietx stabbilita.

## Użu ma' terapiji oħra għal waqfien mit-tipjip

### *Bupropion*

Varenicline ma biddilx il-farmakokinetiċi fissi ta' bupropion.

### *Terapija ta' sostituzzjoni tan-nikotina (NRT)*

Meta varenicline u NRT transdermalni ngħataw flimkien lil persuni li jpejpu għal tnax-il gurnata, kien hemm tnaqqis statistiku sinifikanti fil-pressjoni sistolika medja tad-demmi (medja 2.6 mmHg) imkejla fl-aħħar jum ta' l-istudju. F'dan l-istudju, l-inkidenza tad-dardir, uġiġħ ta' ras, rimettar, sturdament, dispepsja, u għeja kienet akbar għall-kombinazzjoni milli għan-NRT waħedha.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' CHAMPIX ma' terapiji oħra għal waqfien mit-tipjip ma għewx studjati.

## **4.6 Fertilità, tqala u treddiġħ**

### Tqala

Ammont moderat ta' dejta dwar l-użu waqt it-tqala juri li m'hemm l-ebda effett ta' formazzjoni difettuża jew effetti tossiċi fil-fetu/tarbija tat-twelid wara l-użu ta' varenicline (ara sezzjoni 5.1).

Studji f'annimali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Bħala prekawzjoni hu preferribbli li ma jintuzax varenicline waqt it-tqala (ara sezzjoni 5.1).

### Treddiġħ

Mhux magħruf jekk varenicline jitneħħiex fil-ħalib uman. L-istudji fuq l-annimali jissuggerixxu li varenicline jitneħħa fil-ħalib uman. Deċiżjoni dwar jekk it-treddiġħ jissoktax/jitwaqqaf jew jekk it-terapija b'CHAMPIX tissoktax/titwaqqaf għandha tittiehed billi jiġi kkunsidrat il-benefiċċju tat-treddiġħ għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija b'CHAMPIX għall-mara.

### Fertilità

M'hemm l-ebda tagħrif kliniku dwar l-effetti ta' varenicline fuq il-fertilità.

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji standard tal-fertilità ta' grieden maskili u femminili, ma wera l-ebda periklu għall-bnedmin (ara sezzjoni 5.3).

#### 4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

CHAMPIX jista' jkollu effett zghir jew moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem il-magni.

CHAMPIX jista' jikkawza sturdament, nghas u telfien temporanju mis-sensi, u ghalhekk jista' jaffettwa l-hila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti huma moghtija parir biex ma jsuqux, ma jhaddmux makkinarju kumpless u ma jinvolvux ruhhom f'attivitajiet ohrajn li jistghu jkunu perikolużi sakemm ikun maghruf jekk dan il-prodott mediċinali jaffettwax il-hila taghhom biex iwettqu dawn l-attivitajiet.

#### 4.8 Effetti mhux mixtieqa

##### Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Il-waqfien mit-tipjip bi jew minghajr kura huwa assoċjat ma' diversi sintomi. Pereżempju, burdata disforika jew depressa; nuqqas ta' rقاد, irritabilita', frustrazzjoni jew rabja; ansjeta'; diffikulta' biex tikkonċentra; irrekwitezza; ritmu tal-qalb imnaqqas; zieda fl-aptit jew zieda fil-piż gew irrapportati f'pazjenti li ppruvaw jaqtgħu t-tipjip. Ma sar l-ebda tentattiv fit-tfassil jew fl-analiżi ta' l-istudji b'CHAMPIX biex issir distinzjoni bejn reazzjonijiet avversi marbuta mal-kura bil-mediċina taht studju jew dawk possibbilment assoċjati mat-twaqqif tan-nikotina. Ir-reazzjonijiet avversi tal-mediċina huma bbażati fuq evalwazzjoni tad-dejta minn studji ta' fazi 2-3 ta' qabel it-tqeghid fis-suq u aġġornati skont id-dejta miġbura minn 18-il studju ta' qabel u ta' wara t-tqeghid fis-suq ikkontrollati bi placebo, inklużi madwar 5,000 pazjent ikkurati b'varenicline.

Fil-pazjenti kkurati bid-doza rakkomandata ta' 1 mg darbtejn kuljum wara perijodu ta' titrazzjoni inizjali, l-episodju avvers li gie rrapportat l-aktar kien id-dardir (28.6%). Fil-maġġoranza tal-kazijiet id-dardir sehh kmieni fil-perijodu ta' kura, kien ta' severita' hafifa għal moderata u rari wassal għal twaqqif tal-kura.

##### Sommarju ttabulat tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi kollha fit-tabella ta' hawn taht, li sehew b'incidenza akbar mill-placebo huma elenkati bis-sistema tal-klassifika ta' l-organi u l-frekwenza ( $\geq 1/10$ , komuni ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ) u rari ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ )). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma pprezentati skont kemm huma serji. L-effetti li huma l-aktar serji huma mnizzlin l-ewwel, segwiti minn dawq inqas serji.

<b>Sistema tal-Klassifika ta' l-Organi</b>	<b>Reazzjonijiet Avversi għal-Mediċina</b>
<b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b>	
Komuni hafna	Rinofaringite
Komuni	Bronkite, sinozite
Mhux komuni	Infezzjoni fungali, infezzjoni virali
<b>Disturbi fid-demm u fis-sistema limfatika</b>	
Rari	Tnaqqis fl-ghadd tal-plejlits
<b>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</b>	
Komuni	Zieda fil-piż, zieda fl-aptit, nuqqas t'aptit
Mhux komuni	Iperglicemija
Rari	Dijabete mellitus, polydipsia

<b>Sistema tal-Klassifika ta' l-Organi</b>	<b>Reazzjonijiet Avversi ghall-Medicina</b>
<b>Disturbi psikjatriċi</b>	
Komuni ħafna	Ħolm mhux normali, nuqqas ta' rقاد
Mhux komuni	Ideat ta' suwiċidju, aggressjoni, reazzjoni ta' paniku, ħsieb mhux normali, irrekwitezza, tibdil fil-burdata, dipressjoni*, ansjeta', alluċinazzjonijiet*, zieda fil-libido, tnaqqis fil-libido
Rari	Psikozi, ħmar il-lejl, attitudni mhux normali, disforja, bradyfrenija
<b>Disturbi fis-sistema nervuza</b>	
Komuni ħafna	Ugigh ta' ras
Komuni	Nghas, sturdament, toghma hazina
Mhux komuni	Aċċessjoni, tregħid, letargija, ipoestesija
Rari	Aċċident ċerebrovaskulari, ipertonja, dysarthria, koordinazzjoni mhux normali, hypogewsja, disturb fir-ritmu ċirkadjani tal-irquad
Mhux magħruf	Telf temporanju mis-sensi
<b>Disturbi fl-ghajnejn</b>	
Mhux komuni	Konguntivite, ugigh fl-ghajnejn
Rari	Skotoma, tifi tal-kulur tal-isklera,, midrijasi, fotofobija, mijopija, zieda fid-dmugh
<b>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</b>	
Mhux komuni	Żanzin tal-widnejn
<b>Disturbi tal-qalb</b>	
Mhux komuni	Infart mijokardijaku (attakk tal-qalb), angina pectoris, takikardija,
Rari	palpitazzjonijiet, zieda fir-ritmu tal-qalb Fibrillazzjoni ta' l-atriji, depressjoni fis-segment ST fuq l-elektrokardjogramma, tnaqqis fil-wisa' tat-T wave fuq l-elektrokardjogramma
<b>Disturbi vaskulari</b>	
Mhux komuni	Pressjoni tad-demmm aktar għolja, fawra
<b>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</b>	
Komuni	Dispnea, sogħla
Mhux komuni	Infjammazzjoni tal-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju, kongestjoni tal-apparat respiratorju, disfonja, rinite allergika, irritazzjoni tal-gerżuma, kongestjoni tas-sinus, sindromu tas-sogħla fil-parti ta' fuq tal-passaġġ tan-nifs, imħat
Rari	Ugigh fil-laringi, inhir
<b>Disturbi gastro-intestinali</b>	
Komuni ħafna	Dardir
Komuni	Marda tar-rifluss gastro-esofagali, rimettar, stitikezza, dijarea, distensjoni addominali, ugigh addominali, ugigh fis-snien, dispepsja, gass fl-istonku, ħalq xott
Mhux komuni	Haematochezia, gastrite, bidla fil-mudell ta' l-ippurgar tiegħek, tifwiq, aphthous stomatitis, ugigh fil-hanek
Rari	Ematemesi, purgar mhux normali, ilsien miksi
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</b>	
Komuni	Raxx, ħakk
Mhux komuni	Eritema, akne, iperidrosi, tagħriq bil-lejl
Rari	Reazzjonijiet severi fil-ġilda, li jinkludu sindrome Stevens Johnson u Erythema Multiforme, anġjoedema
<b>Disturbi muskolu-skeltrali u tal-connective tissue</b>	
Komuni	Artralġja, ugigh fil-muskoli, ugigh fid-dahar
Mhux komuni	Spazmi fil-muskoli, ugigh fil-muskoli u fl-ghadam tas-sider
Rari	Ebusija tal-ġogi, kostokondrite

<b>Sistema tal-Klassifika ta' l-Organi</b>	<b>Reazzjonijiet Avversi ghall-Medicina</b>
<b>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</b>	
Mhux komuni	Pollakijurja, notturja
Rari	Glikosurja, polijurja
<b>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</b>	
Mhux komuni	Mestrwazzjoni esaġerata
Rari	Tnixxija vaginali, disfunzjoni sesswali
<b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata</b>	
Komuni	Ugħigh fis-sider, għeja
Mhux komuni	Diqa fis-sider, mard bhall-influenza, deni, astenja, telqa
Rari	Sensazzjoni ta' kesħa, ċesta
<b>Stharriġ</b>	
Mhux komuni	Test tal-funzjoni tal-fwied mhux normali
Rari	Analizi tas-semen mhux normali, żieda fil-proteina reattiva Ċ, tnaqqis tal-kalċju fid-demm
* Il-frekwenzi huma stmati fuq studju koorti ta' osservazzjoni wara t-tqegħid fis-suq	

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi ssuspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#)**.

#### **4.9 Doża eċċessiva**

Ebda każi ta' doża eċċessiva ma ġew irrapportati fil-provi kliniċi ta' qabel it-tqegħid fis-suq.

F'każ ta' doża eċċessiva, għandhom jiddaħhlu miżuri standard ta' sostenn kif ikun meħtieġ.

Varenicline ġie muri li jiġi dijaliżat f'pazjenti b'mard tal-kliewi ta' l-aħħar stadju (ara sezzjoni 5.2), madankollu, m'hemmx esperjenza ta' dijaliżi wara doża eċċessiva.

## **5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU**

### **5.1 Taghrif farmakodinamiku**

Grupp farmakoterapewtiku: Mediċini ohra li jaħdmu fuq is-sistema nervuża;  
Mediċini użati fid-dipendenza fuq in-nikotina, Kodiċi ATC: N07BA03

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Varenicline jaqbad b'affinita' u selettivita' kbira mar-riċevituri nikotiniċi newronali ta' l-aċetilkolina  $\alpha 4\beta 2$ , fejn jaġixxi bhala agonista parzjali - kompost li għandu kemm attivita' agonista, b'effikaċja intrinsika aktar baxxa min-nikotina, u attivitajiet antagonisti fil-preżenza tan-nikotina.

L-istudji ta' l-elettrofizjologija *in vitro* u l-istudji newrokimiċi in vivo urew li varenicline jaqbad mar-riċevituri nikotiniċi newronali ta' l-aċetilkolina  $\alpha 4\beta 2$  u jstimula attivita' medjata mir-riċevituri, iżda f'miżura sostanzjalment aktar baxxa min-nikotina. In-nikotina tikkompeti għall-istess post ta' tqabbid tan-nAChR  $\alpha 4\beta 2$  li għalih varinicline għandu affinita' akbar. Għalhekk, varenicline jista' jimblokka b'mod effettiv il-kapaċita' tan-nikotina li tattiva kompletament ir-riċevituri  $\alpha 4\beta 2$  u s-sistema mesolimbika tad-dopamine, il-mekkaniżmu newronali fil-baži tar-rinforz u l-gratifikazzjoni li wiehed iħoss meta jpejjep. Varenicline hu selettiv ħafna u jaqbad b'mod aktar b'saħħtu mas-sottotip tar-

riċettur  $\alpha 4\beta 2$  ( $K_i=0.15$  nM) milli ma' riċevituri nikotiniċi ohra komuni ( $\alpha 3\beta 4$   $K_i=84$  nM,  $\alpha 7$   $K_i= 620$  nM,  $\alpha 1\beta\gamma\delta$   $K_i= 3,400$  nM), jew ma' riċevituri u trasportaturi mhux nikotiniċi ( $K_i > 1\mu M$ , hlief għar-riċevituri 5-HT3:  $K_i=350$  nM).

### Effetti farmakodinamiċi

L-effikaċja ta' CHAMPIX fil-waqfien mit-tipjip hija rizultat ta' l-attivita' agonista pazjali ta' varenicline fir-riċevitur nikotniku  $\alpha 4\beta 2$  fejn it-tqabbid tiegħu jipproduċi effett suffiċjenti biex itaffi s-sintomi tax-xenqa u l-irtirar (attivita' agonista), waqt li fl-istess hin jirrizulta fi tnaqqis ta' l-effetti gratifikanti u ta' rinforz billi ma jhallix lin-nikotina taqbad mar-riċevituri  $\alpha 4\beta 2$  (attivita' antagonista).

### Effikaċja u sigurtà klinika

It-terapiji għal waqfien mit-tipjip huma aktar probabbli li jirnexxu għal pazjenti li jkunu mmotivati biex jaqtgħu t-tipjip u li jkunu pprovduti b'parir u b'apogg xieraq.

L-effikaċja ta' CHAMPIX fil-waqfien mit-tipjip giet murija fi 3 provi kliniċi li kienu jinvolvu fumaturi kroniċi tas-sigarretti ( $\geq 10$  sigarretti kuljum). Elfejn sitt mija u dsatax (2619)-il pazjent irċewew CHAMPIX 1 mg BID (titrati matul l-ewwel ġimgha), 669 pazjent irċewew bupropion 150 mg BID (ukoll titrati) u 684 pazjent irċewew il-plaċebo.

#### *Studji kliniċi komparattivi*

Żewġ provi kliniċi double-blind identiċi qabblu b'mod prospettiv l-effikaċja ta' CHAMPIX (1 mg darbtejn kuljum), bupropion mogħti bil-mod (150 mg darbtejn kuljum) u l-plaċebo fil-waqfien mit-tipjip. F'dawn l-istudji li damu 52 ġimgha, il-pazjenti rċewew kura għal 12-il ġimgha, segwiti minn fazi ta' 40 ġimgha mingħajr kura.

Il-mira ewlenija taż-żewġ studji kien ir-rata ta' waqfien kontinwu ta' 4 ġimghat (4W-CQR) mid-9 sat-12-il ġimgha, ikkonfermata mil-livell tal-monossidu karboniku (CO). Il-mira ewlenija għal CHAMPIX wera superjorita' statistika fil-konfront ta' bupropion u l-plaċebo.

Wara l-fazi ta' 40 ġimgha mingħajr kura, mira sekondarja importanti għaž-żewġ studji kienet ir-Rata ta' Astinenza Kontinwa (CA) fit-52 ġimgha. Il-CA giet definita bħala l-proporzjoni ta' pazjenti kkurati kollha li ma pejpu (lanqas nifs wiehed ta' sigarrett) minn Ġimgha 9 sa Ġimgha 52 u li ma kellhomx kejl ta' CO f'nifs 'il barra ta'  $> 10$  ppm. Il-4W-CQR (ġimgha 9 sa ġimgha 12) u r-rata tal-CA (ġimgha 9 sa ġimgha 52) minn studju 1 u 2 huma inkluzi fit-tabella li ġejja:

	Studju 1 (n=1022)		Studju 2 (n=1023)	
	4W CQR	CA Wk 9-52	4W CQR	CA Wk 9-52
CHAMPIX	44.4%	22.1%	44.0%	23.0%
Bupropion	29.5%	16.4%	30.0%	15.0%
Plaċebo	17.7%	8.4%	17.7%	10.3%
Odds ratio CHAMPIX vs plaċebo	3.91 p < 0.0001	3.13 p < 0.0001	3.85 p < 0.0001	2.66 p < 0.0001
Odds ratio CHAMPIX vs bupropion	1.96 p < 0.0001	1.45 p = 0.0640	1.89 p < 0.0001	1.72 p = 0.0062

### Pazjenti li rrapportaw effetti tax-xenqa, irtirar u rinforz tat-tipjip

Fiz-żewġ Studji 1 u 2 matul il-kura attiva, ix-xenqa u l-astinenza mit-tipjip naqsu b'mod sinifikanti fil-pazjenti magħzula b'mod każwali għal CHAMPIX meta mqabbel mal-plaċebo. CHAMPIX naqqas ukoll b'mod sinifikanti l-effetti rinforzanti tat-tipjip li jistgħu jipperpetwaw il-komportament tat-tipjip f'pazjenti li jpejpu waqt il-kura meta mqabbel mal-plaċebo. L-effett ta' varenicline fuq l-effetti tax-xenqa, l-irtirar u r-rinforz tat-tipjip ma kinux imkejla waqt il-fazi ta' wara fuq perijodu fit-tul mingħajr kura.



## Studju dwar iż-żamma ta' l-astinenza

It-tielet studju evalwa l-vantaġġ ta' 12-il ġimgha addizzjonali ta' terapija b'CHAMPIX fuq iż-żamma ta' l-astinenza. Il-pazjenti f'dan l-istudju (n=1,927) ngħataw CHAMPIX open-label f'doża ta' 1 mg darbtejn kuljum għal 12-il ġimgha. Il-pazjenti li waqfu jpejpu sa Ġimgha 12 imbagħad ġew magħzula b'mod każwali biex jiehdu jew CHAMPIX (1 mg darbtejn kuljum) jew placebo għal 12-il ġimgha ohra għal tul totali ta' l-istudju ta' 52 ġimgha.

Il-mira ewlenija ta' l-istudju kienet ir-rata ta' l-astinenza kontinwa kkonfermata mill-CO minn ġimgha 24 sa ġimgha 24 fil-fażi ta' kura *double-blind*. Mira sekondarja importanti kienet ir-rata ta' l-astinenza kontinwa għal ġimgha 13 sa ġimgha 52.

Dan l-istudju wera s-siwi ta' 12-il ġimgha addizzjonali ta' kura b'CHAMPIX 1 mg darbtejn kuljum għall-manteniment tal-waqfien mit-tipjip meta mqabbel mal-placebo; s-superjorita' fil-konfront tal-placebo għall-CA iżżammet sa ġimgha 52 Ir-riżultati prinċipali huma miġbura fil-qosor fit-tabella li ġejja:

### **Rata ta' Astinenza Kontinwa f'Individwi kkurati bi Champix meta mqabbla ma' Placebo**

	CHAMPIX n=602	Placebo n=604	Differenza (95% CI)	Odds ratio (95% CI)
CA* wk 13-24	70.6%	49.8%	20.8% (15.4%, 26.2%)	2.47 (1.95, 3.15)
CA* wk 13-52	44.0%	37.1%	6.9% (1.4%, 12.5%)	1.35 (1.07, 1.70)

\*CA: Rata ta' Astinenza Kontinwa

Bhalissa teżisti esperjenza klinika limitata dwar l-użu ta' CHAMPIX fost nies suwed biex tkun tista' tiġi stabbilita l-effikaċja klinika.

### *Data flessibbli ta' waqfien mit-tipjip bejn l-ewwel u l-ħames ġimgha*

L-effikaċja u s-sigurtà ta' varenicline ġiet evalwata f'persuni li jpejpu li kellhom il-flessibilità biex jaqtgħu it-tipjip bejn l-ewwel u l-ħames ġimgha tal-kura. F'dan l-istudju ta' 24 ġimgha, pazjenti ngħataw kura għal 12-il ġimgha segwiti minn 12-il ġimgha mingħajr kura. Is-CQR tal-erba' ġimghat (ġimgha 9 sa ġimgha 12) għal varenicline u l-placebo kienet ta' 53.9% u 19.4%, rispettivament (differenza = 34.5, 95% CI: 27.0% - 42.0%) u s-CA ta' ġimgha 9-24 kienet ta' 35.2% (varenicline) vs 12.7% (placebo) (differenza = 22.5%, 95% CI: 15.8% - 29.1%). Pazjenti li ma jridux jew mhumiex kapaci jstabbilixxu data biex jieqfu ipejpu fi żmien ġimgha sa ġimghatejn, jistgħu jibdedw il-kura u mbagħad jagħzlu huma stess id-data li jridu jieqfu jpejpu fi żmien 5 ġimghat.

### *Studju f'individwi kkurati mill-ġdid b'CHAMPIX:*

CHAMPIX ġie evalwat fi studju double-blind, ikkontrollat bi placebo, li sar b'CHAMPIX fuq 494 pazjent li kienu għamliu tentattiv fil-passat biex jieqfu jpejpu, u jew ma rnexxielhomx jaqtgħu s-sigaretti jew reġgħu bdew ipejpu wara l-kura. Ġew esklużi individwi li kellhom avveniment avvers ta' ċertu mportanza matul kura fil-passat. L-individwi ntgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 għal CHAMPIX 1 mg darbtejn kuljum (N=249) jew placebo (N=245) għal 12-il ġimgha ta' kura u ġew segwiti għal sa 40 ġimgha wara l-kura. Pazjenti inkluzi f'dan l-istudju kienu hađu CHAMPIX għal tentattiv fil-passat biex jieqfu jpejpu (għal tul totali ta' mill-inqas ġimagħtejn ta' kura), mill-inqas tliet xhur qabel ma dahlu fl-istudju, u li kienu jpejpu għal mill-inqas erba' ġimghat.

Pazjenti kkurati b'CHAMPIX kellhom rata superjuri ta' astinenza kkonfermata ta' CO matul ġimghat 9 sa 12 u minn ġimghat 9 sa 52 meta mqabbla ma' individwi kkurati bi placebo. Ir-riżultati ewlenin huma preżentati fil-qosor fit-tabella li ġejja:.

**Rata ta' Astinenza Kontinwa f'Individwi kkurati bi Champix meta mqabbla ma' Placebo**

	CHAMPIX n=249	Placebo n=245	Proporzjon tal-probabilità (95% CI) valur p
CA ġimgha* 9-12	45.0%	11.8%	7.08 (4.34, 11.55), p<0.0001
CA ġimgha* 9-52	20.1%	3.3%	9.00 (3.97, 20.41), p<0.0001

\*CA: Rata ta' Astinenza Kontinwa

*Approvċ gradwali għall-waqfien mit-tipjip*

CHAMPIX ġie evalwat fi studju double-blind, ikkontrollat bi placebo li dam 52 ġimgha, li sar fuq 1,510 individwi li ma kinux kapaċi jew li ma ridux jieqfu jpejpu fi zmien erba' ġimghat, izda li riedu gradwalment inaqqsu t-tipjip tagħhom fuq perijodu ta' 12-il ġimgha qabel ma jieqfu jpejpu għal kollox. L-individwi ntgħazlu b'mod każwali jew għal CHAMPIX 1 mg darbtejn kuljum (n=760) jew għal placebo (n=750) għal 24 ġimgha u ġew segwiti wara l-kura sa ġimgha 52. L-individwi nġhataw parir biex inaqqsu n-numru ta' sigaretti li kienu jpejpu b'mill-inqas 50 fil-mija sat-tmien tal-ewwel erba' ġimghat tal-kura, segwit minn tnaqqis addizzjonali ta' 50 fil-mija mir-raba' ġimgha sat-tmien ġimgha ta' kura, bil-ghan li tintlahaq astinenza totali sat-12-il ġimgha. Wara l-fazi ta' tnaqqis inizjali ta' 12-il ġimgha, l-individwi komplew il-kura għal 12-il ġimgha ohra. Individwi kkurati b' CHAMPIX kellhom Rata ta' Astinenza Kontinwa oghla b'mod sinifikanti meta mqabbla mal-placebo; ir-rizultati ewlenin qed jintwerew fil-qosor fit-tabella li ġejja:

**Rata ta' Astinenza Kontinwa f'Individwi Kkurati bi Champix meta mqabbla ma' Placebo**

	CHAMPIX n=760	Placebo (n=750)	Proporzjon tal-probabilità (95% CI), valur p
CA* ġimgha 15- 24	32.1%	6.9%	8.74 (6.09, 12.53) p<0.0001
CA* ġimgha 21- 52	27.0%	9.9%	4.02 (2.94, 5.50) p<0.0001

\*CA: Rata ta' Astinenza Kontinwa

Il-profil tas-sigurtà ta' CHAMPIX f'dan l-istudju kien konsistenti mal-istudji ta' qabel it-tqegħid fis-suq.

*Pazjenti b'mard tal-qalb*

CHAMPIX kien evalwat fi studju randomizzat, *double-blind*, ikkontrollat bil-placebo f'suġġetti li għandhom mard tal-qalb stabbli (bil-pressjoni għolja jew le) li kienu dijanjostikati għal aktar minn xahrejn. Suġġetti magħzula bl-addoċċ inġhataw CHAMPIX 1 mg darbtejn kuljum (n=353) jew placebo (n=350) għal 12-il ġimgha li mbagħad kienu osservati għal 40 ġimgha wara t-ttrattament. Is-CQR wara erba' ġimghat fuq varenicline u l-placebo kienet 47.3% u 14.3%, rispettivament u s-CA ta' ġimgha 9-52 kienet 19.8% (varenicline) vs 7.4% (placebo).

Imwiet u avvenimenti kardjovaskulari serji ġew iġġudikati minn kumitat li ma kienux jafu liema suġġetti qed jieħdu Champix jew il-placebo. L-avvenimenti aġġudikati li ġejjin seħħew bi frekwenza ta'  $\geq 1\%$  fi kwalunkwe grupp tat-ttrattament waqt il-kura (jew fil-perijodu ta' 30 jum wara t-ttrattament): infart mijokardijaku mhux fatali (1.1% vs 0.3% għal Champix u placebo, rispettivament), u dhul fl-isptar minhabba aġina pectoris (0.6% vs 1.1%). Matul l-osservazzjoni sa 52 ġimgha fejn ma kienx qed jingħata ttrattament, l-avvenimenti aġġudikati kienu jinkludu htieġa għal rivaskularizzazzjoni koronarja (2.0% vs 0.6%), dhul fl-isptar minhabba aġina pectoris (1.7% vs 1.1%), u dijanjosi ġdida ta' mard vaskulari periferali (PVD) jew dhul fl-isptar għal proċedura PVD (1.4% vs 0.6%). Uħud mill-pazjenti li kienu jeħtieġu rivaskularizzazzjoni koronarja għaddew mill-proċedura bhala parti mill-immaniġjar ta' MI mhux fatali u dhul fl-isptar minhabba aġina. Kien

hemm mewt kardjovaskulari f'0.3% tal-pazjenti li kienu qed jiehdu Champix u f'0.6% tal-pazjenti li kienu qed jiehdu l-plaċebo matul l-istudju ta' 52 ġimgha.

Meta-analiżi ta' 15-il prova klinika fejn it-trattament dam  $\geq 12$ -il ġimgha, li kienet tinkludi 7002 pazjenti (4190 CHAMPIX, 2812 plaċebo), saret sabiex is-sigurtà kardjovaskulari ta' CHAMPIX tkun eżaminata sistematikament. L-istudju f'pazjenti b'mard kardjovaskulari stabbli deskritt hawn fuq kien inkluz fil-meta-analiżi.

L-analiżi ta' sigurtà kardjovaskulari ewlenija kienet tinkludi l-okkorrenza u l-hin tal-punt tat-tmiem kompost tal-Avvenimenti Avversi Kardjovaskulari Maġġuri (MACE), definita bħala mewt kardjovaskulari, MI mhux fatali, u puplesija mhux fatali. Dawn l-avvenimenti inkluzi fil-punt tat-tmiem kienu deċizi mill-kumitat indipendenti li ma kellu l-ebda taġhrif. Ġeneralment, kien hemm numru żgħir ta' MACE fil-provi inkluzi fil-meta-analiżi (CHAMPIX 7 [0.17%]). Kien hemm ukoll numru żgħir ta' MACE sa 30 ġurnata wara t-trattament (CHAMPIX 13 [0.31%]; plaċebo 6 [0.21%]).

Il-meta-analiżi wriet li l-esponiment ta' CHAMPIX irriżulta f' medda ta' periklu għal MACE ta' 2.83 (intervall ta' konfidenza ta' 95% minn 0.76 sa 10.55,  $p=0.12$ ) għal pazjenti waqt it-trattament u 1.95 (intervall ta' konfidenza ta' 95% minn 0.79 sa 4.82,  $p=0.15$ ) għal pazjenti sa 30 ġurnata wara t-trattament. Dawn huma ekwivalenti għal zieda stimata ta' 6.5 avvenimenti MACE u 6.3 avvenimenti MACE f'kull 1,000 sena ta' esponiment ta' pazjenti, rispettivament għall-esponiment. Il-medda ta' periklu għal MACE kienet oghla f'pazjenti li jpejpu b'fatturi ta' riskji kardjovaskulari oħra meta mqabbla mal-pazjenti li jpejpu mingħajr fatturi ta' riskji kardjovaskulari oħra. Kien hemm rati simili ta' mwiet minn kull kawża (CHAMPIX 6 [0.14%]; plaċebo 7 – [0.25%] u mewt b'attakk tal-qalb (CHAMPIX 2 [0.05%]; plaċebo 2 [0.07%]) f'dawk li kienu qed jiehdu CHAMPIX meta mqabbla ma' dawk li kienu qed jiehdu il-plaċebo.

*Studju dwar il-valutazzjoni tas-sigurtà kardjovaskulari f'pazjenti bi u mingħajr storja ta' disturb psikjatriku*

Is-sigurtà kardjovaskulari (CV, cardiovascular) ta' CHAMPIX kienet evalwata fl-Istudju f'Individwi bi u mingħajr Storja ta' Disturb Psikjatriku (studju prinċipali; ara sezzjoni 5.1 - *Sigurtà Newropsikjatrika*) u fl-estensjoni ta' mingħajr kura tiegħu, l-Istudju dwar il-Valutazzjoni tas-Sigurtà Kardjovaskulari, li rreġistra 4595 minn 6293-il pazjent li lestew l-istudju prinċipali (N=8058) u li segwihom sa ġimgha 52. Mill-pazjenti kollha kkurati fl-istudju prinċipali, 1749 (21.7 %) kellhom riskju CV medju u 644 (8.0 %) kellhom riskju CV għoli, kif definit mill-punteġġ ta' Framingham.

Il-punt tat-tmiem CV primarju kien iż-żmien għal avveniment avversi kardjovaskulari maġġuri (MACE, major adverse cardiovascular event), iddefinit bħala mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku mhux fatali jew puplesija mhux fatali waqt il-kura. Imwiet u avvenimenti kardjovaskulari ġew iġġudikati minn kumitat indipendenti li ma kienx jaf liema individwi kienu qed jiehdu CHAMPIX jew il-plaċebo.

It-tabella li ġejja turi l-inċidenza ta' MACE u Proporzjonijiet ta' Riskju vs plaċebo għall-gruppi kollha waqt il-kura, u kumulattivi għall-kura flimkien ma' 30 jum u sal-aħħar tal-istudju.

	<b>CHAMPIX N=2016</b>	<b>Bupropion N=2006</b>	<b>NRT N=2022</b>	<b>Plaċebo N=2014</b>
<b>Waqt il-kura</b>				
MACE, n (%)	1 (0.05)	2 (0.10)	1 (0.05)	4 (0.20)
<i>Proporzjon ta' Riskju (95 % CI) vs plaċebo</i>	0.29 (0.05, 1.68)	0.50 (0.10, 2.50)	0.29 (0.05, 1.70)	
<b>Waqt il-kura flimkien ma' 30 jum</b>				
MACE, n (%)	1 (0.05)	2 (0.10)	2 (0.10)	4 (0.20)
<i>Proporzjon ta' Riskju (95 % CI) vs plaċebo</i>	0.29 (0.05, 1.70)	0.51 (0.10, 2.51)	0.50 (0.10, 2.48)	
<b>Sal-aħħar tal-istudju</b>				
MACE, n (%)	3 (0.15)	9 (0.45)	6 (0.30)	8 (0.40)
<i>Proporzjon ta' Riskju (95 % CI) vs plaċebo</i>	0.39 (0.12, 1.27)	1.09 (0.42, 2.83)	0.75 (0.26, 2.13)	

L-użu ta' CHAMPIX, bupropion u NRT ma kienx assoċjat ma' riskju miżjud ta' AEs CV f'persuni li jpejpu kkurati sa 12-il ġimgħa u segwiti sa sena meta mqabbel mal-plaċebo, għalkemm minhabba n-numru relattivament baxx ta' avvenimenti ġenerali, ma tistax tiġi eskluża għal kollox assoċjazzjoni.

*Pazjenti b'mard pulmonari ostruttiv kroniku (COPD) minn hafif għal moderat*

Prova klinika *randomised double-blind* ikkontrollata bil-plaċebo wriet l-effikaċja u s-sigurtà ta' CHAMPIX (1 mg darbtejn kuljum) għat-twaqqif tat-tipjip f'pazjenti b' COPD minn hafif għal moderat. F'dan l-istudju li dam 52 ġimgħa, il-pazjenti ngħataw kura għal 12-il ġimgħa, segwiti minn perijodu ta' 40 ġimgħa mingħajr kura. Il-mira ewlenija ta' dan l-istudju kienet ir-rata ta' waqfien kontinwu ta' 4 ġimgħat (4W-CQR) mid-9 sat-12-il ġimgħa, ikkonfermata mil-livell tal-monossidu karboniku (CO). Mira sekondarja importanti ta' dan l-istudju kienet ir-Rata ta' Astinenza Kontinwa (CA) mid-9 sat-52-il ġimgħa. Il-profil tas-sigurtà ta' varenicline kien komparabbli ma' dak li kien irrapurtat fi provi oħra fil-popolazzjoni ġenerali, inkluża is-sigurtà pulmonari. Ir-riżultati tal-4W-CQR (ġimgħa 9 sa ġimgħa 12) u r-rata tal-CA (ġimgħa 9 sa ġimgħa 52) huma inkluzi fit-tabella li ġejja:

	4W CQR	CA Wk 9-52
CHAMPIX, (n = 248)	42.3%	18.5%
Placebo, (n = 251)	8.8%	5.6%
Odds ratio (CHAMPIX vs Placebo)	8.40 p<0.0001	4.04 p<0.0001

*Studju f' suġġetti bi storja ta' disturb dipressiv maġġuri:*

L-effikaċja ta' varenicline kienet ikkonfermata fi studju randomizzat, *double-blind*, ikkontrollat bil-placebo li sar f' 525 suġġetti bi storja ta' dipressjoni maġġuri fl-aħħar sentejn jew li bhalissa qegħdin fuq trattament stabbli. Ir-rati ta' twaqqif f' din il-popolazzjoni kienu simili għal dawk irrappurtati fil-popolazzjoni ġenerali. Ir-rata ta' astinenza kontinwa bejn id-9 u t-12 il-ġimgħa kienet ta' 35.9% fil-grupp li qed jingħata trattament b' varenicline meta mqabbla ma' 15.6% fil-grupp li qed jingħata l-placebo (OR 3.35 (95% CI 2.16-5.21)). Bejn id-9 u t-52 ġimgħa, r-rata ta' astinenza kontinwa kienet ta' 20.3% fil-grupp li qed jingħata trattament b' varenicline meta mqabbla ma' 10.4% fil-grupp li qed jingħata l-placebo (OR 2.36 (95% CI 1.40-3.98)). L-iktar avvenimenti avversi komuni ( $\geq 10\%$ ) f' individwi li kienu qed jiehdu varenicline kienu dardir (27.0% vs. 10.4% fuq placebo), uġiġh ta' ras (16.8% vs. 11.2%), holm mhux normali (11.3% vs. 8.2%), nuqqas ta' rqad (10.9% vs. 4.8%) u irritabilità (10.9% vs. 8.2%). Ma kien hemm l-ebda differenza fl-iskali psikjatriċi bejn il-grupp li qed jingħata varenicline u dak li qed jingħata l-placebo u ma hemm l-ebda sinjal li d-dipressjoni, jew sintomi psikjatriċi ohra, marru għal-agħar f' xi grupp tat-trattament.

*Studju f' suġġetti bi skizofrenija stabbli jew b' disturb skizoaffettiv:*

Is-sigurtà u t-tollerabilità ta' varenicline kienu evalwati fi studju *double-blind* f' 128 persuna li jpejpu bi skizofrenija stabbli jew b' disturb skizoaffettiv, li qed jiehdu medikazzjoni għal kontra l-psikozi. Għal kull żewġ suġġetti magħzula bl-addoċċ li nġataw varenicline (1 mg darbtejn kuljum), suġġetti wiehed ingħata il-placebo, għal 12-il ġimgħa segwiti minn 12-il ġimgħa ohra mingħajr medicina.

L-aktar avvenimenti avversi komuni fis-suġġetti li qed jiehdu varenicline kienu dardir (23.8% vs. 14.0% li qed jiehdu l-placebo), uġiġh ta' ras (10.7% vs. 18.6% li qed jiehdu l-placebo) u rimettar (10.7% vs. 9.3% li qed jiehdu l-placebo). Fost l-avvenimenti avversi newropsikjatriċi li kienu rrapurtati, nuqqas ta' rqad kien l-uniku avveniment rrapurtat fiż-żewġ gruppi tat-trattament b'  $\geq 5\%$  tas-suġġetti b' rata aktar għolja fil-grupp li qed jiehdu varenicline meta mqabbla mal-placebo (9.5% vs. 4.7%).

B' mod ġenerali, ma kien hemm l-ebda sinjal li l-iskizofrenija marret għal-agħar fl-ebda grupp tat-trattament kif mkejja mill-iskali psikjatriċi u ma kien hemm l-ebda tibdil ġenerali f' sinjali extrapiramidali. Kien hemm proporzjon akbar ta' suġġetti li rrapurtaw ħsibijiet jew mġieba ta' suwiċidju qabel ma bdew jagħmlu parti mill-istudju (storja tal-hajja) u wara t-tmiem tal-perijodu tat-trattament attiv (f' jiem 33-85 wara l-aħħar doża tal-kura) fil-grupp li qed jiehdu varenicline meta mqabbel mal-grupp li qed jiehdu l-placebo. Matul il-perijodu ta' trattament attiv, l-inċidenza ta' avvenimenti relatati mas-suwiċidju kienet simili fis-suġġetti trattati b' varenicline u dawk ittrattati bil-placebo (11% vs 9.3, rispettivament). Meta mqabbel mal-faži ta' wara t-trattament, il-percentaġġ tas-suġġetti li kellhom avvenimenti relatati mas-suwiċidju fil-faži tat-trattament attiv, ma nbidilx fil-grupp ta' varenicline; fil-grupp tal-placebo, dan il-percentaġġ kien aktar baxx fil-faži ta' wara t-trattament. Ghalkemm ma kien hemm l-ebda suwiċidju li kien komplut, kien hemm tentattiv wiehed ta' suwiċidju f' suġġetti ittrattati b' varenicline li l-istorja tal-hajja tiegħu tinkludi diversi tentattivi simili. Id-dejta disponibbli minn dan l-istudju wiehed fuq il-waqfien tat-tipjip hija limitata u mhix biżżejjed biex ikun permess li wiehed jasal għal konkluzjonijiet definittivi dwar is-sigurtà f' pazjenti bi skizofrenja jew b' disturb skizoaffettiv.

*Studju ta' Sigurtà Newropsikjatrika f' Individwi bi u mingħajr Storja ta' Disturbi Psikjatriċi:*

Varenicline kien evalwat fi studju li fih il-partecipanti ntgħazlu b' mod każwali, *double-blind*, attiv u kkontrollat mill-placebo li inkluda individwi bi storja ta' disturbi psikjatriċi (koorti psikjatriku,

N=4074) u individwi minghajr storja ta' disturbi psikjatriċi (koorti mhux psikjatriku, N=3984). Individwi fl-età ta' 18-75 sena, li jpejpu 10 sigaretti jew aktar kuljum intgħazlu b'mod każwali 1:1:1:1 għal varenicline 1 mg BID, bupropion SR 150 mg BID, garez ta' terapija ta' sostituzzjoni tan-nikotina (NRT, nicotine replacement therapy) (NRT) 21 mg/jum bi tnaqqis għax-xejn jew placebo għal perjodu ta' kura ta' 12-il ġimgħa; dawn imbagħad kienu segwiti għal 12-il ġimgħa oħra wara l-kura.

Il-punt tat-tmiem primarju ta' sigurtà kien kompost mill-avvenimenti avversi newropsikjatriċi (NPS) li għejjin: avvenimenti severi ta' ansjetà, depressjoni, sensazzjoni anormali, jew ostilità, u/jew avvenimenti moderati jew severi ta' aġitazzjoni, aggressjoni, delużjonijiet, alluċinazzjonijiet, ideat ta' omiċidju, manija, paranojja, psikożi, ideat suwiċidali, imġiba suwiċidali jew twettiq ta' suwiċidju.

It-tabella li ġejja turi r-rati tal-punt tat-tmiem primarju tal-avveniment avvers tal-NPS kompost permezz tal-grupp tal-kura u d-differenzi tar-riskju (RDs) (95% CI) meta mqabbel mal-placebo fil-koorti mhux psikjatriku.

Barra minn hekk, it-tabella turi l-punt tat-tmiem tal-avveniment avvers tal-NPS kompost ta' intensità severa:

	<b>Koorti Mhux Psikjatriku N=3984</b>			
	<b>Varenicline</b>	<b>Bupropion</b>	<b>NRT</b>	<b>Placebo</b>
<b>Numru ta' Pazjenti Kkurati</b>	990	989	1006	999
<b>Punt Tat-tmiem Primarju tal-AE NPS Kompost, 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>Punt Tat-tmiem tal-AE NPS Kompost ta' intensità severa n (%)</b>	1 (0.1)	4 (0.4)	3 (0.3)	5 (0.5)

AE, avveniment avvers; NRT=Garez ta' terapija ta' sostituzzjoni tan-nikotina (NRT, nicotine replacement therapy)

Fil-koorti mhux psikjatriku, ir-rati ta' avvenimenti fil-punt tat-tmiem kompost kienu baxxi fil-gruppi tal-kura kollha u kienu simili jew aktar baxxi għal kull waħda mill-kuri attivi meta mqabbla mal-placebo. L-użu ta' varenicline, bupropion u NRT fil-koorti mhux psikjatriku ma kienx assoċjat ma' żieda fir-riskju ta' avvenimenti avversi NPS fil-punt tat-tmiem primarju kompost meta mqabbel mal-placebo (95% CIs kienu aktar baxxi minn jew inkludew iż-zero).

Fil-koorti mhux psikjatriku, il-percentwal ta' individwi b'ideat u/jew imġiba suwiċidali abbażi tal-Iskala tal-Klassifika tas-Severità tas-Suwiċidju ta' Columbia (C-SSRS) kien simili bejn il-gruppi ta' varenicline u l-placebo waqt il-kura u fis-segwitu mhux tal-kura, kif muri fit-tabella li ġejja:

	<b>Koorti mhux psikjatriku</b>			
	<b>N=3984</b>			
	<b>Varenicline</b>	<b>Bupropion</b>	<b>NRT</b>	<b>Plaċebo</b>
	<b>N=990</b> <b>n (%)</b>	<b>N=989</b> <b>n (%)</b>	<b>N=1006</b> <b>n (%)</b>	<b>N=999</b> <b>n (%)</b>
<b>Waqt il-kura</b>				
Numru vvalutat	988	983	996	995
Ideat u/jew imġiba suwiċidali	7 (0.7)	4 (0.4)	3 (0.3)	7 (0.7)
Imġiba suwiċidali	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Ideat suwiċidali	7 (0.7)	4 (0.4)	3 (0.3)	6 (0.6)
<b>Waqt is-segwitu</b>				
Numru vvalutat	807	816	800	805
Ideat u/jew imġiba suwiċidali	3 (0.4)	2 (0.2)	3 (0.4)	4 (0.5)
Imġiba suwiċidali	0	1 (0.1)	0	0
Ideat suwiċidali	3 (0.4)	2 (0.2)	3 (0.4)	4 (0.5)

NRT=Garež ta' terapija ta' sostituzzjoni tan-nikotina

Twettaq suwiċidju wiehed, li seħħ waqt il-kura f'individwu kkurat bil-plaċebo fil-koorti mhux psikjatriku.

It-tabella li ġejja turi r-rati tal-punt tat-tmiem primarju tal-avveniment avvers tal-NPS kompost permezz tal-grupp tal-kura u l-RDs (95% CI) meta mqabbel mal-plaċebo fil-koorti psikjatriku. Il-komponenti individwali tal-punt tat-tmiem huma murija wkoll.

Barraminhekk, it-tabella turi l-punt tat-tmiemtal-AE NPS kompost ta' intensità severa:

	<b>Koorti Psikjatriku</b>			
	<b>N=4074</b>			
	<b>Varenicline</b>	<b>Bupropion</b>	<b>NRT</b>	<b>Plaċebo</b>
<b>Numru ta' Pazjenti Kkurati</b>	1026	1017	1016	1015
<b>Punt Tat-tmiem Primarju tal-AE NPS Kompost, n (%)</b>	67 (6.5)	68 (6.7)	53 (5.2)	50 (4.9)
<b>RD (95% CI) vs Plaċebo</b>	1.59 (-0.42, 3.59)	1.78 (-0.24, 3.81)	0.37 (-1.53, 2.26)	
<b>Komponenti tal-Punt Tat-tmiem Primarju tal-AE NPS Kompost n (%):</b>				
Ansjetà <sup>a</sup>	5 (0.5)	4 (0.4)	6 (0.6)	2 (0.2)
Dipressjoni <sup>a</sup>	6 (0.6)	4 (0.4)	7 (0.7)	6 (0.6)
Thossok anormali <sup>a</sup>	0	1 (0.1)	0	0
Ostilità <sup>a</sup>	0	0	0	0
Aġitazzjoni <sup>b</sup>	25 (2.4)	29 (2.9)	21 (2.1)	22 (2.2)
Aggressjoni <sup>b</sup>	14 (1.4)	9 (0.9)	7 (0.7)	8 (0.8)
Delużjonijiet <sup>b</sup>	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0
Alluċinazzjonijiet <sup>b</sup>	5 (0.5)	4 (0.4)	2 (0.2)	2 (0.2)
Ideat ta' omiċidju <sup>b</sup>	0	0	0	0
Manija <sup>b</sup>	7 (0.7)	9 (0.9)	3 (0.3)	6 (0.6)
Paniku <sup>b</sup>	7 (0.7)	16 (1.6)	13 (1.3)	7 (0.7)
Paranojja <sup>b</sup>	1 (0.1)	0	0	2 (0.2)
Psikożi <sup>b</sup>	4 (0.4)	2 (0.2)	3 (0.3)	1 (0.1)
Imġiba suwiċidali <sup>b</sup>	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Ideat suwiċidali <sup>b</sup>	5 (0.5)	2 (0.2)	3 (0.3)	2 (0.2)
Suwiċidju komplet <sup>b</sup>	0	0	0	0
<b>Punt tat-tmiemtal-AE NPS kompost ta' intensità severa n (%)</b>	14 (1.4)	14 (1.4)	14 (1.4)	13 (1.3)

AE, avveniment avvers event; <sup>a</sup>Grad = intensità severa AE; <sup>b</sup>Grad = intensità moderata u severa AE; NRT=Garež ta' terapija ta' sostituzzjoni tan-nikotina (NRT, nicotine replacement therapy)

Kien hemm aktar avvenimenti rrapportati f'pazjenti fil-koorti psikjatriku f'kull grupp tal-kura meta mqabbel mal-koorti mhux psikjatriku u l-inċidenza ta' avvenimenti fil-punt tat-tmiem kompost kien oghla għal kull waħda mill-kuri attivi meta mqabbla mal-plaċebo. L-użu ta' varenicline, bupropion u NRT fil-koorti psikjatriku ma kienx assoċjat ma' zieda fir-riskju ta' avvenimenti avversi NPS fil-punt tat-tmiem primarju kompost meta mqabbel mal-plaċebo (95% CIs inkludew iż-zero).

Fil-koorti psikjatriku, il-perċentwal ta' individwi b'ideat u/jew imġiba suwiċidali abbażi tal-Iskala tal-Klassifika tas-Severità tas-Suwiċidju ta' Columbia (C-SSRS) kien simili bejn il-gruppi ta' varenicline u l-plaċebo waqt il-kura u fis-segwitu mhux tal-kura, kif muri fit-tabella li ġejja:



	<b>Koorti Psikjatriku</b> <b>N=4074</b>			
	<b>Varenicline</b> <b>N=1026</b> <b>n (%)</b>	<b>Bupropion</b> <b>N=1017</b> <b>n (%)</b>	<b>NRT</b> <b>N=1016</b> <b>n (%)</b>	<b>Plaċebo</b> <b>N=1015</b> <b>n (%)</b>
<b>Waqt il-kura</b>				
Numru vvalutat	1017	1012	1006	1006
Ideat u/jew imġiba suwiċidali	27 ( 2.7)	15 ( 1.5)	20 (2.0)	25 ( 2.5)
Imġiba suwiċidali	0	1 (0.1)	0	2 (0.2)
Ideat suwiċidali	27 ( 2.7)	15 ( 1.5)	20 (2.0)	25 ( 2.5)
<b>Waqt is-segwitu</b>				
Numru vvalutat	833	836	824	791
Ideat u/jew imġiba suwiċidali	14 (1.7)	4 (0.5)	9 (1.1)	11 (1.4)
Imġiba suwiċidali	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Ideat suwiċidali	14 (1.7)	4 (0.5)	9 (1.1)	11 (1.4)

NRT=Garež ta' terapija ta' sostituzzjoni tan-nikotina (NRT, nicotine replacement therapy)

Fil-koorti psikjatriku ma ġieix irrapportat li twettqu suwiċidji.

L-aktar avvenimenti avversi rrapportati b'mod komuni f'individwi kkurati b'varenicline kienu simili għal dawk osservati fi studji ta' qabel it-tqeghid fis-suq.

Fiz-żewġ koorti, individwi kkurati b'varenicline urew superjorità statistika ta' astinenza kkonfermata mis-CO waqt il-ġimghat 9 sa 12 u 9 sa 24 meta mqabbla ma' individwi kkurati b'bupropion, garež tan-nikotina u l-plaċebo (jekk joghgbok ara t-tabella ta' hawn taħt).

Ir-riżultati ewlenin tal-effikaċja huma miġbura fil-qosor fit-tabella li ġejja:

	<b>Koorti Mhux Psikjatriku</b>	<b>Koorti Psikjatriku</b>
<b>CA 9-12 n/N (%)</b>		
Varenicline	382/1005 (38.0%)	301/1032 (29.2%)
Bupropion	261/1001 (26.1%)	199/1033 (19.3%)
NRT	267/1013 (26.4%)	209/1025 (20.4%)
Plaċebo	138/1009 (13.7%)	117/1026 (11.4%)
<b>Tqabbil bejn kura u oħra: Proporzjon ta' probabbiltà (95% CI), valur p</b>		
Varenicline vs Plaċebo	4.00 (3.20, 5.00), P<0.0001	3.24 (2.56, 4.11), P<0.0001
Bupropion vs Plaċebo	2.26 (1.80, 2.85), P<0.0001	1.87 (1.46, 2.39), P<0.0001
NRT vs Plaċebo	2.30 (1.83, 2.90), P<0.0001	2.00 (1.56, 2.55), P<0.0001
Varenicline vs Bupropion	1.77 (1.46, 2.14), P<0.0001	1.74 (1.41, 2.14), P<0.0001
Varenicline 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>		
Varenicline	256/1005 (25.5%)	189/1032 (18.3%)
Bupropion	188/1001 (18.8%)	142/1033 (13.7%)
NRT	187/1013 (18.5%)	133/1025 (13.0%)
Plaċebo	106/1009 (10.5%)	85/1026 (8.3%)

	<b>Koorti Mhux Psikjatriku</b>	<b>Koorti Psikjatriku</b>
<b>Tqabbil bejn kura u oħra:</b> Proporzjon ta' probabbiltà (95% CI), valur p		
Varenicline vs Plaċebo	2.99 (2.33, 3.83), P<0.0001	2.50 (1.90, 3.29), P<0.0001
Bupropion vs Plaċebo	2.00 (1.54, 2.59), P<0.0001	1.77 (1.33, 2.36), P<0.0001
NRT vs Plaċebo	1.96 (1.51, 2.54), P<0.0001	1.65 (1.24, 2.20), P=0.0007
Varenicline vs Bupropion	1.49 (1.20, 1.85), P=0.0003	1.41 (1.11, 1.79), P=0.0047
Varenicline vs NRT	1.52 (1.23, 1.89), P=0.0001	1.51 (1.19, 1.93), P=0.0008

CA = rata kontinwa ta' astinenza; CI = intervall ta' kunfidenza; NRT= Gareż ta' terapija ta' sostituzzjoni tan-nikotina (NRT, nicotine replacement therapy)

#### *Meta-analizi tas-Sigurtà Newropsikjatrika Studji ta' Osservazzjoni*

Analizijiet ta' dejta minn provi kliniċi ma wrewx evidenza ta' żieda fir-riskju ta' avvenimenti newropsikjatriċi b'varenicline meta mqabbel ma' plaċebo. Barra minn hekk, l-istudji ta' osservazzjoni indipendenti ma appoġġjawx żieda fir-riskju ta' avvenimenti newropsikjatriċi serji f'pazjenti kkurati b'varenicline meta mqabbla ma' pazjenti li ġew ordnati kura b'terapija ta' sostituzzjoni tan-nikotina (NRT) jew bupropion.

#### *It-twaqqif tal-kura*

Ir-rata tat-twaqqif tal-kura minhabba reazzjonijiet avversi kienet ta' 11.4% għal varenicline mqabbla ma' 9.7% għall-plaċebo. F'dan il-grupp, ir-rati tat-twaqqif għall-iktir reazzjonijiet avversi komuni f'pazjenti kkurati b'varenicline huma kif ġej: dardir (2.7% vs 0.6% għall-plaċebo), uġigh ta' ras (0.6% vs 1.0% għall-plaċebo), insomnja (1.3% vs 1.2% għall-plaċebo), u ħolm anormali (0.2% vs 0.2% għall-plaċebo).

#### Analizijiet tal-Provi Kliniċi:

Twettqet meta-analizi ta' 5 provi kkontrollati bi plaċebo, double-blind, randomizzati, li jinkludu 1907 pazjenti (1130 varenicline, 777 plaċebo), biex jiġu vvalutati l-ħsibijiet u l-imġiba suwiċidjali kif irrapportat fuq l-Iskala ta' Klassifikazzjoni tas-Severità tas-Suwiċidji ta' Columbia (Columbia-Suicide Severity Rating Scale - C-SSRS). Din il-meta-analizi kienet tinkludi prova waħda (N=127) f'pazjenti bi storja ta' skizofrenja jew disturb skizoaffettiv u prova oħra (N=525) f'pazjenti bi storja ta' dipressjoni. Ir-riżultati ma wrew l-ebda żieda fl-inċidenza ta' ħsibijiet u mġiba suwiċidjali f'pazjenti kkurati b'varenicline meta mqabbla ma' pazjenti kkurati bi plaċebo, kif muri fit-tabella ta' hawn taħt. Minn 55 pazjent li rrapportaw ħsibijiet jew imġiba suwiċidjali, 48 (24 varenicline, 24 plaċebo) kienu miż-żewġ provi li kienu rreġistraw għalihom pazjenti bi storja ta' skizofrenja jew disturb skizoaffettiv, jew ta' dipressjoni. Ftit pazjenti rrapportaw dawn l-avvenimenti fit-tliet provi l-oħrajn (4 varenicline, 3 plaċebo).

#### **Numru ta' Pazjenti u Proporzjon ta' Riskju għal Ħsibijiet u/jew Imġiba Suwiċidjali Rrapportati fuq C-SSRS minn Meta-Analizi ta' 5 Hames Provi Kliniċi Li Jqabblu Varenicline ma' Plaċebo:**

	<b>Varenicline</b> (N=1130)	<b>Plaċebo</b> (N=777)
Pazjenti bi ħsibijiet u/jew imġiba suwiċidjali* [n (%)]**	28 (2.5)	27 (3.5)
Espozizzjoni għall-pazjent - snin	325	217
Proporzjon ta' Riskju # (RR; 95% CI)	0.79 (0.46, 1.36)	

\* Minn dawn, pazjent wieħed f'kull fergħa ta' kura rrapporta mġiba suwiċidjali

\*\* Pazjenti b'avvenimenti sa 30 jum wara l-kura; % mhumiex ponderati mill-istudju

# RR tar-rati ta' inċidenza għal kull 100 sena tal-pazjent.

Twettqet meta-analizi ta' 18-il prova klinika, randomizzata, double-blind, ikkontrollata bi plaċebo biex tiġi evalwata s-sigurtà newropsikjatrika ta' varenicline. Dawn il-provi jinkludu l-5 provi deskritti hawn fuq li użaw is-C-SSRS, u total ta' 8521 pazjent (5072 varenicline, 3449 plaċebo), li whud minnhom kellhom kundizzjonijiet psikjatriċi. Ir-riżultati wrew inċidenza simili ta' avvenimenti

newropsikjatriċi avversi kkombinati, minbarradisturbi fl-irqad, f'pazjenti kkurati b'varenicline meta mqabbla ma' pazjenti kkurati bi placebo, bi proporzjon ta' riskju (RR) ta' 1.01 (95% CI: 0.89-1.15). Id-dejta miġbura minn dawn it-18-il prova wriet rata ta' incidenza simili ta' kategoriji individwali ta' avvenimenti psikjatriċi f'pazjenti kkurati b'varenicline meta mqabbla ma' pazjenti kkurati bi placebo. It-tabella ta' hawn taht tiddekrivi l-kategoriji l-aktar frekwenti ( $\geq 1\%$ ) irrapportati ta' avvenimenti avversi relatati mas-sigurtà psikjatrika minbarra disturbi fl-irqad.

#### **Avvenimenti Psikjatriċi Avversi li Sehhew f' $\geq 1\%$ tal-Pazjenti minn Dejta Miġbura minn 18-il Prova Klinika:**

	<b>Varenicline</b> (N=5072)	<b>Placebo</b> (N=3449)
Disturbi u sintomi ta' ansjetà	253 (5.0)	206 (6.0)
Disturbi b'burdati ta' dwejjajq u disturbi oħra	179 (3.5)	108 (3.1)
Disturbi fil-burdata u disturbi oħra NEC*	116 (2.3)	53 (1.5)

\* NEC = Mhux Ikklassifikati x'Imkien Iehor

Għadd (perċentwali) jikkorrispondi għan-numru ta' pazjenti li jirrapportaw l-avveniment

#### Studji ta' Osservazzjoni

Erba' studji ta' osservazzjoni, li kull wieħed minnhom jinkludi 10,000 sa 30,000 utent ta' varenicline fl-analizijiet aġġustati, qabblu r-riskju ta' avvenimenti newropsikjatriċi serji, inkluż dhul fl-isptar minhabba avvenimenti newropsikjatriċi u ħsara fatali u mhux fatali fuq l-individwu nnifsu, f'pazjenti kkurati b'varenicline meta mqabbla ma' pazjenti li ġew ordnati NRT jew bupropion. L-istudji kollha kienu studji ta' koorti retrospettivi u inkludew pazjenti bi storja psikjatrika jew mingħajrha. L-istudji kollha użaw metodi ta' statistika biex jikkontrollaw il-fatturi ta' tfixkil, inkluż preskrizzjoni preferenzjali ta' varenicline lill-pazjenti aktar b'saħħithom, għalkemm hemm il-possibbiltà ta' tfixkil residwu.

Tnejn mill-istudji ma sabu ebda differenza fir-riskju ta' kura fl-isptar minhabba avvenimenti newropsikjatriċi bejn l-utenti ta' varenicline u l-utenti ta' garez tan-nikotina (Proporzjon ta' Periklu [HR] 1.14; 95% Intervall ta' Kunfidenza [CI]: 0.56–2.34 fl-ewwel studju, u 0.76; 95% CI: 0.40-1.46 fit-tieni studju). Il-hila li jiġu skoperti differenzi f'dawn iż-żewġ studji kienet limitata. It-tielet studju ma rrapporta ebda differenza fir-riskju ta' avvenimenti avversi psikjatriċi matul żjara f'dipartiment tal-emergenza jew dhul l-isptar għal kura bejn l-utenti ta' varenicline u l-utenti ta' bupropion (HR 0.85; 95% CI: 0.55-1.30). Abbażi ta' rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq, bupropion jista' jkun assoċjat ma' avvenimenti newropsikjatriċi avversi.

Ir-raba' studju ma wera ebda evidenza ta' riskju oghla ta' ħsara fatali u mhux fatali fuq l-individwu nnifsu (HR ta' 0.88; 95% CI: 0.52-1.49) f'pazjenti li ġew ordnati varenicline meta mqabbla ma' pazjenti li ġew ordnati NRT. Rari kien osservat suwiċidju matul it-tliet xhur wara li l-pazjenti bdew kwalunkwe kura b'medicina (żewġ każijiet f'31,260 utent ta' varenicline u sitt każijiet f'81,545 utent ta' NRT).

#### Studju Koorti dwar it-Tqala

Studju koorti bbażat fuq il-popolazzjoni qabbel trabi esposti għal CHAMPIX *in utero* (N=335) ma' trabi mwielda minn ommijiet li pejpu waqt it-tqala (N=78,412) u trabi mwielda minn ommijiet li ma jpejpu (N=806,438). F'dan l-istudju, it-trabi esposti għal CHAMPIX *in utero* meta mqabbla ma' trabi mwielda minn ommijiet li pejpu waqt it-tqala kellhom rati aktar baxxi ta' malformazzjonijiet kongenitali (3.6% vs 4.3%), twelid mejjet (0.3% vs 0.5%), twelid qabel iż-żmien (7.5% vs 7.9%), li kienu żgħar għall-età ta' ġestazzjoni (12.5% vs 17.1%), u qsim qabel iż-żmien tal-membrana (3.6% vs 5.4%)..

## 5.2 Taghrif farmakokinetiku

### Assorbiment

Il-konċentrazzjonijiet massimi ta' varenicline fil-plasma generalment iseħħu 3-4 sigħat wara li jingħata mill-halq. Wara l-amministrazzjoni orali ta' dozi multipli lil voluntiera b'saħħithom, kondizzjonijiet stabbli kienu miksuba fi żmien 4 ijiem. L-assorbiment wara amministrazzjoni orali huwa prattikament komplet u d-disponibilità sistemika hija għolja. Il-bijodisponibilità orali ta' varenicline mhix affettwata mill-ikel jew mill-hin li tingħata d-doża.

### Distribuzzjoni

Varenicline jitqassam fit-tessuti, inkluż il-moħħ. Il-volum apparenti tad-distribuzzjoni kien bħala medja 415-il litru (%CV=50) fl-istat stabbli. It-tqabbid ta' varenicline mal-proteini tal-plasma hu baxx ( $\leq 20\%$ ) u indipendenti kemm mill-eta' kif ukoll mill-funzjoni tal-kliewi. Fl-annimali gerriema, varenicline jiġi trasferit minn ġol-plaċenta u johroġ fil-halib.

### Bijotrasformazzjoni

Varenicline jiġi sottopost għal metabolizmu minimu bi 92% tad-doża jitnehħa mhux modifikat fl-awrina u anqas minn 10% jitnehħa bħala metaboliti. Il-metaboliti minuri fl-awrina jinkludu varenicline N-carbamoylglucuronide u hydroxyvarenicline. Fiċ-ċirkolazzjoni, varenicline jiġbor 91% tal-materjal relatat mal-medicina. Il-metaboliti minuri fiċ-ċirkolazzjoni jinkludu varenicline N-carbamoylglucuronide u N-glucosylvarenicline.

L-istudji in vitro juru li varenicline ma jinibixxi l-enzimi taċ-ċitokromu P450 ( $IC_{50} > 6,400$  ng/ml). L-enzimi P450 ittestjati għall-inibizzjoni kienu: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, u 3A4/5. Barra minn hekk, fl-epatoċiti umani in vitro, varenicline ġie muri li ma jinduċix l-attività ta' l-enzimi 1A2 u 3A4 taċ-ċitokromu P450. Għalhekk, varenicline mhux probabbli li jbidel il-farmakokinetika ta' komposti li jiġu mmetabolizzati prinċipalment minn enzimi taċ-ċitokromu P450.

### Eliminazzjoni

Il-half life ta' l-eliminazzjoni ta' varenicline hi bejn wieħed u ieħor 24 siegħa. L-eliminazzjoni ta' varenicline mill-kliewi ssir prinċipalment permezz ta' filtrazzjoni glomerulari flimkien ma' sekrezzjoni tubulari attiva permezz tat-trasportatur katjoniku organiku, OCT2. (ara sezzjoni 4.5).

### Lineari/Mhux lineari

Varenicline jipprezenta kinetiki lineari meta jingħata bħala doża waħda (0.1 sa 3 mg) jew f'dozi ripetuti minn 1 sa 3 mg/gurnata.

### Farmakokinetiċi f'popolazzjonijiet speċjali ta' pazjenti

M'hemmx differenzi klinikament sinifikanti fil-farmakokinetiċi ta' varenicline b'rabta ma' l-eta', ir-razza, is-sess tal-persuna, l-abitudni tat-tipjip jew l-użu ta' prodotti medicinali konkomitanti, kif muri fi studji speċifiċi ta' farmakokinetika u f'analizi farmakokinetiċi tal-popolazzjoni.

### *Indeboliment tal-fwied*

Minħabba n-nuqqas ta' metabolizmu epatiku sinifikanti, il-farmakokinetiċi ta' varenicline ma għandhomx jiġu affettwati f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. (ara sezzjoni 4.2).

### *Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi*

Il-farmakokinetika ta' varenicline ma kinux modifikati f'pazjenti b'indeboliment hafif tal-kliewi (clearance stmata tal-kreatinina  $> 50$  ml/min u  $\leq 80$  ml/min). F'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi moderat (clearance stmat tal-kreatinina  $\geq 30$  ml/min u  $\leq 50$  ml/min), l-espożizzjoni għal varenicline żdiedet b'darba u nofs meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali (clearance stmata tal-kreatinina  $> 80$  ml/min). F'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (clearance stmata tal-kreatinina  $< 30$  ml/min), l-espożizzjoni għal varenicline żdiedet bi 2.1 drabi. F'pazjenti li kienu fl-aħħar stadju tal-

mard tal-kliewi (ESRD), varenicline ġie mneħħi b'mod effiċjenti permezz ta' hemodijalizi (ara sezzjoni 4.2).

#### *Pazjenti anzjani*

Il-farmakokinetika ta' varenicline f'pazjenti anzjani b'funzjoni tal-kliewi normali (eta' 65-75 sena) hi simili għal dik ta' pazjenti adulti iżgħar (ara sezzjoni 4.2). Għal pazjenti anzjani b'funzjoni tal-kliewi mnaqqsa jekk joghħbok irreferi għal sezzjoni 4.2.

#### *Popolazzjoni Pedjatrika*

Il-farmakokinetiċi ta' varenicline f' doži singli u multipli, ġew investigati f'pazjenti pedjatriċi li għandhom bejn 12 u 17 -il sena, u kienu bejn wieħed u ieħor proporzjonali għad-doża, bejn doži ta' 0.5 mg u 2 mg kulljum kif ġew studjati. L-espożizzjoni sistemika, waqt stat stabbli f'pazjenti adoloxxenti li l-piż tagħhom >55 kg, kif valutata bl-AUC (0-24), kienet komparabbli ma dik osservata meta ngħataw l-istess doži fil-popolazzjoni adulta. Meta inagħtaw 0.5 mg darbtejn kuljum, l-espożizzjoni tal-ġurnata fi stat stabbli kienet, b' medja oghla (bejn wieħed u ieħor b' 40%) f'pazjenti adoloxxenti li l-piż tagħhom ≤ 55 kg meta mqabbla ma dik innutata fil-popolazzjoni adulta. L-effikaċja u s-sigurtà ma gietx muriġa f' popolazzjoni pedjatrika taħt it-18 -il sena u ma jistax ikun hemm l-ebda rakkomandazzjoni ta' pożoloġija (ara sezzjoni 4.2).

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina**

Informazzjoni mhux klinika ma turi l-ebda periklu speċjali għall-bniedem fuq il-baži ta' studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, tossiċità b'doži ripetuti, ġenotossiċità, fertilita' u żvilupp ta' l-embriju u l-fetu. Fil-firien irġiel li ngħataw doži ta' varenicline għal sentejn, kien hemm żieda relatata mad-doża fl-inċidenza ta' ibernoma (tumur tax-xaħam kannella). Fil-frieh ta' firien tqal ikkurati b'varenicline kien hemm tnaqqis fil-fertilita' u żidiet fir-rispons ta' hasda għall-hoss (ara sezzjoni 4.6). Dawn l-effetti ġew osservati biss f'espożizzjonijiet meqjusa suffiċjentement akbar mill-espożizzjoni massima fil-bniedem u b'hekk għandhom rilevanza skarsa għall-użu kliniku. Informazzjoni mhux klinika tindika li varenicline għandu kwalitajiet rinforzanti għalkemm anqas qawwija min-nikotina. Fl-istudji kliniċi fuq il-bniedem, varenicline wera potenzjal baxx ta' abbuż.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi**

Il-qalba tal-pilloli

Pilloli ta' 0.5 mg u 1 mg  
Cellulose, Microcrystalline  
Calcium Hydrogen Phosphate Anhydrous  
Croscarmellose Sodium  
Silica, colloidal anhydrous  
Magnesium Stearate

Kisja tar-rita

Pilloli ta' 0.5 mg  
Hypromellose  
Titanium Dioxide (E171)  
Macrogol 400  
Triacetin

Pilloli ta' 1 mg

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

## **6.2 Inkompatibilitajiet**

Ma jgħoddx f'dan il-każ.

## **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Folji: 3 snin.

## **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Ahżen f' temperatura taht 30°C

## **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

### Pakketti għall-bidu tal-kura

Folji tal-PCTFE/PVC b'rinforz ta' folja ta' l-aluminju li fihom folja waħda trasparenti ta' 11 x 0.5 mg pillola miksija b'rita u folja oħra trasparenti ta' 14 x 1 mg pillola miksija b'rita f'pakkett sekondarju tal-kartun issigillat bis-šhana.

Folji tal-PCTFE/PVC b'rinforz ta' folja ta' l-aluminju li fihom folja waħda trasparenti ta' 11 x 0.5 mg pillola miksija b'rita u folja oħra trasparenti li fiha 14 x 1 mg pillola miksija b'rita f'kaxxa.

Folji tal-PCTFE/PVC b'rinforz ta' folja ta' l-aluminju li fihom folja waħda trasparenti ta' 11 x 0.5 mg u 14 x 1 mg pillola miksija b'rita u folja oħra trasparenti li fiha 28 x 1 mg pillola miksija b'rita f'pakkett sekondarju tal-kartun issigillat bis-šhana.

Folji tal-PVC b'rinforz ta' folja ta' l-aluminju li fihom folja waħda trasparenti ta' 11 x 0.5 mg pillola miksija b'rita u folja oħra trasparenti li fiha 14 x 1 mg pillola miksija b'rita f'pakkett sekondarju tal-kartun issigillat bis-šhana.

Folji tal-PVC b'rinforz ta' folja ta' l-aluminju li fihom folja waħda trasparenti ta' 11 x 0.5 mg pillola miksija b'rita u folja oħra trasparenti li fiha 14 x 1 mg pillola miksija b'rita f'pakkett tal-kartun.

Folji tal-PVC b'rinforz ta' folja ta' l-aluminju li fihom folja waħda trasparenti ta' 11 x 0.5 mg u 14 x 1 mg pillola miksija b'rita u folja oħra trasparenti li fiha 28 x 1 mg pillola miksija b'rita f'pakkett sekondarju tal-kartun issigillat bis-šhana.

Kartuna ta' barra waħda li fiha:

Folji tal-PCTFE/PVC b'rinforz ta' folja tal-aluminju li fihom folja waħda trasparenti ta' 11 x 0.5 mg u 14 x 1 mg pillola miksija b'rita u folja oħra trasparenti li fiha 28 x 1 mg pillola miksija b'rita f'pakkett sekondarju wiehed tal-kartun issigillat bis-šhana u folji tal-PCTFE/PVC b'rinforz ta' folja tal-aluminju li fihom żewġ pakketti sekondarji tal-kartun issigillati bis-šhana li kull wiehed fih 56 x 1 mg pillola miksija b'rita.

Kartuna ta' barra wahda li fiha:

Folji tal-PVC b'rinforz ta' folja tal-aluminju li fihom folja wahda trasparenti ta' 11 x 0.5 mg u 14 x 1 mg pillola miksija b'rita u folja ohra trasparenti li fiha 28 x 1 mg pillola miksija b'rita f'pakkett sekondarju wiehed tal-kartun issigillat bis-shana u folji tal-PVC b'rinforz ta' folja tal-aluminju li fihom zewg pakketti sekondarji tal-kartun issigillati bis-shana li kull wiehed fih 56 x 1 mg pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għal skop kummerċjali.

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema**

L-ebda htigijiet speċjali.

## **7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Il-Belġju

## **8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Pakketti għall-bidu tal-kura:

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

## **9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 26 ta' Settembru 2006  
Data tal-aħħar tiġdid: 29 ta' Ġunju 2016

## **10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA**

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropea dwar il-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-  
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-  
PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-  
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD  
TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**



## **A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

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

Il-fuljett tal-pakkett stampat tal-prodott mediċinali għandu jiddikjara l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott konċernat.

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

- **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza ddettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni; Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi mmodifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).
- **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Mhux applikabbli.

**ANNEX III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

## **TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

Pakkett ta' manteniment

Pakkett tal-kartun issigillat bis-shana li fih jew żewġ pakketti ta' folji ta' 14 x 0.5 mg varenicline pilloli miksijin b'rita jew 2 pakketti ta' folji ta' 28 x 0.5 mg varenicline pilloli miksijin b'rita - tikketta ta' ġewwa u ta' barra

### **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

CHAMPIX 0.5 mg  
Pilloli miksijin b'rita  
Varenicline

### **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA**

Kull pillola fiha 0.5 mg varenicline (bħala tartrat).

### **3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI**

### **4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pakkett ta' manteniment li fih  
28 pillola miksijin b'rita  
56 pillola miksijin b'rita

### **5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Jittiehed mill-ħalq  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu  
*numru 1 sa 14*  
*numru 1 sa 28*  
*simbolu tax-xemx*  
*simbolu tal-qamar*

Tużahx jekk il-kaxxa tkun miftuħa

Żomm il-pakkett intatt

### **6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

### **7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' META JISKADI**

JIS: XX/SSSS

**9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen f' temperatura taħt 30°C

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Il-Belġju

**12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott:

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

CHAMPIX 0.5 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ L-ISTRIXXI JEW FUQ IL-FOLJI**

Pakkett Folji ta' 14 x 0.5 mg u 28 x 0.5 mg varenicline pilloli miksijin b'rita, Kartuna Issigillata bis-Shana

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

CHAMPIX 0.5 mg  
Varenicline

**2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Pfizer Europe MA EEIG (bhala lowgo tad-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq)

**3. DATA TA' META JISKADI**

JIS: XX/SSSS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott:

**5. OHRAJN**

## **TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

Pakkett ta' manteniment

Pakkett tal-kartun issigillat bis-shana li fih jew żewġ pakketti ta' folji ta' 14 x 1 mg varenicline pilloli miksijin b'rita jew 2 pakketti ta' folji ta' 28 x 1 mg varenicline pilloli miksijin b'rita - tikketta ta' ġewwa u ta' barra

### **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

CHAMPIX 1 mg  
Pilloli miksijin b'rita  
Varenicline

### **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA**

Kull pillola fiha 1 mg varenicline (bhala tartrat).

### **3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI**

### **4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pakkett ta' manteniment li fih  
28 pillola miksijin b'rita  
56 pillola miksijin b'rita

### **5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Jittiehed mill-halq.  
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu  
*numru 1 sa 14*  
*numru 1 sa 28*  
*simbolu tax-xemx*  
*simbolu tal-qamar*

Tużahx jekk il-kaxxa tkun miftuħa

Żomm il-pakkett intatt

### **6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

### **7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**



**8. DATA TA' META JISKADI**

JIS: XX/SSSS

**9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen f' temperatura taħt 30°C

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Il-Belġju

**12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott:

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

CHAMPIX 1 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ L-ISTRIXXI JEW FUQ IL-FOLJI**

Pakkett Folji ta' 14 x 1 mg u 28 x 1 mg varenicline pilloli miksijin b'rita, Kartuna Issigillata bis-Shana

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

CHAMPIX 1 mg  
Varenicline

**2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Pfizer Europe MA EEIG (bħala lowgo tad-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq)

**3. DATA TA' META JISKADI**

JIS: XX/SSSS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott:

**5. OHRAJN**

## **TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

Pakkett ta' manteniment

Pakkett tal-Kartun li fih jew 2 folji ta' 14 x 1 mg varenicline pilloli miksijin b'rita jew 4 folji ta' 14 x 1 mg varenicline pilloli miksijin b'rita jew 8 folji ta' 14 x 1 mg varenicline pilloli miksijin b'rita jew 10 folji ta' 14 x 1 mg varenicline pilloli miksijin b'rita

### **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

CHAMPIX 1 mg  
Pilloli miksijin b'rita  
Varenicline

### **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA**

Kull pillola fiha 1 mg varenicline (bhala tartrat).

### **3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI**

### **4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

28 pillola miksijin b'rita  
56 pillola miksijin b'rita  
112 pillola miksijin b'rita  
140 pillola miksijin b'rita

### **5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Jittiehed mill-halq.  
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

Tuzahx jekk il-kaxxa tkun miftuħa

### **6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

### **7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' META JISKADI**

JIS: XX/SSSS

**9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen f' temperatura taħt 30°C

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Il-Belġju

**12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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. NUMRU TAL-LOTT**

Lott:

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

CHAMPIX 1 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ L-ISTRIXXI JEW FUQ IL-FOLJI**

Pakkett Folji ta' 14 x 1 mg varenicline pilloli miksijin b'rita

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

CHAMPIX 1 mg  
Varenicline

**2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Pfizer Europe MA EEIG (bħala lowgo tad-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq)

**3. DATA TA' META JISKADI**

JIS: XX/SSSS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott:

**5. OHRAJN**

**simbolu tax-xemx**  
*simbolu tal-qamar*

## **TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

Pakkett għall-bidu tal-kura ta' ġimghatejn

Pakkett tal-kartun issiġillat bis-sħana li fih pakkett folji ta' 11 x 0.5 mg varenicline pilloli miksijin b'rita u pakkett folji ta' 14 x 1 mg varenicline pilloli miksijin b'rita - tikketta ta' gewwa u ta' barra

### **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

CHAMPIX 0.5 mg  
CHAMPIX 1mg  
Pilloli miksijin b'rita  
Varenicline

### **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA**

Kull pillola fiha 0.5 mg jew 1 mg varenicline (bħala tartrat).

### **3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI**

### **4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pakkett għall-bidu tal-kura li fih  
Pilloli miksijin b'rita  
11 x 0.5 mg u 14 x 1 mg

### **5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Jittiehed mill-ħalq.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Ibda fl-ewwel jum

Il-ġurnata meta tieqaf tpejjep normalment għandha tkun bejn jum 8 u jum 14.

Biex tieqaf gradwalment, jekk jogħġbok irreferi għall-fuljett ta' tagħrif għal istruzzjonijiet dwar id-dożaġġ.

L-ewwel ġimgha

It-tieni ġimgha

*Numru 1 sa 14*

*simbolu tax-xemx*

*simbolu tal-qamar*

Tużahx jekk il-kaxxa tkun miftuħa

Żomm il-pakkett intatt

*Ma fihx pillola*



**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' META JISKADI**

JIS: XX/SSSS

**9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen f' temperatura taħt 30°C

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Il-Belġju

**12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott:

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

CHAMPIX  
0.5 mg  
1mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ L-ISTRIXXI JEW FUQ IL-FOLJI**

Pakkett Folji ta' 11 x 0.5 mg varenicline pilloli miksijin b'rita, Kartuna Issigillata bis-Shana

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

CHAMPIX 0.5 mg  
Varenicline

**2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Pfizer Europe MA EEIG (bħala lowgo tad-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq)

**3. DATA TA' META JISKADI**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ L-ISTRIXXI JEW FUQ IL-FOLJI**

Pakkett Folji ta' 14 x 1 mg varenicline pilloli miksijin b'rita, Kartuna Issigillata bis-Shana

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

CHAMPIX 1 mg  
Varenicline

**2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Pfizer Europe MA EEIG (bħala lowgo tad-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq)

**3. DATA TA' META JISKADI**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

Pakkett għall-bidu tal-kura

Pakkett tal-kartun li fih pakkett folji ta' 11 x 0.5 mg varenicline pilloli miksijin b'rita u pakkett folji ta' 14 x 1 mg varenicline pilloli miksijin b'rita

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

CHAMPIX 0.5 mg  
CHAMPIX 1mg  
Pilloli miksijin b'rita  
Varenicline

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA**

Kull pillola fiha 0.5 mg jew 1 mg varenicline (bħala tartrat).

**3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pilloli miksijin b'rita  
11 x 0.5 mg u 14 x 1 mg

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Jittiehed mill-ħalq.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Tużahx jekk il-kaxxa tkun miftuħa.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' META JISKADI**

JIS: XX/SSSS

**9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen f' temperatura taht 30°C

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Il-Belġju

**12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

CHAMPIX  
0.5 mg  
1 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ L-ISTRIXXI JEW FUQ IL-FOLJI**

Pakkett Folji ta' 11 x 0.5 mg varenicline pilloli miksijin b'rita

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

CHAMPIX 0.5 mg  
Varenicline

**2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Pfizer Europe MA EEIG (bħala lowgo tad-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq)

**3. DATA TA' META JISKADI**

JIS: XX/SSSS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott:

**5. OHRAJN**

*simbolu tax-xemx*  
*simbolu tal-qamar*

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ L-ISTRIXXI JEW FUQ IL-FOLJI**

Pakkett Folji ta' 14 x 1 mg varenicline pilloli miksijin b'rita

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

CHAMPIX 1 mg  
Varenicline

**2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Pfizer Europe MA EEIG (bħala lowgo tad-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq)

**3. DATA TA' META JISKADI**

JIS: XX/SSSS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott:

**5. OHRAJN**

**simbolu tax-xemx**  
*simbolu tal-qamar*



## **TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

Pakkett għall-bidu tal-kura ta' 4 ġimghat

Pakkett tal-kartun issiġillat bis-sħana li fih pakkett folji ta' 11 x 0.5 mg u 14 x 1 mg varenicline pilloli miksijin b'rita u pakkett folji ta' 28 x 1 mg varenicline pilloli miksijin b'rita - tikketta ta' ġewwa u ta' barra

## **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

CHAMPIX 0.5 mg  
CHAMPIX 1 mg  
Pilloli miksijin b'rita  
Varenicline

## **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA**

Kull pillola fiha 0.5 mg jew 1 mg varenicline (bħala tartrat).

## **3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI**

## **4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pakkett ta' kura inizzjali għal 4 ġimghat li fih:

11 x 0.5 mg pilloli miksijin b'rita

u

42 x 1 mg pilloli miksijin b'rita

## **5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Jittiehed mill-halq.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Ibda fl-ewwel Jum

Il-ġurnata meta tieqaf tpejjep normalment għandha tkun bejn jum 8 u jum 14.

Biex tieqaf gradwalment, jekk jogħġbok irreferi għall-fuljett ta' tagħrif għal istruzzjonijiet dwar id-dożaġġ.

L-ewwel ġimgha

It-tieni ġimgha sar-raba' ġimgha

*Numru 1 sa 28*

*simbolu tax-xemx*

*simbolu tal-qamar*

Tużahx jekk il-kaxxa tkun miftuħa

Żomm il-pakkett intatt

*Ma fihx pillola*

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' META JISKADI**

JIS: XX/SSSS

**9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen f' temperatura taħt 30°C

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Il-Belġju

**12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott:

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

CHAMPIX

0.5 mg

1 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:

SN:

NN:

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ L-ISTRIXXI JEW FUQ IL-FOLJI**

Pakkett Folji ta' 11 x 0.5 mg u 14 x 1mg varenicline pilloli miksijin b'rita, Kartuna Issigillata bis-Shana

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

CHAMPIX 0.5 mg  
CHAMPIX 1 mg  
Varenicline

**2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Pfizer Europe MA EEIG (bhala lowgo tad-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq)

**3. DATA TA' META JISKADI**

JIS: XX/SSSS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott:

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ L-ISTRIXXI JEW FUQ IL-FOLJI**

Pakkett Folji ta' 28 x 1mg varenicline pilloli miksijin b'rita, Kartuna Issigillata bis-Shana

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

CHAMPIX 1 mg  
Varenicline

**2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Pfizer Europe MA EEIG (bħala lowgo tad-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq)

**3. DATA TA' META JISKADI**

JIS: XX/SSSS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott:

**5. OHRAJN**

## **TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

Pakkett ta' Kura Inizjali għal 12-il ġimgħa

Pakkett Wiehed tal-Kartuna ta' Barra li fih:

1 x pakkett tal-kartun issigillat bis-shana li fih 11 x 0.5 mg u 14 x 1 mg varenicline pilloli miksija b'rita u pakkett folji 1 ta' 28 x 1 mg varenicline pilloli miksija b'rita u 2 x pakketti tal-kartun issigillati bis-shana li kull wiehed fih 2 pakketti folji ta' 28 x 1 mg varenicline pilloli miksija b'rita - tikketta ta' ġewwa u ta' barra.

Fih Kaxxa Blu

## **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

CHAMPIX 0.5 mg

CHAMPIX 1 mg

Pilloli miksija b'rita

Varenicline

## **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA**

Kull pillola fiha 0.5 mg jew 1 mg varenicline (bhala tartrat).

## **3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI**

## **4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pakkett ta' Kura Inizjali għal 12-il ġimgħa

li fih:

11 x 0.5 mg pilloli miksija b'rita

u

154 x 1 mg pilloli miksija b'rita

## **5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Jittiehed mill-halq

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Ibda fl-Ewwel Jum

Il-ġurnata meta tieqaf tpejjep normalment għandha tkun bejn jum 8 u jum 14.

Biex tieqaf gradwalment, jekk joghġbok irreferi għall-fuljett ta' tagħrif għal istruzzjonijiet dwar id-dożagġ.

Tużahx jekk il-kaxxa tkun miftuħa.

Żomm il-pakkett intatt

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' META JISKADI**

JIS: XX/SSSS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen f' temperatura taħt 30°C

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Il-Belġju

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott:

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

CHAMPIX  
0.5 mg

1 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:



## **TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

### **KARTUNA LI TMISS MAL-PRODOTT**

Pakkett ta' kura inizjali għal 4 ġimgħat

Pakkett tal-kartun issiġillat bis-shana li fih 11 x 0.5 mg u 14 x 1 mg varenicline pilloli miksija b'rita u pakkett folji 1 ta' 28 x 1 mg varenicline pilloli miksija b'rita - tikketta ta' gewwa u ta' barra.

Ma fih l-Ebda Kaxxa Blu

## **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

CHAMPIX 0.5 mg

CHAMPIX 1 mg

Pilloli miksija b'rita

Varenicline

## **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA**

Kull pillola fiha 0.5 mg jew 1 mg varenicline (bħala tartrat).

## **3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI**

## **4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pakkett ta' ta' kura inizjali għal 4 ġimgħat li fih:

11 x 0.5 mg pilloli miksija b'rita

u

42 x 1 mg pilloli miksija b'rita

Ma jistax jinbiegħ separatament. Ma jistgħux jinbiegħu separatament.

## **5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Jittiehed mill-ħalq

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Ibda fl-ewwel jum

Il-ġurnata meta tieqaf tpejjep normalment għandha tkun bejn jum 8 u jum 14.

Biex tieqaf gradwalment, jekk joghġbok irreferi għall-fuljett ta' tagħrif għal istruzzjonijiet dwar id-dożagġ.

Ġimgħa 1

Ġimgħa 2-4

*Numri 1 sa 28*

*simbolu tax-xemx*

*simbolu tal-qamar*

Tużahx jekk il-kaxxa tkun miftuha.

Żomm il-pakkett intatt

*Ma fihx pilloli*

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' META JISKADI**

JIS: XX/SSSS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen f' temperatura taħt 30°C

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Il-Belġju

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott:

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

CHAMPIX

0.5 mg

1 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Mhux applikabbli

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

Mhux applikabbli

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

Pakkett Folji ta' 11 x 0.5 mg u 14 x 1 mg varenicline pilloli miksija b'rita, Kartuna Issigillata bis-Shana

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

CHAMPIX 0.5 mg  
CHAMPIX 1 mg  
Varenicline

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Pfizer Europe MA EEIG (bħala Logo tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq)

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS: XX/SSSS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott:

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

Pakkett Folji ta' 28 x 1 mg varenicline pilloli miksija b'rita, Kartuna Issigillata bis-Shana

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

CHAMPIX 1 mg  
Varenicline

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Pfizer Europe MA EEIG (bħala Logo tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq)

**3. DATA TA' META JISKADI**

JIS: XX/SSSS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott:

**5. OHRAJN**

## **TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

### **KARTUNA LI TMISS MAL-PRODOTT**

Pakkett ta' manteniment

Pakkett tal-kartun issigillat bis-shana li fih 2 pakketti folji ta' 28 x 1 mg varenicline pilloli miksija b'rita - tikketta ta' ġewwa u ta' barra.

Ma fih l-Ebda Kaxxa Blu

## **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

CHAMPIX 1 mg

Pilloli miksija b'rita

Varenicline

## **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA**

Kull pillola fiha 1 mg varenicline (bhala tartrat).

## **3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI**

## **4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pakkett ta' manteniment fih

56 pillola miksija b'rita

Ma jistax jinbiegħ separatament.

## **5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Jittiehed mill-halq

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

*numri 1 sa 14*

*numri 1 sa 28*

*simbolu tax-xemx*

*simbolu tal-qamar*

Tużahx jekk il-kaxxa tkun miftuħa.

Żomm il-pakkett intatt

## **6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' META JISKADI**

JIS: XX/SSSS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen f' temperatura taħt 30°C

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Il-Belġju

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott:

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

CHAMPIX 1 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Mhux applikabbli

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

Mhux applikabbli



**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

Pakkett Folji ta' 28 x 1 mg varenicline pilloli miksija b'rita, Kartuna Issigillata bis-Shana

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

CHAMPIX 1 mg  
Varenicline

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Pfizer Europe MA EEIG (bħala Logo tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq)

**3. DATA TA' META JISKADI**

JIS: XX/SSSS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott:

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

Pakkett fi flixkun tal-politin ta' densita' għolja (HDPE) għal 56 x 0.5 mg varenicline pilloli miksijin b'rita

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

CHAMPIX 0.5 mg  
Pilloli miksijin b'rita  
Varenicline

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA**

Kull pillola fiha 0.5 mg varenicline (bhala tartrat).

**3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

56 pillola miksijin b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Jittiehed mill-halq.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' META JISKADI**

JIS: XX/SSSS

**9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Il-Belġju

**12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/06/360/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott:

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

CHAMPIX 0.5 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

Tikketta għall-flixxun tal-politin ta' densita' għolja (HDPE) għal 56 x 0.5 mg varenicline pilloli miksijin b'rita

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

CHAMPIX 0.5 mg  
Pilloli miksijin b'rita  
Varenicline

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA**

Kull pillola fiha 0.5 mg varenicline (bhala tartrat).

**3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

56 pillola miksijin b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Jittiehed mill-halq.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' META JISKADI**

JIS: XX/SSSS

**9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Pfizer Europe MA EEIG (bhala MA Holder Logo)

**12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/06/360/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott:

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Mhux applikabbli.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

Mhux applikabbli.

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**Pakkett fi flixkun tal-politin ta' densita' għolja (HDPE) għal 56 x 1 mg varenicline pilloli miksijin b'rita**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

CHAMPIX 1 mg  
Pilloli miksijin b'rita  
Varenicline

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA**

Kull pillola fiha 1 mg varenicline (bhala tartrat).

**3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

56 pillola miksijin b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Jittiehed mill-halq.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' META JISKADI**

JIS: XX/SSSS

**9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Il-Belġju

**12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/06/360/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott:

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

CHAMPIX 1 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

Tikketta għall-flixxun tal-politin ta' densita' għolja (HDPE) għal 56 x 1 mg varenicline pilloli miksijin b'rita

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

CHAMPIX 1 mg  
Pilloli miksijin b'rita  
Varenicline

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA**

Kull pillola fiha 1 mg varenicline (bhala tartrat).

**3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

56 pillola miksijin b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Jittiehed mill-halq.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' META JISKADI**

JIS: XX/SSSS

**9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**



**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Pfizer Europe MA EEIG (bħala MA Holder Logo)

**12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/06/360/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott:

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Mhux applikabbli.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

Mhux applikabbli.

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### CHAMPIX 0.5 mg pilloli miksijin b'rita CHAMPIX 1 mg pilloli miksijin b'rita Varenicline

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### **F'dan il-fuljett**

1. X'inhu CHAMPIX u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu CHAMPIX
3. Kif għandek tieħu CHAMPIX
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif taħžen CHAMPIX
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### **1. X'inhu CHAMPIX u għalxiex jintuża**

CHAMPIX fih is-sustanza attiva varenicline. CHAMPIX hu medicina li tintuża fl-adulti biex jgħinjom jaqtgħu t-tipjip.

CHAMPIX jista' jgħinek biex ittaffi x-xenqa u s-sintomi ta' l-irtirar assoċjati mal-waqfien mit-tipjip.

CHAMPIX jista' jnaqqas ukoll il-pjaċir tas-sigarretti jekk inti tpejjep waqt il-kura.

#### **2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu CHAMPIX**

##### **Tiħux CHAMPIX:**

- jekk int allergiku għal varenicline jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).

##### **Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tieħu CHAMPIX

Kien hemm rapporti ta' dipressjoni, ideat u attegġamenti ta' suwiċidju f'pazjenti li jkunu qed jieħdu CHAMPIX. Jekk qed tieħu CHAMPIX u tibda tħossok aġitat, ikollok burdati ta' dwejjaq, jew bdil fl-fil-manjieri li jinkwetaw kemm lilek jew lill-familja jew jekk jibda jkollok ideat jew attegġamenti li tikkommetti suwiċidju, għandek tieqaf tieħu CHAMPIX u għandek tkellem immedjatament lit-tabib tiegħek għal valutazzjoni tat-ttrament.

### *L-effetti ta' waqfien mit-tipjip*

L-effetti tal-bidliet fis-sistema tiegħek minhabba li waqft tpejjep, bi jew mingħajr kura b'CHAMPIX, jistgħu jbiddu l-mod kif jaħdmu mediċini oħra. Għalhekk, f'ċerti każijiet jista' jkun meħtieġ aġġustament fid-doża. Għal aktar dettalji ara hawn taħt fis-sezzjoni 'Mediċini oħra u CHAMPIX' .

Għal ċerti nies il-waqfien mit-tipjip, kemm waqt kura u kemm le, kien assoċjat ma' riskju akbar li jhossu bidla fil-manjieri jew ħsieb, sensazzjonijiet ta' depressjoni u ansjeta' u jista' jkun assoċjat ma' disturbi psikjatriċi li kienu hemm qabel u qed imorru għall-aġġar. Jekk għandek storja ta' disturbi psikjatriċi għandek tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek.

### *Sintomi kardjovaskulari*

Kienu rrapurtati problemi godda jew aggravar tal-problemi, fil-qalb jew fil-vini u fl-arterji (kardjovaskulari), l-aktar f'persuni li diġà kellhom problemi kardjovaskulari. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi tibdil fis-sintomi matul it-trattament b'CHAMPIX. Ikseb għajjnuna medika ta' emerġenza mill-ewwel jekk għandek sintomi ta' attakk tal-qalb jew puplesija.

### *Aċċessjonijiet*

Għid lit-tabib tiegħek jekk ikollok aċċessjonijiet jew kellek epilessija qabel bdejt it-trattament b'CHAMPIX. Kien hemm nies li rrapurtaw li kellhom aċċessjonijiet waqt li kienu qed jieħdu CHAMPIX.

### *Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva*

Ieqaf hu Champix u għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok kwalunkwe wiehed mis-sinjali u sintomi li ġejjin li jistgħu jindikaw reazzjoni allergika serja: nefha fil-wiċċ, fiġ-xxofftejn, fl-ilsien, fil-ħanek, fil-gerżuma jew fil-ġisem u/jew diffikultà biex tieħu n-nifs, tharħir.

### *Reazzjonijiet tal-ġilda*

Raxxijiet fil-ġilda potenzjalment fatali (sindrome ta' Stevens-Johnson u Eritema multiformi) kienu rrapurtati bl-użu ta' Champix. Jekk tiżviluppa raxx jew jekk il-ġilda tiegħek tibda titqaxxar jew itella' l-imfafet, tibqax tieħu Champix u fittex għajjnuna medika ta' emerġenza.

## **Tfal u adolexxenti**

CHAMPIX mhuwiex irrakkomandat għall-użu fit-tfal jew adolexxenti taħt it-18-il sena għax is-sigurtà u l-effikaċja ma ġewx determinati s'issa.

## **Mediċini oħra u CHAMPIX**

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qieghed tieħu, haadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi medicina oħra.

F'ċerti każijiet bħala riżultat tat-twaqqif tat-tipjip, b'CHAMPIX jew mingħajru, jista' jkun meħtieġ aġġustament fid-doża ta' mediċini oħrajn. Eżempji jinkludu theophylline (medicina għall-kura ta' problemi tan-nifs), warfarin (medicina biex traqqaq id-demmm), u l-insulina (medicina biex tikkura d-dijabete). F'każ ta' dubju, inti għandek tikkonsulta mat-tabib jew ma' l-ispizjar tiegħek.

Jekk għandek mard sever tal-kliewi, inti għandek tevita li tieħu cimetidine (medicina li tintuza għal problemi fl-istonku) fl-istess ħin ma' CHAMPIX għaliex tista' żżid il-livelli ta' CHAMPIX fid-demmm.

### *Użu ta' CHAMPIX ma' terapiji oħra għal waqfien mit-tipjip*

Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma' tuza CHAMPIX ma' terapiji oħrajn għal waqfien mit-tipjip.

## **CHAMPIX ma' ikel u xorb**

Kien hemm xi rapporti ta' zieda fl-effetti intossikanti tal-alkohol f'pazjenti li kienu qegħdin jieħdu CHAMPIX. Madankollu, mhuwiex magħruf jekk fil-fatt, CHAMPIX iżidx l-intossikazzjoni tal-alkohol.

### Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

Hu preferribbli li jiġi evitat l-użu ta' CHAMPIX meta tkun tqila. Tkellem mat-tabib tiegħek jekk qed tippjana li tinqabad tqila.

Għalkemm ma ġiex studjat, CHAMPIX jista' jgħaddi ġol-halib tas-sider. Itlob il-parir tat-tabib jew ta' l-ispizjar tiegħek qabel tiehu CHAMPIX.

### Sewqan u thaddim ta' magni

CHAMPIX jista' jkun assoċjat ma' sturdament, nġhas u telfien temporanju mis-sensi.. Issuqx, thaddimx makkinarju kumpless jew tinvolvi ruhek f'attivitajiet ohra li jistgħu jkunu perikolużi sakemm tkun taf jekk din il-medicina taffettwax il-hila tiegħek biex twettaq dawn l-attivitajiet.

### 3. Kif għandek tiehu CHAMPIX

Dejjem għandek tiehu din il-medicina eżatt skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Għandek ċans akbar li tieqaf tpejjep jekk tkun immotivat/a biex tieqaf. It-tabib u l-ispizjar tiegħek jistgħu jipprovdu parir, appoġġ u sorsi ta' aktar informazzjoni biex jiġi żgurat li t-tentattiv tiegħek li taqta' t-tipjip jirnexxi.

Qabel ma tibda l-kors tiegħek ta' CHAMPIX inti għandek normalment tiddeċiedi data fit-tieni ġimgha tal-kura (bejn jum 8 u jum 14) meta se tieqaf tpejjep. Jekk m'intix lest jew m'intix kapaċi tistabbilixxi data biex tieqaf tpejjep fi żmien ġimghatejn, inti stess tista' tagħzel id-data biex tieqaf tpejjep fi żmien 5 ġimghat wara li tibda l-kura. Inti għandek tikteb din id-data fuq il-pakkett biex tiftakar.

CHAMPIX jiġu f'pillola bajda (0.5 mg) u pillola blu ċara (1 mg). Inti għandek tibda bil-pillola l-bajda, imbagħad normalment taqleb fuq il-pillola l-blu ċara. Ara l-lista t'hawn taht għall-istruzzjonijiet tad-dożagġ normali li għandek timxi magħhom minn l-ewwel jum.

<b>L-1wel ġimgha</b>	<b>Doża</b>
Jum 1 - 3	Minn jum 1 sa jum 3, inti għandek tiehu CHAMPIX 0.5 mg pillola bajda miksija b'rita darba kuljum.
Jum 4 - 7	Minn jum 4 sa jum 7, inti għandek tiehu pillola CHAMPIX 0.5 mg pillola bajda miksija b'rita darbtejn kuljum, darba filgħodu u darba filgħaxija, bejn wiehed u iehor fl-istess hin kuljum.

<b>It-2ni ġimgha</b>	
Jum 8 - 14	Minn jum 8 sa jum 14, inti għandek tiehu CHAMPIX 1 mg pillola blu ċara miksija b'rita darbtejn kuljum, darba filgħodu u darba filgħaxija, bejn wiehed u iehor fl-istess hin kuljum.

<b>It-3et - 12-il ġimgha</b>	
Jum 15 - tmiem tal-kura	Minn jum 15 sat-tmiem tal-kura, inti għandek tiehu CHAMPIX 1 mg pillola blu ċara miksija b'rita darbtejn kuljum, darba filgħodu u darba filgħaxija, bejn wiehed u iehor fl-istess hin kuljum.

Wara 12-il ġimgħa ta' kura, jekk tkun waqft tpejjep, it-tabib tiegħek jista' jirrakkomanda 12-il ġimgħa ohra ta' kura b'CHAMPIX 1 mg pilloli miksijin b'rita darbtejn kuljum biex jgħinek tevita li terġa' tibda tpejjep.

Jekk ma tkunx kapaċi jew ma tkunx trid tieqaf tpejjep immedjatment, għandek tnaqqas it-tipjip matul l-ewwel 12-il ġimgħa ta' kura u tieqaf għal kollox sat-tmiem ta' dak il-perijodu ta' kura. Imbagħad għandek tkompli tiehu CHAMPIX 1 mg pilloli miksija b'rita darbtejn kuljum għal 12-il ġimgħa ohra li jirrizulta f'total ta' 24 ġimgħa ta' kura.

F'każ li jkollok xi effetti avversi li ma tkunx tista' tittollerahom, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jnaqqas id-doża tiegħek b'mod temporanju jew permanenti għal 0.5 mg darbtejn kuljum.

Jekk għandek problemi bil-kliewi, inti għandek tkellem it-tabib qabel ma tiehu CHAMPIX. Jista' jkollok bżonn doża iktar baxxa.

Champix huwa għall-użu mill-halq.

Il-pilloli għandhom jinbelgħu sħaħ mal-ilma u jistgħu jittiehdu mal-ikel jew wahidhom.

#### **Jekk tiehu CHAMPIX aktar milli suppost**

Jekk aċċidentalment tiehu aktar CHAMPIX milli ordnalek it-tabib tiegħek, inti għandek tfittex parir mediku jew tmur fid-dipartiment ta' l-emergenza ta' l-egreb sptar immedjatament. Hu l-kaxxa tal-pilloli miegħek.

#### **Jekk tinsa tiehu CHAMPIX**

Tihux doża doppja biex tpatti għall-pillola li tkun insejt tiehu. Importanti li tiehu CHAMPIX b'mod regolari fl-istess ħin kuljum. Jekk tinsa tiehu doża, ħudha malli tiftakar. Jekk ikun fadaliek 3-4 siegħat qabel id-doża li jmiss, tihux il-pillola li tkun insejt.

#### **Jekk tieqaf tiehu CHAMPIX**

Fil-provi kliniċi ntweru li t-tehid tad-doži kollha tal-medicina tiegħek fil-ħinijiet korretti u għall-perijodu rakkomandat ta' kura deskritt fuq iżid iċ-ċansijiet tiegħek li taqta' t-tipjip. Għalhekk, sakemm it-tabib tiegħek ma jgħidlekx biex twaqqaf il-kura, huwa importanti li tkompli tiehu CHAMPIX, skond l-istruzzjonijiet deskritti fit-tabella ta' hawn fuq.

Fit-terapija tal-waqfien mit-tipjip, ir-riskju li tirritorna għat-tipjip jista' jkun elevat fil-perjodu li jsegwi b'mod immedjat it-tmiem tal-kura. Tista' tesperjenza b'mod temporanju irritabilità miżjuda, impuls li tpejjep, depressjoni u/jew disturbi fl-irqad meta tieqaf tiehu CHAMPIX. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jbaxxilek b'mod gradwali d-doża ta' CHAMPIX fl-aħħar tal-kura.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

#### **4. Effetti sekondarji li jista' jkollu**

Bħal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Il-waqfien mit-tipjip bi jew mingħajr kura jista' jikkawza diversi sintomi. Dawn jistgħu jinkludu bidliet fil-burdata (bħal thossok depress/a, irritabbli, frustrat/a jew ansjuż/a), nuqqas ta' rقاد, diffikulta' biex tikkoncentra, tnaqqis fit-tahbit tal-qalb u zieda fl-aptit jew zieda fil-piż.

Għandek tkun konxju/a tal-fatt li jistgħu jfegġu sintomi newropsikjatriċi serji bħal aġitazzjoni, burdata ta' dwejjajq, jew bidliet fl-imġiba waqt tentattiv ta' waqfien bi jew mingħajr CHAMPIX u għandek tikkuntattja lil tabib jew spizjar jekk ikollok sintomi bħal dawn.

Sehhew effetti sekondarji serji ta' frekwenza mhux komuni jew rari f' nies li ppruvaw iwaqqfu t-tipjip b'CHAMPIX: aċċessjoni, puplesija, attakk tal-qalb, ħsibijiet ta' suwiċidju, telf ta' kuntatt mar-realtà u ma jkunux jistgħu jaħsbu jew jieħdu għudizzju b' mod ċar (psikosi), bidliet fil-ħsieb jew fl-imġiba (bħal aggressjoni u mġiba mhux normali). Kien hemm ukoll rapporti ta' reazzjonijiet severi tal-ġilda li jinkludu Eritema Multiformi (tip ta' raxx) u s-Sindrome ta' Stevens-Johnson (marda sejra bl-inafjet fil-ġilda, fil-halq, madwar l-għajnejn jew fil-ġenitali) u reazzjonijiet allergiċi sejri li jinkludu l-anġioedima (nefha fil-wieċ, halq jew grizmejn).

- Komuni hafna: jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10
  - Infjammazzjoni tal-immieher u l-gerżuma, holm mhux normali, diffikulta' biex torqod, uġiġħ ta' ras
  - Dardir
- Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10
  - Infezzjoni fis-sider, infjammazzjoni tas-sinuses
  - Żieda fil-piż, tnaqqis fl-aptit, żieda fl-aptit
  - Ngħas, sturdament, tibdil fil-mod li jtiegħmu l-affarijiet
  - Qtuġħ ta' nifs, sogħla
  - Ħruq fl-istonku, rimettar, stitikezza, dijarea, thossok mifquġħ, uġiġħ addominali, uġiġħ fis-sniien, indiġestjoni, gass fl-istonku, halq xott
  - Raxx fil-ġilda, ħakk
  - Uġiġħ fil-ġoġi, uġiġħ fil-muskoli, uġiġħ fid-dahar
  - Uġiġħ fis-sider, għeja
- Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100
  - Infezzjoni fungali, infezzjoni virali
  - Sensazzjoni ta' paniku, diffikulta' biex taħseb, irrekwitezza, tibdil fil-burdata, dipressjoni, ansjetà, alluċinazzjonijiet, tibdil fl-impulsi jew fil-prestazzjoni sesswali
  - Aċċessjoni, tregħid, sensazzjoni ta' indeboliment jew malesseri, sensittivita' anqas li thoss
  - Kongunktivite, uġiġħ fl-għajnejn
  - Żarżir fil-widnejn
  - Angina, ritmu tal-qalb mghaġġel, palpitazzjonijiet, żieda fir-ritmu tal-qalb
  - Pressjoni tad-demmi aktar għolja, fwawar
  - Infjammazzjoni fl-immieher, sinuses u grizmejn, kongestjoni fl-immieher, fil-grizmejn u fis-sider, ħanqa, hay fever, irritazzjoni tal-gerżuma, sinus miżdudin, tnixxija eċċessiva mill-immieher li tikkawża sogħla, immieher iqattar
  - Purgar bid-demmi aħmar, stonku irritat, bidla fil-frekwenza ta' l-ippurgar tiegħek, tifwiq, ulċeri fil-halq, uġiġħ fil-ħniek
  - l-ġilda tihmar, akne, żieda fl-għaraq, tagħriq bil-lejl
  - Spażmi fil-muskoli, uġiġħ fil-ħajt tas-sider
  - Frekwenza mhux normali tal-awrina, passaġġ tal-awrina bil-lejl
  - Fluss mestruwali akbar
  - Skonfort fis-sider, mard bħal influwenza, deni, thossok dgħajjef jew ma tiflaħx
  - Zokkor għoli fid-demmi
  - Attakk tal-qalb
  - Ħsibijiet ta' suwiċidju
  - Bidliet fil-ħsieb jew fl-imġiba (bħal aggressjoni)
- Rari: jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000 huma elenkati hawn isfel:
  - Għatx eċċessiv
  - Thossok ma tiflaħx jew mhux ferħan, taħseb bil-mod

- Puplesija
  - Tensjoni akbar fil-muskoli, diffikultà fid-diskors, diffikultà fil-koordinazzjoni, tnaqqis fis-sens tat-toġhma, bdil fil-hin tal-irqad
  - Disturb fil-vista, tidnis fil-boċċa tal-ġhajj, pupilli mwessghin, sensitività' għad-dawl, tara mill-qrib biss, għajnejn idemmghu
  - Tahbit tal-qalb irregolari jew disturb fir-ritmu tal-qalb
  - Uġiġh fil-grizmejn, inhir
  - Demm fir-rimettar, purgar mhux normali, ilsien miksi
  - Gogi ebsin, uġiġh fil-kustilji
  - Glukożju fl-awrina, volum u frekwenza akbar tal-awrina
  - Tnixxija vaġinali, tibdil fl-abilità sesswali
  - Sensazzjoni ta' kesħa, ċesta
  - Dijabete
  - Mixi waqt l-irqad
  - Telf ta' kuntatt mar-realtà u ma tkunx tista' taħseb jew tiehu deċiżjonijiet b' mod ċar (psikozi)
  - Imġiba anormali
  - Reazzjonijiet severi tal-ġilda li jinkludu Eritema Multiformi (tip ta' raxx) u s-Sindrome ta' Stevens-Johnson (marda serja bl-inafjet fil-ġilda, fil-halq, madwar l-għajnejn jew mal-genitali)
  - Reazzjonijiet allergiċi serji li jinkludu l-aṅġjoedima (nefha fil-wieċ, ħalq jew grizmejn)
- Mhux magħruf
    - Telfien temporanju mis-sensi

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex ikun hemm aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen CHAMPIX**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-pakkett tal-kartun jew fuq il-kaxxa wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Folji: Aħzen f' temperatura taħt 30°C

Flixkun: Din il-medicina ma teħtieġx kondizzjonijiet ta' hażna speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuza. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih CHAMPIX**

- Is-sustanza attiva hi varenicline.
- Kull pillola ta' 0.5 mg miksija b'rita fiha 0.5 mg ta' varenicline (bħala tartrat).
- Kull pillola ta' 1 mg miksija b'rita fiha 1 mg ta' varenicline (bħala tartrat).



- Is-sustanzi l-oħra huma:

Qalba tal-Pillola - CHAMPIX 0.5 mg u 1 mg pilloli miksijin b'rita
Cellulose, Microcrystalline Calcium Hydrogen Phosphate Anhydrous Croscarmellose Sodium Silica, colloidal anhydrous Magnesium Stearate

Rita tal-pillola — CHAMPIX 0.5 mg pilloli miksijin b'rita
Hypromellose Titanium Dioxide (E171) Macrogols Triacetin

Rita tal-pillola — CHAMPIX 1 mg pilloli miksijin b'rita
Hypromellose Titanium Dioxide (E171) Macrogol 400 Indigo Carmine Aluminium Lake E132 Triacetin

#### **Kif jidher CHAMPIX u l-kontenut tal-pakkett**

- CHAMPIX 0.5 mg pilloli miksijin b'rita huma pilloli bojod, miksijin b'rita, forma ta' kapsula mmodifikata, immarkat “Pfizer” u “CHX 0.5”
- CHAMPIX 1 mg pilloli miksijin b'rita huma pilloli blu ċari, miksijin b'rita, forma ta' kapsula modifikata, immarkati “Pfizer” u “CHX 1.0”

CHAMPIX hu disponibbli fil-pakketti li ġejjin:

- Pakkett għall-bidu tal-kura li fih 2 folji; folja trasparenti ta' 11 x CHAMPIX 0.5 mg pilloli miksijin b'rita u folja trasparenti ta' 14 x CHAMPIX 1 mg pilloli miksijin b'rita f'pakkett tal-kartun.
- Pakkett għall-bidu tal-kura li fih 2 folji; folja trasparenti ta' 11 x CHAMPIX 0.5 mg u 14 x 1 mg pilloli miksija b'rita u folja trasparenti ta' 28 x CHAMPIX 1 mg pilloli miksija b'rita f'pakkett tal-kartun.
- Pakkett għall-bidu tal-kura ġo kartuna ta' barra li fih pakkett wieħed b'folja trasparenti ta' 11 x CHAMPIX 0.5 mg u 14 x 1 mg pilloli miksija b'rita u folja trasparenti ta' of 28 x CHAMPIX 1 mg pilloli miksija b'rita f'pakkett tal-kartun u żewġ pakketti li fihom 2 folji trasparenti ta' 28 x CHAMPIX 1 mg pilloli miksija b'rita f'pakkett tal-kartun.
- Pakkett ta' kontinwazzjoni (manteniment) li fih 2 folji trasparenti ta' 14 x CHAMPIX 1 mg pilloli miksijin b'rita f'pakkett tal-kartun.
- Pakkett ta' kontinwazzjoni (manteniment) li fih 2 folji trasparenti ta' 28 x CHAMPIX 1 mg pilloli miksijin b'rita f'pakkett tal-kartun.
- Pakkett ta' kontinwazzjoni (manteniment) li fih 2 folji trasparenti ta' 14 x CHAMPIX 0.5 mg pilloli miksijin b'rita f'pakkett tal-kartun.
- Pakkett ta' kontinwazzjoni (manteniment) li fih 2 folji trasparenti ta' 28 x CHAMPIX 0.5 mg pilloli miksijin b'rita f'pakkett tal-kartun.
- Pakkett għall-bidu tal-kura li fih 2 folji; folja trasparenti ta' 11 x CHAMPIX 0.5 mg pilloli miksijin b'rita u folja trasparenti ta' 14 x CHAMPIX 1 mg pilloli miksijin b'rita f'kaxxa.
- Pakkett ta' kontinwazzjoni (manteniment) li fih 2 folji trasparenti ta' 14 x CHAMPIX 1 mg pilloli miksijin b'rita f'kaxxa.

- Pakkett ta' kontinwazzjoni (manteniment) li fih 4 folji trasparenti ta' 14 x CHAMPIX 1 mg pilloli miksijin b'rita f'kaxxa.
- Pakkett ta' kontinwazzjoni (manteniment) li fih 8 folji trasparenti ta' 14 x CHAMPIX 1 mg pilloli miksijin b'rita f'kaxxa.
- Pakkett ta' kontinwazzjoni (manteniment) li fih 10 folji trasparenti ta' 14 x CHAMPIX 1mg pilloli miksijin b'rita f'kaxxa.
- Flixkun HDPE ta' lewn abjad issigillat, b'tapp bil-kamin rezistenti ghat-tfal, f'kaxxa, li fih 56 x CHAMPIX 1 mg pilloli miksijin b'rita.
- Flixkun HDPE ta' lewn abjad issigillat, b'tapp bil-kamin rezistenti ghat-tfal, f'kaxxa, li fih 56 x CHAMPIX 0.5 mg pilloli miksijin b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun għal skop kummerċjali.

#### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Il-Belġju

#### **Manifattur**

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

jew

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq.

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lituva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: + 45 44 20 11 00

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Pfizer  
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Simi: +354 540 8000

**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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'****Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Tagħrif iddetaljat dwar din il-medicina huwa disponibbli fuq is-sit elettroniku ta' l-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu/>

**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