

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CHAMPIX 0,5 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 0,5 mg di vareniclina (come tartrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film di 4 mm x 8 mm.

Compresse di colore bianco a forma di capsula, biconvesse e con la scritta "Pfizer" incisa su un lato e "CHX 0,5" sull'altro.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

CHAMPIX è indicato per la cessazione dell'abitudine al fumo negli adulti.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

La dose raccomandata di vareniclina è 1 mg due volte al giorno dopo una settimana di aumenti della dose effettuati secondo il seguente schema:

Giorni 1– 3:	0,5 mg una volta al giorno
Giorni 4 – 7:	0,5 mg due volte al giorno
Giorno 8 – fine del trattamento:	1 mg due volte al giorno

Il paziente deve stabilire una data per smettere di fumare. Il trattamento con CHAMPIX deve iniziare generalmente 1-2 settimane prima di questa data (vedere paragrafo 5.1). I pazienti devono essere trattati con CHAMPIX per 12 settimane.

Per i pazienti che hanno smesso di fumare con successo alla fine della 12<sup>a</sup> settimana, si può prendere in considerazione un ulteriore ciclo di trattamento di 12 settimane con CHAMPIX alla dose di 1 mg due volte al giorno per il mantenimento dell'astinenza (vedere paragrafo 5.1).

Per i pazienti che non sono in grado o non sono disposti a smettere di fumare repentinamente, si deve prendere in considerazione un approccio graduale alla cessazione dell'abitudine al fumo. I pazienti devono ridurre l'abitudine al fumo durante le prime 12 settimane di trattamento e smettere entro la fine di questo periodo. I pazienti devono continuare ad assumere CHAMPIX per ulteriori 12 settimane per un totale di 24 settimane di trattamento (vedere paragrafo 5.1).

I pazienti che sono motivati, ma che non sono riusciti a smettere di fumare durante la precedente terapia con CHAMPIX, o che hanno ripreso a fumare dopo il trattamento, possono trarre beneficio da un altro tentativo di cessazione con CHAMPIX (vedere paragrafo 5.1).

Nei pazienti che non tollerano le reazioni avverse di CHAMPIX la dose può essere ridotta temporaneamente o in modo permanente a 0,5 mg due volte al giorno.

Nel corso della terapia per la cessazione dell'abitudine al fumo, il rischio di ricaduta è alto nel periodo immediatamente successivo alla fine del trattamento. Nei pazienti ad alto rischio di ricaduta, si può prendere in considerazione una riduzione graduale della dose (vedere paragrafo 4.4).

#### *Anziani*

Non è necessario un aggiustamento del dosaggio nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2). Poiché una riduzione della funzionalità renale è più probabile nei pazienti anziani, il medico prescrittore deve prendere in considerazione le condizioni renali dei pazienti anziani.

#### *Compromissione renale*

Non è necessario un aggiustamento del dosaggio nei pazienti con compromissione renale da lieve (clearance della creatinina > 50 ml/min e ≤ 80 ml/min) a moderata (clearance della creatinina ≥ 30 ml/min e ≤ 50 ml/min).

Nei pazienti con compromissione renale moderata che presentano reazioni avverse non tollerate la dose può essere ridotta a 1 mg una volta al giorno.

Nei pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina < 30 ml/min) la dose raccomandata di CHAMPIX è di 1 mg una volta al giorno. La somministrazione deve iniziare alla dose di 0,5 mg una volta al giorno per i primi 3 giorni, per poi essere aumentata ad 1 mg una volta al giorno. A causa dell'esperienza clinica insufficiente con CHAMPIX in pazienti che si trovano nella fase terminale della malattia renale, il trattamento non è raccomandato in questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 5.2).

#### *Compromissione epatica*

Non è necessario un aggiustamento del dosaggio nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

#### *Popolazione pediatrica*

Non è raccomandato l'uso di CHAMPIX nei pazienti pediatrici, poiché la sua efficacia in questa popolazione non è stata dimostrata (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

#### Modo di somministrazione

CHAMPIX è per uso orale e le compresse devono essere deglutite intere con acqua. CHAMPIX può essere assunto a stomaco pieno o vuoto.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### Effetto della cessazione dell'abitudine al fumo

Le modificazioni fisiologiche che derivano dalla cessazione dell'abitudine al fumo, con o senza trattamento con CHAMPIX, possono alterare la farmacocinetica o la farmacodinamica di alcuni medicinali per i quali può essere necessario un aggiustamento del dosaggio (ad esempio teofillina, warfarin e insulina). Poiché il fumo induce il citocromo CYP1A2, la cessazione dell'abitudine al fumo può determinare un incremento dei livelli plasmatici dei substrati del CYP1A2.

### Sintomi neuropsichiatrici

Alterazioni del comportamento o del pensiero, ansia, psicosi, oscillazioni dell'umore, comportamento aggressivo, depressione, idee suicide e comportamento suicidario e tentativi di suicidio sono stati segnalati in pazienti che hanno cercato di smettere di fumare con CHAMPIX nella fase successiva alla commercializzazione del prodotto.

È stato condotto un ampio studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con farmaco attivo e con placebo per mettere a confronto il rischio di eventi neuropsichiatrici gravi in pazienti con e senza anamnesi psichiatrica trattati per la cessazione dell'abitudine al fumo con vareniclina, bupropione, terapia sostitutiva a base di nicotina (*NRT, Nicotine Replacement Therapy*) in cerotto o placebo. L'endpoint primario di sicurezza era un composito degli eventi avversi neuropsichiatrici che sono stati segnalati durante l'esperienza post-marketing.

L'uso di vareniclina in pazienti con o senza storia di malattia psichiatrica non era associato a un rischio aumentato degli eventi avversi neuropsichiatrici gravi dell'endpoint primario composito rispetto al placebo (vedere paragrafo 5.1 **Proprietà farmacodinamiche** – *Studio in soggetti con e senza storia di malattia psichiatrica*).

L'umore depresso, raramente associato a ideazione suicidaria e tentativi di suicidio, può essere un sintomo della sospensione di nicotina.

I medici devono essere consapevoli della possibile insorgenza di sintomi neuropsichiatrici gravi in pazienti che cercano di smettere di fumare con o senza trattamento. Nel caso in cui si verificano gravi sintomi neuropsichiatrici durante il trattamento con vareniclina, i pazienti devono interrompere la vareniclina immediatamente e contattare un medico per la ri-valutazione del trattamento.

### Storia di malattie psichiatriche

La cessazione dell'abitudine al fumo, con o senza farmacoterapia, è stata associata ad un'esacerbazione di patologie psichiatriche preesistenti (ad esempio depressione).

Gli studi su CHAMPIX sulla cessazione dell'abitudine al fumo hanno fornito dati in pazienti con una storia di malattie psichiatriche (vedere paragrafo 5.1).

In una sperimentazione clinica sulla cessazione dell'abitudine al fumo, eventi avversi neuropsichiatrici sono stati riferiti più frequentemente in pazienti con una storia di disturbi psichiatrici rispetto a quelli senza anamnesi psichiatrica, indipendentemente dal trattamento (vedere paragrafo 5.1).

È necessario fare attenzione nei pazienti con una storia di malattia psichiatrica e i pazienti devono essere consigliati di conseguenza.

### Crisi convulsive

Nel corso di sperimentazioni cliniche e nella fase post-marketing sono stati riportati casi di crisi convulsive in pazienti trattati con CHAMPIX, con o senza storia di crisi convulsive. CHAMPIX deve essere usato con cautela nei pazienti con storia di crisi convulsive o in altre condizioni che potrebbero abbassare la soglia epilettica.

### Interruzione del trattamento

Alla fine del trattamento, l'interruzione di CHAMPIX è stata associata ad un aumento di irritabilità, desiderio compulsivo di fumare, depressione e/o insonnia fino al 3% dei pazienti. Di conseguenza il medico prescrittore deve informare il paziente e discutere o considerare la necessità di una riduzione graduale della dose.

### Eventi cardiovascolari

I pazienti che assumono CHAMPIX devono sapere che devono informare il proprio medico della comparsa di nuovi sintomi cardiovascolari o di un peggioramento degli stessi, e nel caso manifestino segni e sintomi di infarto del miocardio o di ictus, devono consultare immediatamente un medico (vedere paragrafo 5.1).

### Reazioni di ipersensibilità

Nella fase post-marketing, in pazienti trattati con vareniclina, sono stati riportati casi di reazioni di ipersensibilità incluso angioedema. I segni clinici hanno incluso gonfiore di viso, bocca (lingua, labbra e gengive), collo (gola e laringe) ed estremità. Sono stati riportati casi di angioedema con pericolo di vita per il paziente e che hanno richiesto un urgente intervento medico a causa di una compromissione respiratoria. I pazienti nei quali si presentano questi sintomi devono interrompere il trattamento con vareniclina e contattare immediatamente un operatore sanitario.

### Reazioni cutanee

Nella fase post-marketing, in pazienti in trattamento con vareniclina ci sono state anche segnalazioni di reazioni cutanee rare ma severe, incluse la Sindrome di Stevens-Johnson e l'eritema multiforme. Poiché queste reazioni cutanee possono costituire un pericolo di vita per il paziente, i pazienti devono interrompere il trattamento alla prima comparsa dei sintomi di rash cutaneo o di reazioni cutanee e contattare immediatamente un operatore sanitario.

### Informazioni sugli eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per ciascuna compressa, cioè essenzialmente “senza sodio”.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Sulla base delle caratteristiche di vareniclina e dell'esperienza clinica ad oggi disponibile, CHAMPIX non presenta interazioni clinicamente significative con altri medicinali. Non è raccomandato un aggiustamento del dosaggio di CHAMPIX o dei medicinali co-somministrati di seguito elencati.

Gli studi *in vitro* indicano che è improbabile che vareniclina alteri la farmacocinetica dei composti che vengono principalmente metabolizzati dagli enzimi del citocromo P450.

Inoltre, poiché il metabolismo di vareniclina rappresenta meno del 10% della sua clearance, è improbabile che i farmaci che notoriamente agiscono sul sistema del citocromo P450 alterino la farmacocinetica di vareniclina (vedere paragrafo 5.2) e pertanto in questi casi non è necessario un aggiustamento del dosaggio di CHAMPIX.

Gli studi *in vitro* dimostrano che vareniclina alle concentrazioni terapeutiche non inibisce nell'uomo le proteine renali di trasporto. Pertanto, è improbabile che la vareniclina alteri l'effetto dei farmaci eliminati attraverso la secrezione renale (ad esempio metformina – vedere di seguito).

### Metformina

Vareniclina non ha alterato la farmacocinetica di metformina. Metformina non ha avuto effetti sulla farmacocinetica di vareniclina.

### Cimetidina

La co-somministrazione di cimetidina e vareniclina ha aumentato l'esposizione sistemica di vareniclina del 29% a causa di una riduzione della clearance renale di vareniclina. Non si raccomanda un aggiustamento di dosaggio in caso di co-somministrazione di cimetidina in soggetti con funzionalità renale normale o in pazienti con compromissione renale da lieve a moderata. In pazienti con compromissione renale severa, l'uso concomitante di cimetidina e vareniclina deve essere evitato.

### Digossina

Vareniclina non ha alterato la farmacocinetica di digossina allo *steady-state*.

### Warfarin

Vareniclina non ha alterato la farmacocinetica di warfarin. Il tempo di protrombina (INR) non è stato alterato dalla vareniclina. La stessa cessazione dell'abitudine al fumo può determinare alterazioni della farmacocinetica di warfarin (vedere paragrafo 4.4).

#### Alcolici

I dati clinici su una potenziale interazione tra alcool e vareniclina sono limitati. Ci sono state segnalazioni post-marketing di aumento degli effetti tossici dell'alcool in pazienti trattati con vareniclina. Una relazione causale tra questi eventi e vareniclina non è stata stabilita.

#### Uso con altre terapie per la cessazione dell'abitudine al fumo

##### *Bupropione*

Vareniclina non ha alterato la farmacocinetica di bupropione allo steady-state.

##### *Terapia sostitutiva a base di nicotina (NRT)*

Quando vareniclina e la NRT per via transdermica sono state somministrate insieme a soggetti fumatori per 12 giorni, è stata osservata una riduzione statisticamente significativa della pressione media sistolica (media 2,6 mmHg) misurata l'ultimo giorno dello studio. In questo studio, l'incidenza di nausea, cefalea, vomito, capogiro, dispepsia e stanchezza è stata superiore per la combinazione vareniclina ed NRT rispetto alla sola NRT.

La sicurezza e l'efficacia di CHAMPIX in combinazione con altre terapie per la cessazione dell'abitudine al fumo non è stata studiata.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Un moderato numero di dati sulle donne in gravidanza ha dimostrato che vareniclina non causa malformazioni o tossicità fetale/neonatale (vedere paragrafo 5.1).

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di vareniclina durante la gravidanza (vedere paragrafo 5.1).

### Allattamento

Non è noto se vareniclina viene escreta nel latte materno. Gli studi condotti su animali suggeriscono che vareniclina viene escreta nel latte materno. La decisione se continuare/interrompere l'allattamento con latte materno o continuare/interrompere la terapia con CHAMPIX deve essere presa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino ed il beneficio della terapia con CHAMPIX per la donna.

### Fertilità

Non ci sono dati clinici sugli effetti della vareniclina sulla fertilità.

I dati non clinici non mostrano rischi per l'uomo, sulla base degli studi di fertilità standard su maschi e femmine effettuati nei topi (vedere paragrafo 5.3).

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

CHAMPIX può alterare in modo trascurabile o lieve la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. CHAMPIX può causare capogiri, sonnolenza e perdita di coscienza transitoria, e pertanto può alterare la capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari. Si consiglia ai pazienti di non guidare, utilizzare macchinari complessi o intraprendere attività potenzialmente pericolose fino a quando non sia noto se questo medicinale altera la capacità di svolgere queste attività.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riassunto del profilo di sicurezza

La cessazione dell'abitudine al fumo con o senza trattamento è associata a diversi sintomi. Ad esempio, in pazienti che cercano di smettere di fumare sono stati riportati stati d'animo disforico o umore depresso; insonnia, irritabilità, frustrazione o rabbia; ansia; difficoltà di concentrazione; irrequietezza; riduzione della frequenza cardiaca; aumento dell'appetito o aumento di peso. Non è stato fatto un tentativo né relativamente al disegno degli studi né per quanto concerne l'analisi degli studi con CHAMPIX per distinguere le reazioni avverse associate al trattamento con il farmaco in studio da quelli possibilmente associati alla sospensione di nicotina. Le reazioni avverse si basano sulla valutazione dei dati di studi pre-marketing di fase 2 e 3 e sono aggiornate in base ai dati combinati di 18 studi controllati con placebo pre- e post-marketing, comprendenti circa 5.000 pazienti trattati con vareniclina.

In pazienti trattati con la dose raccomandata di 1 mg due volte al giorno, dopo un periodo iniziale di aumento graduale della dose l'evento avverso più comunemente segnalato è stato la nausea (28,6%). Nella maggior parte dei casi la nausea si è verificata nella fase iniziale del periodo di trattamento, è stata di severità da lieve a moderata ed ha raramente comportato l'interruzione del trattamento.

### Tabella delle reazioni avverse

Nella tabella sottostante tutte le reazioni avverse che si sono verificate con un'incidenza superiore al placebo sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e frequenza (molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$  a  $\leq 1/100$ ) e raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )). All'interno di ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine di gravità decrescente.

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Reazioni avverse da farmaco</b>
<b>Infezioni e infestazioni</b>	
Molto comune	Nasofaringite
Comune	Bronchite, sinusite
Non comune	Infezioni micotiche, infezioni virali
<b>Disturbi del sistema emolinfopoietico</b>	
Raro	Diminuzione della conta piastrinica
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
Comune	Aumento ponderale, riduzione dell'appetito, aumento dell'appetito
Non comune	Iperglicemia
Raro	Diabete mellito, polidipsia
<b>Disturbi psichiatrici</b>	
Molto comune	Alterazione dell'attività onirica, insonnia
Non comune	Ideazione suicidaria, aggressività, reazioni di panico, alterazioni del pensiero, irrequietezza, alterazioni degli stati d'animo, depressione*, ansia*, allucinazioni*, aumento della libido, calo della libido
Raro	Psicosi, sonnambulismo, comportamento anomalo, disforia, bradifrenia
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Molto comune	Cefalea
Comune	Sonnolenza, capogiro, disgeusia
Non comune	Crisi convulsive, tremori, letargia, ipoestesia
Raro	Accidenti cerebrovascolari, ipertonia, disartria, alterazione della coordinazione, ipoguesia, alterazione del ritmo circadiano del sonno
Non nota	Perdita di coscienza transitoria
<b>Patologie dell'occhio</b>	
Non comuni	Congiuntivite, dolore oculare
Raro	Scotoma, alterazione del colore della sclera, midriasi, fotofobia, miopia, aumento della lacrimazione
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	

<b>Classificazioe per sistemi e organi</b>	<b>Reazioni avverse da farmaco</b>
Non comune	Tinnito
<b>Patologie cardiache</b>	
Non comune	Infarto del miocardio, angina pectoris, tachicardia, palpitazioni, aumento della frequenza cardiaca
Raro	Fibrillazione atriale, depressione del segmento ST all'elettrocardiogramma, riduzione dell'ampiezza dell'onda T all'elettrocardiogramma
<b>Patologie vascolari</b>	
Non comune	Aumento della pressione arteriosa, vampate di calore
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Comune	Dispnea, tosse
Non comune	Infiammazione delle vie respiratorie superiori, congestione delle vie aeree, disfonia, rinite allergica, irritazione alla gola, congestione sinusale, sindrome della tosse delle vie aeree superiori, rinorrea
Raro	Dolore laringeo, russare
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Molto comune	Nausea
Comune	Reflusso gastroesofageo, vomito, stipsi, diarrea, distensione addominale, dolore addominale, mal di denti, dispepsia, flatulenzabocca secca
Non comune	Ematochezia, gastrite, alterate abitudini intestinali, eruttazione, stomatite aftosa, dolore gengivale
Raro	Ematemesi, feci alterate, lingua patinata
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Comune	Rash, prurito
Non comune	Eritema, acne, iperidrosi, sudorazioni notturne
Raro	Reazioni cutanee severe, incluse Sindrome di Stevens-Johnson ed Eritema Multiforme, angioedema
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	
Comune	Artralgia, mialgia, mal di schiena
Non comune	Spasmi muscolari, dolore toracico muscoloscheletrico
Raro	Rigidità articolare, costocondrite
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
Non comune	Pollachiuria, nicturia
Raro	Glicosuria, poliuria
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	
Non comune	Menorragia
Raro	Secrezione vaginale, disfunzioni sessuali
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Comune	Dolore toracico, affaticamento
Non comune	Disturbi al torace, sindrome simil-influenzale, piressia, astenia, malessere
Raro	Sensazione di freddo, cisti
<b>Esami diagnostici</b>	
Comune	Alterazione dei test di funzionalità epatica
Raro	Alterazione dei test sul liquido seminale, aumento della proteina C-reattiva, riduzione della calcemia
*Le frequenze sono stimate da uno studio di coorte osservazionale post-marketing	

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#)

## 4.9 Sovradosaggio

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio negli studi clinici condotti nella fase che ha preceduto la commercializzazione.

In caso di sovradosaggio, si devono avviare le necessarie misure standard di supporto.

E' stato dimostrato che la vareniclina è dializzabile in pazienti che si trovano nella fase terminale della malattia renale (vedere paragrafo 5.2); tuttavia, non vi è esperienza con la dialisi a seguito di sovradosaggio.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri farmaci del sistema nervoso; farmaci usati nei disturbi da dipendenza; farmaci usati nella dipendenza da nicotina, codice ATC: NO7BA03

#### Meccanismo d'azione

Vareniclina si lega con elevata affinità e selettività ai recettori nicotinici neuronali dell'acetilcolina  $\alpha 4\beta 2$ , dove agisce come un agonista parziale, composto che possiede sia attività agonista, con un'efficacia intrinseca inferiore a quella della nicotina, che attività antagonista in presenza di nicotina.

Gli studi di elettrofisiologia *in vitro* e gli studi neurochimici *in vivo* hanno dimostrato che vareniclina si lega ai recettori nicotinici neuronali dell'acetilcolina  $\alpha 4\beta 2$  e stimola l'attività mediata dai recettori, ma in misura significativamente inferiore rispetto alla nicotina. La nicotina compete per lo stesso sito di legame  $\alpha 4\beta 2$  nAChR per il quale vareniclina possiede una maggiore affinità. Pertanto, vareniclina può bloccare in modo efficace la capacità della nicotina di attivare appieno i recettori  $\alpha 4\beta 2$  ed il sistema dopaminergico mesolimbico, il meccanismo neuronale alla base del rinforzo e della gratificazione sperimentati con l'abitudine al fumo. La vareniclina è altamente selettiva e si lega al sottotipo del recettore  $\alpha 4\beta 2$  ( $K_i=0,15$  nM) in misura più potente rispetto agli altri recettori nicotinici comuni ( $\alpha 3\beta 4$   $K_i=84$  nM,  $\alpha 7$   $K_i= 620$  nM,  $\alpha 1\beta\gamma\delta$   $K_i= 3.400$  nM), o ai recettori e trasportatori non nicotinici ( $K_i > 1\mu\text{M}$ , ad eccezione dei recettori 5-HT<sub>3</sub>:  $K_i=350$  nM).

#### Effetti farmacodinamici

L'efficacia di CHAMPIX nella cessazione dell'abitudine al fumo è il risultato dell'attività agonista parziale della vareniclina a livello del recettore nicotinico  $\alpha 4\beta 2$  dove il suo legame produce un effetto sufficiente ad alleviare i sintomi del desiderio compulsivo e dell'astinenza (attività agonista), determinando contemporaneamente una riduzione degli effetti della gratificazione e del rinforzo dell'abitudine al fumo, impedendo il legame nicotinico ai recettori  $\alpha 4\beta 2$  (attività antagonista).

#### Efficacia e sicurezza clinica

Le terapie per la cessazione dell'abitudine al fumo hanno maggiore probabilità di successo in pazienti motivati a smettere di fumare e che ricevono consigli e supporto aggiuntivi.

L'efficacia di CHAMPIX nella cessazione dell'abitudine al fumo è stata dimostrata in 3 studi clinici che hanno coinvolto fumatori cronici ( $\geq 10$  sigarette al giorno). Duemilaseicentodiciannove (2.619) pazienti sono stati trattati con CHAMPIX 1 mg BID (aumento graduale della dose durante la prima settimana), 669 pazienti hanno ricevuto bupropione 150 mg BID (anch'esso aumentato gradualmente) e 684 pazienti hanno ricevuto placebo.

### Studi clinici di confronto

Due identici studi clinici prospettici in doppio cieco hanno confrontato l'efficacia di CHAMPIX (1 mg due volte al giorno), bupropione a rilascio prolungato (150 mg due volte al giorno) e placebo nella cessazione dell'abitudine al fumo. In questi studi della durata di 52 settimane, i pazienti hanno ricevuto il trattamento per 12 settimane, seguite da una fase di 40 settimane senza trattamento.

L'endpoint primario dei due studi era costituito dalla Percentuale di Cessazione Continua di 4 settimane (*4 week Continuous Quit Rate - 4W-CQR*) dalla 9<sup>a</sup> alla 12<sup>a</sup> settimana, confermata dal livello di monossido di carbonio (CO). L'endpoint primario per CHAMPIX ha dimostrato una superiorità statistica rispetto a bupropione e placebo.

Dopo la fase di 40 settimane senza trattamento, un endpoint secondario chiave per entrambi gli studi è stato la Percentuale di Astinenza Continua (*Continuous Abstinence Rate - CA*) alla 52<sup>a</sup> settimana. La CA è stata definita come la proporzione di tutti i soggetti trattati che non hanno fumato (neanche una tirata di sigaretta) dalla 9<sup>a</sup> alla 52<sup>a</sup> settimana e che non hanno presentato una misurazione di CO espirato > 10 ppm.

La 4W-CQR (dalla 9<sup>a</sup> alla 12<sup>a</sup> settimana) e la percentuale di CA (dalla 9<sup>a</sup> alla 52<sup>a</sup> settimana) relative agli studi 1 e 2 sono incluse nella seguente tabella:

	Studio 1 (n=1.022)		Studio 2 (n=1.023)	
	4W CQR	CA sett. 9-52	4W CQR	CA sett. 9-52
CHAMPIX	44,4%	22,1%	44,0%	23,0%
Bupropione	29,5%	16,4%	30,0%	15,0%
Placebo	17,7%	8,4%	17,7%	10,3%
Odds ratio CHAMPIX <i>versus</i> placebo	3,91 p < 0,0001	3,13 p < 0,0001	3,85 p < 0,0001	2,66 p < 0,0001
Odds ratio CHAMPIX <i>versus</i> bupropione	1,96 p < 0,0001	1,45 p = 0,0640	1,89 p < 0,0001	1,72 p = 0,0062

### Pazienti che hanno riportato effetti su desiderio compulsivo, astinenza e rinforzo dell'abitudine al fumo

Attraverso gli Studi 1 e 2 durante il trattamento attivo, il desiderio compulsivo e l'astinenza dall'abitudine al fumo si sono ridotti significativamente nei pazienti randomizzati al trattamento con CHAMPIX rispetto al placebo. CHAMPIX ha inoltre ridotto significativamente rispetto al placebo gli effetti di rinforzo dell'abitudine al fumo che possono perpetuare il comportamento di abitudine al fumo in pazienti che fumano durante il trattamento. L'effetto di vareniclina su desiderio compulsivo, astinenza e rinforzo dell'abitudine al fumo non sono stati misurati durante la fase di follow-up a lungo termine senza trattamento.

### Studio sul mantenimento dell'astinenza

Il terzo studio ha valutato il beneficio di un ulteriore periodo di trattamento di 12 settimane con CHAMPIX sul mantenimento dell'astinenza. I pazienti in questo studio (n=1.927) hanno ricevuto CHAMPIX in aperto alla dose di 1 mg due volte al giorno per 12 settimane. I pazienti che hanno smesso di fumare entro la 12<sup>a</sup> settimana sono stati poi randomizzati al trattamento con CHAMPIX (1 mg due volte al giorno) o con placebo per ulteriori 12 settimane per una durata totale dello studio di 52 settimane.

L'endpoint principale dello studio era la percentuale di astinenza continua confermata dal livello di CO dalla 13<sup>a</sup> alla 24<sup>a</sup> settimana nella fase di trattamento in doppio cieco. Un endpoint secondario chiave è stato la percentuale di astinenza continua (CA) dalla 13<sup>a</sup> alla 52<sup>a</sup> settimana.

Questo studio ha dimostrato il beneficio di un ulteriore periodo di trattamento di 12 settimane con CHAMPIX 1 mg due volte al giorno rispetto al placebo per il mantenimento della cessazione dell'abitudine al fumo; la superiorità rispetto al placebo per la CA si è mantenuta fino alla 52<sup>a</sup>. I risultati chiave sono riassunti nella seguente tabella:

**Percentuali di astinenza continua in soggetti trattati con Champix rispetto al placebo**

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

\*CA: percentuale di astinenza continua

L'esperienza con CHAMPIX nella popolazione di etnia afro-americana è attualmente limitata per poterne determinare l'efficacia clinica.

*Data di cessazione flessibile tra la 1<sup>a</sup> e la 5<sup>a</sup> settimana*

L'efficacia e la sicurezza di vareniclina sono state valutate nei fumatori ai quali era stata accordata la flessibilità di cessare il trattamento tra la 1<sup>a</sup> e la 5<sup>a</sup> settimana di trattamento. In questo studio di 24 settimane, c'è stato un periodo di trattamento sui pazienti di 12 settimane, seguito da una fase di follow-up di 12 settimane senza trattamento. La percentuale di cessazione continua di 4 settimane (4W-CQR) alla settimana 9-12 per vareniclina e placebo è stata rispettivamente del 53,9% e del 19,4% (differenza = 34,5%, IC a 95%: 27,0% - 42,0%) e la percentuale di astinenza continua (CA) alla settimana 9-24 è stata del 35,2% (vareniclina) vs. 12,7% (placebo) (differenza = 22,5%, IC a 95%: 15,8% - 29,1%). Ai pazienti che non vogliono o non riescono a fissare la data di cessazione entro le settimane 1-2, può essere proposto di iniziare il trattamento e quindi scegliere la propria data di cessazione individuale entro la 5<sup>a</sup> settimana.

*Studio in soggetti ri-trattati con CHAMPIX:*

CHAMPIX è stato valutato in uno studio controllato con placebo, in doppio cieco, su 494 pazienti che avevano precedentemente tentato di smettere di fumare con CHAMPIX, ma che non erano riusciti a smettere o hanno ripreso a fumare dopo il trattamento. Sono stati esclusi i soggetti che hanno presentato un evento avverso preoccupante durante il precedente trattamento. I soggetti sono stati randomizzati con rapporto 1:1 per ricevere CHAMPIX 1 mg 2 volte al giorno (N=249) o placebo (N=245) per un trattamento della durata di 12 settimane e successivamente seguiti per 40 settimane dopo il trattamento. I pazienti inclusi in questo studio avevano assunto CHAMPIX in passato per tentare di smettere di fumare (per un trattamento della durata totale di almeno due settimane), almeno tre mesi prima dell'ingresso nello studio e avevano fumato per almeno quattro settimane.

I pazienti trattati con CHAMPIX hanno mostrato un tasso maggiore di astinenza confermata dal livello di CO dalla settimana 9 alla 12 (e dalla settimana 9 alla 52 (20,1%) rispetto ai soggetti trattati con placebo. I risultati chiave sono riassunti nella tabella seguente:

**Percentuali di astinenza continua in soggetti trattati con Champix rispetto al placebo**

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

\*CA: percentuale di astinenza continua

*Approccio graduale alla cessazione dell'abitudine al fumo*

CHAMPIX è stato valutato in uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 52 settimane, su 1.510 soggetti che non erano in grado di o non erano disposti a smettere di fumare entro

quattro settimane, ma erano disposti a ridurre gradualmente l'abitudine al fumo in un periodo di 12 settimane prima di smettere. I soggetti sono stati randomizzati a CHAMPIX 1 mg due volte al giorno (n=760) o a placebo (n=750) per 24 settimane e sono stati sottoposti a follow-up successivo al trattamento fino alla settimana 52. Ai soggetti è stato richiesto di ridurre il numero di sigarette fumate di almeno il 50% entro la fine delle prime quattro settimane di trattamento, con una ulteriore riduzione del 50% dalla settimana quattro alla settimana otto di trattamento, con l'obiettivo di raggiungere l'astinenza completa entro le prime 12 settimane. Dopo la fase iniziale di riduzione di 12 settimane, i soggetti hanno continuato il trattamento per altre 12 settimane. I soggetti trattati con CHAMPIX hanno mostrato una percentuale significativamente maggiore di astinenza continua rispetto al placebo; i risultati chiave sono riassunti nella tabella seguente:

**Percentuali di astinenza continua in soggetti trattati con Champix rispetto al placebo**

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

\*CA: percentuale di astinenza continua

Il profilo di sicurezza di CHAMPIX in questo studio è risultato essere coerente con quello degli studi pre-marketing.

*Soggetti con malattia cardiovascolare*

CHAMPIX è stato valutato in uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, in pazienti con malattia cardiovascolare stabile (diversa dall'ipertensione o in aggiunta all'ipertensione), che avevano ricevuto una diagnosi da più di 2 mesi. I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con CHAMPIX 1 mg due volte al giorno (n=353) o con placebo (n=350) per 12 settimane, e sono stati seguiti successivamente per 40 settimane dopo il trattamento. La percentuale di cessazione continua di 4 settimane (4W-CQR) per vareniclina e placebo è stata rispettivamente del 47,3% e 14,3%, e la percentuale di astinenza continua (CA) alla settimana 9-52 è stata del 19,8% per vareniclina vs il 7,4% per il placebo.

I decessi e gli eventi cardiovascolari gravi sono stati assegnati da un comitato in cieco. I seguenti eventi assegnati si sono verificati con una frequenza  $\geq 1\%$  in entrambi i gruppi di trattamento durante il trattamento (o nei 30 giorni successivi al trattamento): infarto del miocardio non fatale (1,1% vs. 0,3% rispettivamente per CHAMPIX e placebo) e ospedalizzazione per angina pectoris (0,6% vs. 1,1%). Durante il periodo di follow-up successivo al trattamento fino a 52 settimane, gli eventi assegnati includevano necessità di rivascolarizzazione coronarica (2,0% vs. 0,6%), ospedalizzazione per angina pectoris (1,7% vs. 1,1%) e nuova diagnosi di malattia vascolare periferica (PVD) o ricovero per una procedura di PVD (1,4% vs. 0,6%). Alcuni pazienti che hanno richiesto una rivascolarizzazione coronarica sono stati sottoposti alla procedura nell'ambito della gestione dell'infarto del miocardio non fatale e dell'ospedalizzazione per angina. Nel corso dello studio di 52 settimane, la morte cardiovascolare si è verificata nello 0,3% dei pazienti nel braccio con CHAMPIX e nello 0,6% dei pazienti nel braccio con placebo.

È stata condotta una metanalisi di 15 studi clinici, con durata di trattamento  $\geq 12$  settimane, su 7.002 pazienti (4.190 con CHAMPIX, 2.812 con placebo), per determinare sistematicamente la sicurezza cardiovascolare di CHAMPIX. La metanalisi include anche lo studio sopra descritto, condotto su pazienti con malattia cardiovascolare stabile.

L'analisi chiave sulla sicurezza cardiovascolare include la determinazione della manifestazione e del momento di insorgenza di un endpoint composito rappresentato da eventi avversi cardiovascolari gravi (MACE - *Major Adverse Cardiovascular Events*), definiti come morte cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale e ictus non fatale. Questi eventi compresi nell'end point sono stati assegnati da un comitato indipendente in cieco. In complesso, si è rilevata l'insorgenza di un numero limitato di MACE durante il trattamento negli studi clinici oggetto della metanalisi (CHAMPIX 7 [0,17%];

placebo 2 [0,07%]). Si è inoltre rilevata l'insorgenza di un numero limitato di MACE nei 30 giorni successivi alla conclusione del trattamento (CHAMPIX 13 [0,31%]; placebo 6 [0,21%]).

La metanalisi ha dimostrato che l'esposizione a CHAMPIX ha portato a un rapporto di rischio di MACE del 2,83 (95% intervallo di confidenza, da 0,76 a 10,55, p=0,12) per i pazienti in corso di trattamento e dell'1,95 (95% intervallo di confidenza da 0,79 a 4,82, p=0,15) per i pazienti nei 30 giorni successivi alla conclusione del trattamento. Questi risultati rappresentano rispettivamente un aumento dell'esposizione di 6,5 eventi MACE e di 6,3 eventi MACE per 1.000 pazienti-anno. Il rapporto di rischio di MACE è risultato maggiore nei pazienti con altri fattori di rischio cardiovascolare oltre al fumo rispetto a quello riscontrato nei pazienti senza altri fattori di rischio cardiovascolare oltre al fumo. Nella metanalisi, i tassi di mortalità per tutte le cause (CHAMPIX 6 [0,14%]; placebo 7 [0,25%]) e di mortalità cardiovascolare (CHAMPIX 2 [0,05%]; placebo 2 [0,07%]) sono risultati simili nei gruppi con CHAMPIX rispetto ai gruppi con placebo.

#### *Studio di valutazione sulla sicurezza cardiovascolare in soggetti con e senza una storia di disturbo psichiatrico*

La sicurezza cardiovascolare (CV) di CHAMPIX è stata valutata nello Studio in soggetti con e senza una storia di disturbo psichiatrico (studio principale; vedere il paragrafo 5.1 – *Sicurezza neuropsichiatrica*) e nella sua estensione senza trattamento, nello Studio di valutazione della sicurezza cardiovascolare, nel quale sono stati arruolati 4595 dei 6293 soggetti che hanno completato lo studio principale (N=8058) e che sono stati seguiti fino alla settimana 52. Di tutti i soggetti trattati nello studio principale, 1749 (21,7%) avevano un rischio cardiovascolare medio e 644 (8,0%) avevano un rischio cardiovascolare elevato, come definito dal punteggio Framingham.

L'endpoint cardiovascolare primario era di stabilire gli eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE), definiti come morte cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale o ictus non fatale durante il trattamento. I decessi e gli eventi cardiovascolari sono stati valutati in cieco da un comitato indipendente.

La tabella seguente mostra l'incidenza di MACE e i rapporti di rischio vs. placebo per tutti i gruppi di trattamento nel corso del trattamento, e cumulativi per il trattamento per più di 30 giorni e fino al termine dello studio.

	<b><u>CHAMPIX</u></b> <b><u>N=2016</u></b>	<b><u>Bupropione</u></b> <b><u>N=2006</u></b>	<b><u>NRT</u></b> <b><u>N=2022</u></b>	<b><u>Placebo</u></b> <b><u>N=2014</u></b>
<b><i>Durante il trattamento</i></b>				
<u>MACE, n (%)</u>	<u>1 (0,05)</u>	<u>2 (0,10)</u>	<u>1 (0,05)</u>	<u>4 (0,20)</u>
<u>Hazard Ratio (95% IC) vs. placebo</u>	<u>0,29 (0,05 - 1,68)</u>	<u>0,50 (0,10 - 2,50)</u>	<u>0,29 (0,05 - 1,70)</u>	
<b><i>Durante il trattamento per più 30 giorni</i></b>				
<u>MACE, n (%)</u>	<u>1 (0,05)</u>	<u>2 (0,10)</u>	<u>2 (0,10)</u>	<u>4 (0,20)</u>
<u>Hazard Ratio (95% IC) vs. placebo</u>	<u>0,29 (0,05 - 1,70)</u>	<u>0,51 (0,10 - 2,51)</u>	<u>0,50 (0,10 - 2,48)</u>	
<b><i>Fino al termine dello Studio</i></b>				
<u>MACE, n (%)</u>	<u>3 (0,15)</u>	<u>9 (0,45)</u>	<u>6 (0,30)</u>	<u>8 (0,40)</u>
<u>Hazard Ratio (95% IC) vs. placebo</u>	<u>0,39 (0,12 - 1,27)</u>	<u>1,09 (0,42 - 2,83)</u>	<u>0,75 (0,26 - 2,13)</u>	

L'uso di CHAMPIX, bupropione e NRT non è stato associato a un aumento del rischio di eventi cardiovascolari nei fumatori trattati fino a 12 settimane e seguiti fino a 1 anno rispetto al placebo, sebbene a causa del numero relativamente basso di eventi complessivi, non possa essere completamente esclusa un'associazione.

#### *Soggetti con malattia polmonare cronica ostruttiva lieve o moderata BPCO*

La sicurezza e l'efficacia di CHAMPIX (1 mg due volte al giorno) per la cessazione dell'abitudine al fumo nei soggetti con BPCO da lieve a moderata sono state dimostrate con uno studio clinico in

doppio cieco randomizzato, controllato con placebo. In questo studio della durata di 52 settimane, i pazienti hanno ricevuto un trattamento per 12 settimane, seguito da una fase di follow-up senza trattamento di 40 settimane. L'endpoint primario dello studio era costituito dalla Percentuale di Cessazione Continua di 4 settimane (4W-CQR) dalla 9<sup>a</sup> alla 12<sup>a</sup> settimana, e un endpoint secondario era la Percentuale di Astinenza Continua (CA) dalla 9<sup>a</sup> alla 52<sup>a</sup> settimana. Il profilo di sicurezza della vareniclina era paragonabile a quanto riscontrato in altri studi clinici nella popolazione generale, compresa la sicurezza polmonare. I risultati per la 4W-CQR (dalla 9<sup>a</sup> alla 12<sup>a</sup> settimana) e la percentuale di CA (dalla 9<sup>a</sup> alla 52<sup>a</sup> settimana) sono evidenziati nella tabella seguente:

	4W CQR	CA sett. 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

#### *Studio in soggetti con una storia di depressione maggiore*

L'efficacia di vareniclina è stata confermata da uno studio randomizzato, controllato con placebo su 525 soggetti con una storia di depressione maggiore nei due anni precedenti o in trattamento stabile. La percentuale di questi pazienti che ha cessato di fumare è risultata simile a quella riportata per la popolazione generale. La percentuale di astinenza continua è stata del 35,9% nel gruppo di pazienti trattati con vareniclina *versus* il 15,6% nel gruppo di pazienti trattati con placebo tra la 9<sup>a</sup> e la 12<sup>a</sup> settimana (OR 3.35 (95% CI 2.16-5.21)) e tra la 9<sup>a</sup> e la 52<sup>a</sup> settimana è stata di 20,3% *versus* il 10,4% rispettivamente (OR 2.36 (95% CI 1.40-3.98)).

Gli eventi avversi più comuni ( $\geq 10\%$ ) nei soggetti che assumevano vareniclina sono stati nausea (27,0% *vs* 10,4% con placebo), cefalea (16,8% *vs* 11,2%), sogni anormali (11,3% *vs* 8,2%), insonnia (10,9% *vs* 4,8%) e irritabilità (10,9% *vs* 8,2%). Le scale di valutazione psichiatrica non hanno evidenziato nessuna differenza tra il gruppo di pazienti trattati con vareniclina e il gruppo di pazienti trattati con placebo e nessun peggioramento globale della depressione durante lo studio in nessuno dei due gruppi di pazienti.

#### *Studio su pazienti con schizofrenia stabile o disturbo schizoaffettivo*

La sicurezza e la tollerabilità di vareniclina sono state valutate in uno studio in doppio cieco condotto su 128 fumatori con schizofrenia stabile o disturbo schizoaffettivo, in trattamento con antipsicotici, randomizzati in rapporto di 2:1 al trattamento con vareniclina (1 mg due volte al giorno) o con placebo per 12 settimane, con 12 settimane di follow-up senza farmaco.

Nei pazienti che assumevano vareniclina gli eventi avversi più comuni sono stati nausea (23,8% *vs* 14,0% con placebo), mal di testa (10,7% *vs* 18,6% con placebo) e vomito (10,7% *vs* 9,3% con placebo). Tra gli eventi avversi neuropsichiatrici segnalati, l'insonnia è stato l'unico evento segnalato in entrambi i gruppi di trattamento in un numero di pazienti  $\geq 5\%$ , ad un tasso più elevato nel gruppo con vareniclina rispetto al placebo (9,5% *vs* 4,7%).

In generale, in entrambi i gruppi di trattamento non si è verificato un peggioramento della schizofrenia, misurato in base alle scale psichiatriche, e non si sono manifestati cambiamenti generali dei segni extrapiramidali.

Nel gruppo con vareniclina rispetto al placebo una percentuale maggiore di pazienti ha riportato ideazione o comportamento suicidari prima dell'arruolamento (anamnesi remota) e dopo la conclusione del periodo di trattamento attivo (nei giorni dal 33 all'85 dopo l'ultima dose di trattamento). Durante il periodo di trattamento attivo, l'incidenza di eventi correlati al suicidio è stata simile tra i pazienti trattati con vareniclina e quelli trattati con placebo (11 *vs* 9,3% rispettivamente). La percentuale di pazienti con eventi correlati al suicidio nella fase di trattamento attivo rispetto alla fase successiva al trattamento è rimasta invariata nel gruppo con vareniclina; nel gruppo con placebo questa percentuale è risultata inferiore nella fase successiva al trattamento. Anche se non ci sono stati

dei suicidi portati a termine, si è verificato un tentativo di suicidio in un paziente in trattamento con vareniclina la cui anamnesi remota includeva svariati tentativi analoghi. I dati limitati disponibili a seguito di questo singolo studio sulla cessazione dell'abitudine al fumo non consentono di trarre conclusioni definitive sulla sicurezza nei pazienti con schizofrenia o disturbo schizoaffettivo.

*Sicurezza neuropsichiatrica Studio sulla sicurezza neuropsichiatrica in soggetti con e senza una storia di disturbo psichiatrico*

Vareniclina è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con farmaco attivo e con placebo in soggetti con una storia di disturbo psichiatrico (coorte psichiatrica, N=4074) e senza anamnesi psichiatrica (coorte non psichiatrica, N=3984). I soggetti, di età compresa tra 18 e 75 anni, che fumavano almeno 10 sigarette al giorno, sono stati randomizzati con un rapporto 1:1:1:1 per ricevere vareniclina 1 mg 2 volte al giorno, bupropione SR 150 mg 2 volte al giorno, terapia sostitutiva a base di nicotina (NRT, *Nicotine Replacement Therapy*) in cerotto 21 mg/die con riduzione graduale della dose o placebo per un periodo di trattamento di 12 settimane; successivamente, sono stati seguiti per altre 12 settimane dopo il trattamento.

L'endpoint primario di sicurezza era un composito dei seguenti eventi avversi neuropsichiatrici (NPS): eventi severi di ansia, depressione, sentirsi strano, o ostilità e/o eventi avversi moderati o severi di agitazione, aggressività, deliri, allucinazioni, ideazione omicida, mania, panico, paranoia, psicosi, ideazione suicidaria, comportamento suicidario o suicidio portato a termine.

La tabella seguente mostra le percentuali dell'endpoint primario composito degli eventi avversi NPS per gruppo di trattamento e le differenze nel rischio (DR) (95% IC) rispetto al placebo nella **coorte non psichiatrica**.

La tabella mostra, inoltre, l'endpoint composito degli eventi avversi (EA) NPS di intensità severa:

	<b>Coorte non psichiatrica N=3984</b>			
	<b>Vareniclina</b>	<b>Bupropione</b>	<b>NRT</b>	<b>Placebo</b>
<b>Numero di pazienti trattati</b>	990	989	1006	999
<b>Endpoint primario composito degli EA NPS, n (%)</b>	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
<b>DR (95% IC) vs placebo</b>	-1,28 (-2,40 - 0,15)	-0,08 (-1,37 1,21)	-0,21 (-1,54 1,12)	
<b>Endpoint composito degli EA NPS di intensità severa, n (%)</b>	1 (0,1)	4 (0,4)	3 (0,3)	5 (0,5)

EA, evento avverso; NRT = terapia sostitutiva a base di nicotina in cerotto

Le percentuali di eventi nell'endpoint composito erano basse in tutti i gruppi di trattamento ed erano simili o inferiori per ognuno dei trattamenti attivi rispetto al placebo. L'uso di vareniclina, bupropione e NRT nella coorte non psichiatrica non era associato ad un incremento significativo del rischio di eventi avversi NPS dell'endpoint primario composito rispetto a placebo (gli IC al 95% erano inferiori a zero o comprendevano lo zero).

La percentuale di soggetti con ideazione e/o comportamento suicidario in base alla Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) era simile tra il gruppo vareniclina e il gruppo placebo durante il trattamento e il follow-up senza trattamento, come mostrato nella tabella seguente:

	<b>Coorte non psichiatrica</b> <b>N=3984</b>			
	<b>Vareniclina</b> <b>N=990</b> <b>n (%)</b>	<b>Bupropione</b> <b>N=989</b> <b>n (%)</b>	<b>NRT</b> <b>N=1006</b> <b>n (%)</b>	<b>Placebo</b> <b>N=999</b> <b>n (%)</b>
<b>Durante il trattamento</b>				
Numero valutato	988	983	996	995
Comportamento e/o ideazione suicidaria	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Comportamento suicidario	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Ideazione suicidaria	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
<b>Durante il follow-up</b>				
Numero valutato	807	816	800	805
Comportamento e/o ideazione suicidaria	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Comportamento suicidario	0	1 (0,1)	0	0
Ideazione suicidaria	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

NRT = terapia sostitutiva a base di nicotina in cerotto

Si è verificato un caso di suicidio portato a termine durante il trattamento in un soggetto del gruppo placebo nella coorte non psichiatrica.

La tabella seguente mostra le percentuali dell'endpoint primario composito degli eventi avversi NPS per gruppo di trattamento e le DR (95% IC) rispetto al placebo nella **coorte psichiatrica**. Sono anche indicate le singole componenti dell'endpoint.

La tabella mostra, inoltre, l'endpoint composito degli EA NPS di intensità severa:

	<b>Coorte psichiatrica</b> <b>N=4074</b>			
	<b>Vareniclina</b>	<b>Bupropione</b>	<b>NRT</b>	<b>Placebo</b>
<b>Numero di pazienti trattati</b>	1026	1017	1016	1015
<b>Endpoint primario composito degli EA NPS, n (%)</b>	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
<b>DR (95% IC) vs placebo</b>	1,59 (-0,42- 3,59)	1,78 (-0,24- 3,81)	0,37 (-1,53- 2,26)	
<b>Componenti dell'endpoint primario degli EA NPS, n (%):</b>				
Ansia <sup>a</sup>	5 (0,5)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Depressione <sup>a</sup>	6 (0,6)	4 (0,4)	7 (0,7)	6 (0,6)
Senso di stranezza <sup>a</sup>	0	1 (0,1)	0	0
Ostilità	0	0	0	0
Agitazione <sup>b</sup>	25 (2,4)	29 (2,9)	21 (2,1)	22 (2,2)

	<b>Coorte psichiatrica N=4074</b>			
	<b>Vareniclina</b>	<b>Bupropione</b>	<b>NRT</b>	<b>Placebo</b>
Aggressività <sup>b</sup>	14 (1,4)	9 (0,9)	7 (0,7)	8 (0,8)
Deliri <sup>b</sup>	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Allucinazioni <sup>b</sup>	5 (0,5)	4 (0,4)	2 (0,2)	2 (0,2)
Ideazione omicida <sup>b</sup>	0	0	0	0
Mania <sup>b</sup>	7 (0,7)	9 (0,9)	3 (0,3)	6 (0,6)
Panico <sup>b</sup>	7 (0,7)	16 (1,6)	13 (1,3)	7 (0,7)
Paranoia <sup>b</sup>	1 (0,1)	0	0	2 (0,2)
Psicosi <sup>b</sup>	4 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,3)	1 (0,1)
Comportamento suicidario <sup>b</sup>	1 (0,1)	1 (0,1)	0	1 (0,1)
Ideazione suicidaria <sup>b</sup>	5 (0,5)	2 (0,2)	3 (0,3)	2 (0,2)
Suicidio portato a termine <sup>b</sup>	0	0	0	0
<b>Endpoint composito degli EA NPS di intensità severa, n (%)</b>	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

EA, evento avverso; <sup>a</sup>Grado = EA di intensità severa; <sup>b</sup>Grado = EA di intensità moderata e severa; NRT = terapia sostitutiva a base di nicotina in cerotto

Un maggior numero di eventi è stato segnalato nei pazienti di ciascun gruppo di trattamento della coorte psichiatrica rispetto alla coorte non psichiatrica e l'incidenza di eventi nell'endpoint composito era più alta per ciascuno dei trattamenti attivi rispetto al placebo. Tuttavia, l'uso di vareniclina, bupropione e NRT nella coorte psichiatrica non era associato ad un incremento significativo del rischio di eventi avversi NPS dell'endpoint primario composito rispetto al placebo (gli IC al 95% includevano il valore zero).

Nella coorte psichiatrica, la percentuale di soggetti con ideazione e/o comportamento suicidario in base alla Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) era simile tra il gruppo vareniclina e il gruppo placebo durante il trattamento e il follow-up senza trattamento, come mostrato nella tabella seguente:

	<b>Coorte psichiatrica N=4074</b>			
	<b>Vareniclina N=1026 n (%)</b>	<b>Bupropione N=1017 n (%)</b>	<b>NRT N=1016 n (%)</b>	<b>Placebo N=1015 n (%)</b>
<b>Durante il trattamento</b>				
Numero valutato	1017	1012	1006	1006
Comportamento e/o ideazione suicidaria	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Comportamento suicidario	0	1 (0,1)	0	2 (0,2)
Ideazione suicidaria	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
<b>Durante il follow-up</b>				
Numero valutato	833	836	824	791
Comportamento e/o ideazione suicidaria	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)
Comportamento suicidario	1 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Ideazione suicidaria	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)

NRT = terapia sostitutiva a base di nicotina in cerotto

Non sono stati riferiti suicidi portati a termine nella coorte psichiatrica.

Gli eventi avversi più comunemente segnalati nei soggetti trattati con vareniclina in questo studio erano analoghi a quelli osservati negli studi pre-marketing.

In entrambe le coorti, il trattamento con vareniclina ha dimostrato superiorità statistica per l'astinenza confermata dal livello di CO dalla settimana 9 alla settimana 12 e dalla settimana 9 alla settimana 24 rispetto a bupropione, cerotto alla nicotina e placebo (vedere la tabella sottostante).

I risultati principali di efficacia sono riassunti nella tabella seguente:

	Coorte non psichiatrica	Coorte psichiatrica
<b>CA 9-12 n/N (%)</b>		
Vareniclina	382/1005 (38,0%)	301/1032 (29,2%)
Bupropione	261/1001 (26,1%)	199/1033 (19,3%)
NRT	267/1013 (26,4%)	209/1025 (20,4%)
Placebo	138/1009 (13,7%)	117/1026 (11,4%)
<b>Confronto tra i trattamenti: odds ratio (95% IC), valore p</b>		
Vareniclina vs placebo	4,00 (3,20- 5,00), P<0,0001	3,24 (2,56- 4,11) , P<0,0001
Bupropione vs placebo	2,26 (1,80- 2,85) , P<0,0001	1,87 (1,46- 2,39) , P<0,0001
NRT vs placebo	2,30 (1,83- 2,90) , P<0,0001	2,00 (1,56- 2,55) , P<0,0001
Vareniclina vs bupropione	1,77 (1,46- 2,14) , P<0,0001	1,74 (1,41- 2,14) , P<0,0001
Vareniclina 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>		
Vareniclina	256/1005 (25,5%)	189/1032 (18,3%)
Bupropione	188/1001 (18,8%)	142/1033 (13,7%)
NRT	187/1013 (18,5%)	133/1025 (13,0%)
Placebo	106/1009 (10,5%)	85/1026 (8,3%)
<b>Confronto tra i trattamenti: odds ratio (95% IC), valore p</b>		
Vareniclina vs placebo	2,99 (2,33- 3,83), P<0,0001	2,50 (1,90- 3,29) , P<0,0001
Bupropione vs placebo	2,00 (1,54- 2,59), P<0,0001	1,77 (1,33- 2,36) , P<0,0001
NRT vs Placebo	1,96 (1,51- 2,54), P<0,0001	1,65 (1,24- 2,20), P=0,0007
Vareniclina vs bupropione	1,49 (1,20- 1,85) P=0,0003	1,41 (1,11- 1,79), P=0,0047
Vareniclina vs NRT	1,52 (1,23- 1,89), P=0,0001	1,51 (1,19- 1,93), P=0,0008

CA = percentuale di astinenza continua; IC = intervallo di confidenza; NRT= terapia sostitutiva a base di nicotina in cerotto

#### *Sicurezza neuropsichiatrica Meta-analisi e studi osservazionali sulla sicurezza neuropsichiatrica*

Le analisi dei dati degli studi clinici non hanno evidenziato un aumento di rischio di eventi neuropsichiatrici gravi con vareniclina rispetto al placebo. Inoltre, studi osservazionali indipendenti non hanno supportato un aumento di rischio di eventi neuropsichiatrici gravi nei pazienti trattati con vareniclina rispetto ai pazienti ai quali era stata prescritta terapia sostitutiva a base di nicotina (NRT) o bupropione.

#### *Interruzione del trattamento*

La percentuale di interruzione del trattamento a causa di reazioni avverse è stata dell'11,4% per vareniclina rispetto al 9,7% per il placebo. In questo gruppo, le percentuali di interruzione a causa delle reazioni avverse più comuni nei pazienti in trattamento con vareniclina sono state le seguenti: nausea (2,7% versus 0,6% per il placebo), cefalea (0,6% versus 1,0% per il placebo), insonnia (1,3% versus 1,2% per il placebo) e sogni anormali (0,2% versus 0,2% per il placebo).

Analisi delle sperimentazioni cliniche:

Una metanalisi di 5 studi clinici randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo, che includeva 1907 pazienti (1130 vareniclina, 777 placebo), è stata condotta per valutare l'ideazione e il comportamento suicida in base alla Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS). Questa metanalisi includeva uno studio (N=127) di pazienti con storia di schizofrenia o disturbo schizoaffettivo e un'altra sperimentazione (N=525) in pazienti con storia di depressione. I risultati non hanno evidenziato un aumento dell'incidenza dell'ideazione e/o del comportamento suicida in pazienti trattati con vareniclina rispetto ai pazienti trattati con placebo, come mostrato nella tabella sottostante. Dei 55 pazienti che hanno riferito ideazione o comportamento suicida, 48 (24 vareniclina, 24 placebo) provenivano dai due studi che avevano arruolato pazienti con storia di schizofrenia/disturbo schizoaffettivo o depressione. Pochi pazienti hanno riferito questi eventi negli altre tre studi clinici (4 vareniclina, 3 placebo).

**Numero di pazienti e rischio relativo (RR) per l'ideazione e/o il comportamento suicida riferiti in base alla C-SSRS da una metanalisi di 5 sperimentazioni cliniche che confrontavano vareniclina verso placebo:**

	<b>Vareniclina</b> (N=1130)	<b>Placebo</b> (N=777)
Pazienti con ideazione e/o comportamento suicida* [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Anni-paziente di esposizione	325	217
Rischio Relativo <sup>#</sup> (RR; 95% IC)	0,79 (0,46- 1,36)	

\* Di questi, un paziente in ciascun braccio di trattamento ha riportato comportamento suicida

\*\* Pazienti con eventi fino a 30 giorni dopo il trattamento; % non ponderate per studio

# RR dei tassi di incidenza per 100 anni paziente

È stata condotta una metanalisi di 18 studi clinici in doppio cieco, randomizzati, controllati verso placebo per valutare la sicurezza neuropsichiatrica di vareniclina. Queste sperimentazioni includevano i 5 studi clinici sopra descritti che utilizzavano la C-SSRS e un totale di 8521 pazienti (5072 vareniclina, 3449 placebo), alcuni dei quali avevano patologie psichiatriche. I risultati hanno mostrato un'incidenza simile di eventi avversi neuropsichiatrici combinati, diverse dai disturbi del sonno, in pazienti trattati con vareniclina rispetto ai pazienti trattati con placebo, con un rischio relativo (RR) di 1,01 (95% IC: 0,89-1,15). I dati aggregati di questi 18 trial clinici hanno evidenziato un tasso di incidenza simile nelle singole categorie di eventi psichiatrici nei pazienti trattati con vareniclina rispetto ai pazienti trattati con placebo. La tabella seguente descrive le categorie di eventi avversi più frequentemente ( $\geq 1\%$ ) riportati in relazione alla sicurezza psichiatrica, esclusi disturbi e disordini del sonno.

**Eventi avversi psichiatrici che si verificano in  $\geq 1\%$  dei pazienti dai dati aggregati di 18 sperimentazioni cliniche:**

	<b>Vareniclina</b> (N=5072)	<b>Placebo</b> (N=3449)
Disturbi e sintomi ansiosi	253 (5,0)	206 (6,0)
Alterazioni e disturbi da depressione	179 (3,5)	108 (3,1)
Disordini e disturbi dell'umore NCA*	116 (2,3)	53 (1,5)

\* NCA = Non Classificati Altrove

I numeri in tabella, tra parentesi le percentuali, corrispondono al numero di pazienti che hanno riportato l'evento

**Studi osservazionali**

Quattro studi osservazionali, ciascuno comprendente da 10.000 a 30.000 utilizzatori di vareniclina nell'analisi aggiustata, hanno confrontato il rischio di eventi neuropsichiatrici gravi, comprese le ospedalizzazioni neuropsichiatriche e l'autolesionismo fatale e non fatale, in pazienti trattati con vareniclina rispetto ai pazienti ai quali era stata prescritta NRT o bupropione. Tutti gli studi erano studi di coorte retrospettivi e includevano pazienti con e senza anamnesi psichiatrica. Tutti gli studi hanno utilizzato metodi statistici per controllare i fattori di confondimento (bias), compresa la prescrizione

preferenziale di vareniclina ai pazienti più sani, nonostante ci sia la possibilità di fattori di confondimento residui.

Due degli studi non hanno trovato alcuna differenza nel rischio di ospedalizzazioni neuropsichiatriche tra gli utilizzatori di vareniclina e gli utilizzatori dei cerotti alla nicotina (Hazard Ratio [HR] 1,14; 95% Intervallo di confidenza [IC]: 0,56-2,34 nel primo studio e 0,76; 95% IC: 0,40-1,46 nel secondo studio). La potenza statistica per rilevare differenze in questi due studi era limitata. Il terzo studio non ha riportato alcuna differenza nel rischio di eventi avversi psichiatrici diagnosticati durante visita in pronto soccorso o ricovero ospedaliero tra gli utilizzatori di vareniclina e gli utilizzatori di bupropione (HR 0,85; 95% IC: 0,55-1,30). In base alle segnalazioni post-marketing, il bupropione potrebbe essere associato ad eventi avversi neuropsichiatrici.

Il quarto studio non ha evidenziato un rischio più elevato di autolesionismo fatale e non fatale (HR di 0,88; 95% IC: 0,52-1,49) in pazienti cui era stata prescritta vareniclina rispetto ai pazienti ai quali era stata prescritta NRT. L'occorrenza di suicidio accertato è stata rara durante i tre mesi seguenti l'inizio di qualsiasi trattamento farmacologico (due casi in 31.260 utilizzatori di vareniclina e sei casi in 81.545 utilizzatori di NRT).

#### Studio di coorte in gravidanza

Uno studio di coorte basato sulla popolazione ha messo a confronto neonati esposti a CHAMPIX *in utero* (N=335) con neonati nati da madri fumatrici durante la gravidanza (N=78.412) e neonati nati da madri non fumatrici (N=806.438). In questo studio i neonati esposti a CHAMPIX *in utero*, rispetto ai neonati nati da madri fumatrici durante la gravidanza, hanno mostrato percentuali inferiori di malformazioni congenite (3,6% vs. 4,3%), di mortalità fetale (0,3% vs. 0,5%), di nascita pretermine (7,5% vs. 7,9%), crescita non al passo con l'età gestazionale (12,5% vs. 17,1%) e rottura prematura della membrana (3,6% vs. 5,4%).

#### Popolazione pediatrica

L'efficacia e la sicurezza di vareniclina sono state valutate in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo su 312 pazienti di età compresa tra 12 e 19 anni, che avevano fumato in media almeno 5 sigarette al giorno durante i 30 giorni precedenti il reclutamento, e avevano un punteggio di almeno 4 nel test di Fagerström per la dipendenza da nicotina. I pazienti sono stati stratificati per età (12-16 anni e 17-19 anni) e per peso corporeo ( $\leq 55$  kg e  $> 55$  kg). Dopo due settimane di aumenti della dose, i pazienti randomizzati a ricevere vareniclina con un peso corporeo  $> 55$  kg hanno ricevuto 1 mg due volte al giorno (gruppo trattato con alte dosi) o 0,5 mg due volte al giorno (gruppo trattato con basse dosi), mentre i pazienti con peso corporeo  $\leq 55$  kg hanno ricevuto 0,5 mg due volte al giorno (gruppo trattato con alte dosi) o 0,5 mg una volta al giorno (gruppo trattato con basse dosi). I pazienti hanno ricevuto il trattamento per 12 settimane, seguito da un periodo di non trattamento della durata di 40 settimane, unitamente a counseling adeguato all'età per tutta la durata dello studio.

La seguente tabella dello studio pediatrico sopra riportato mostra un confronto tra le percentuali di astinenza continua (CA) relativa alle settimane 9-12, confermata dal test della cotinina urinaria, per l'intera popolazione dello studio (full analysis set, FAS) e per la popolazione di 12-17 anni.

CA 9-12 (%)	Complessiva n/N (%)	Da 12 a 17 anni n/N (%)
Vareniclina ad alto dosaggio	22/109 (20,2%)	15/80 (18,8%)
Vareniclina a basso dosaggio	28/103 (27,2%)	25/78 (32,1%)
Placebo	18/100 (18,0%)	13/76 (17,1%)
Confronti dei trattamenti	Odds ratio in CA 9-12 (IC 95%) [valore p]	
Vareniclina ad alto dosaggio vs placebo	1,18 (0,59- 2,37) [0,6337]	1,13 (0,50- 2,56) [0,7753]
Vareniclina a basso dosaggio vs placebo	1,73 (0,88- 3,39) [0,1114]	2,28 (1,06- 4,89) [0,0347]*

---

\* Questo valore p non è considerato statisticamente significativo. I test previsti dalle procedure statistiche sono stati interrotti dopo che il confronto tra il trattamento con vareniclina ad alto dosaggio e quello con placebo nello studio complessivo non ha raggiunto significatività statistica.

IC = intervallo di confidenza; N = numero di soggetti randomizzati; n = numero di soggetti che, ad ogni visita dalla settimana 9 alla settimana 12 (incluse), ha riferito di non aver fumato e di non aver utilizzato altri prodotti contenenti nicotina dall'ultima visita dello studio/dall'ultimo contatto (sul Nicotine Use Inventory) e le cui dichiarazioni sono state confermate in una qualsiasi di queste visite da un test della cotinina urinaria.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Le concentrazioni plasmatiche massime di vareniclina vengono raggiunte generalmente entro 3-4 ore dalla somministrazione orale. A seguito di somministrazione orale di dosi multiple in volontari sani, le condizioni steady-state si raggiungono entro 4 giorni. L'assorbimento dopo somministrazione orale è virtualmente completo e la disponibilità sistemica è elevata. La biodisponibilità orale di vareniclina non è modificata dal cibo o dal momento della somministrazione.

### Distribuzione

Vareniclina si distribuisce nei tessuti, incluso il cervello. Il volume apparente di distribuzione è stato in media di 415 litri (%CV=50) allo steady-state. Il legame di vareniclina con le proteine plasmatiche è basso ( $\leq 20\%$ ) ed è indipendente sia dall'età sia dalla funzionalità renale. Nei roditori, vareniclina viene trasferita attraverso la placenta e viene escreta nel latte materno.

### Biotrasformazione

Vareniclina viene sottoposta ad un metabolismo minimo con il 92% della dose escreta immodificata nelle urine e meno del 10% eliminato sotto forma di metaboliti. I metaboliti minori nelle urine includono vareniclina N-carbamoil-glucuronide e idrossi-vareniclina. Vareniclina in circolo rappresenta il 91% del materiale farmaco-correlato. I metaboliti minori in circolo includono vareniclina N-carbamoil-glucuronide e N-glucosilvareniclina.

Gli studi *in vitro* dimostrano che vareniclina non inibisce gli enzimi del citocromo P450 ( $IC_{50} > 6.400$  ng/ml). Gli enzimi P450 testati per l'inibizione sono: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4/5. Inoltre, negli epatociti umani *in vitro* è stato dimostrato che vareniclina non induce l'attività degli enzimi del citocromo P450 1A2 e 3A4. Pertanto, è improbabile che vareniclina alteri la farmacocinetica di composti che vengono principalmente metabolizzati dagli enzimi del citocromo P450.

### Eliminazione

L'emivita di eliminazione di vareniclina è di circa 24 ore. L'eliminazione renale di vareniclina avviene principalmente attraverso la filtrazione glomerulare insieme alla secrezione tubulare attiva mediante il trasportatore cationico organico OCT2 (vedere paragrafo 4.5).

### Linearità/non linearità

Vareniclina presenta una cinetica lineare quando somministrata in dose singola (da 0,1 a 3 mg) o in dosi ripetute (da 1 a 3 mg/die).

### Farmacocinetica in particolari popolazioni di pazienti

Non vi sono differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di vareniclina in relazione ad età, razza, sesso di appartenenza, abitudine al fumo o uso di medicinali concomitanti, come dimostrato dagli studi specifici di farmacocinetica e dalle analisi di farmacocinetica di popolazione.

### *Compromissione epatica*

A causa dell'assenza di un metabolismo epatico significativo, la farmacocinetica di vareniclina non deve essere modificata in pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 4.2).

### *Compromissione renale*

La farmacocinetica di vareniclina è risultata immodificata in soggetti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina > 50 ml/min e ≤ 80 ml/min). In pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina ≥ 30 ml/min e ≤ 50 ml/min), l'esposizione a vareniclina è aumentata di 1,5 volte rispetto ai soggetti con normale funzionalità renale (clearance della creatinina > 80 ml/min). In soggetti con severa compromissione renale (clearance della creatinina < 30 ml/min), l'esposizione a vareniclina è aumentata di 2,1 volte. In soggetti che si trovano nella fase terminale della malattia renale (ESRD), vareniclina è stata eliminata in modo efficace mediante emodialisi (vedere paragrafo 4.2).

### *Anziani*

La farmacocinetica di vareniclina in pazienti anziani con normale funzionalità renale (età 65-75 anni) è simile a quella dei soggetti adulti più giovani (vedere paragrafo 4.2). Per i pazienti anziani con funzionalità renale ridotta si rimanda al paragrafo 4.2.

### *Popolazione pediatrica*

La farmacocinetica di vareniclina in dose singola e in dosi multiple è stata studiata in pazienti pediatrici di età compresa tra 12 e 17 anni (inclusi) ed è risultata quasi proporzionale alla dose, per quanto riguarda l'intervallo di dose giornaliero studiato da 0,5 mg a 2 mg. L'esposizione sistemica allo *steady state* nei pazienti adolescenti di peso > 55 kg, valutata in base alla AUC (0-24), è risultata paragonabile a quella osservata alle stesse dosi nella popolazione adulta. Dopo somministrazione di 0,5 mg due volte al giorno, l'esposizione giornaliera allo *steady state* di vareniclina era, in media, più elevata (di circa il 40%) nei pazienti adolescenti con peso corporeo ≤ 55 kg rispetto a quella riscontrata nella popolazione adulta. Non è raccomandato l'uso di CHAMPIX nei pazienti pediatrici, poiché la sua efficacia in questa popolazione non è stata dimostrata (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, fertilità e sviluppo embrio-fetale. Nei ratti maschi trattati per 2 anni con vareniclina, è stato osservato un aumento dose-correlato nell'incidenza di ibernoma (tumore del grasso bruno). Nella prole di ratte gravide trattate con vareniclina sono state osservate riduzioni della fertilità ed incrementi nella risposta di soprassalto allo stimolo acustico (vedere paragrafo 4.6). Questi effetti sono stati osservati solo con esposizioni ritenute sufficientemente al di sopra della massima esposizione nell'uomo e ciò ne indica la scarsa rilevanza per l'uso clinico. I dati non-clinici indicano che vareniclina possiede proprietà di rinforzo nonostante abbia una potenza inferiore a quella della nicotina. Negli studi clinici condotti sull'uomo, vareniclina ha evidenziato un basso potenziale di abuso.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina  
Calcio idrogeno fosfato anidro  
Sodio croscarmellosso  
Silice colloidale anidra  
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

Ipromellosa  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol 400  
Triacetina

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

Flaconi: 2 anni.  
Blister: 3 anni.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Blister: Conservare a temperatura inferiore a 30° C.  
Flacone in HDPE: Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

### Confezioni di mantenimento

Blister PCTFE/PVC con lamina di rivestimento in alluminio contenente 28 compresse rivestite con film da 0,5 mg in confezionamento secondario di cartone termosaldato.

Blister PCTFE/PVC con lamina di rivestimento in alluminio contenente 56 compresse rivestite con film da 0,5 mg in confezionamento secondario di cartone termosaldato.

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) con chiusura in polipropilene a prova di bambino ed un sigillo ad induzione costituito da un foglio in alluminio/polietilene contenente 56 compresse rivestite con film da 0,5mg.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 26 settembre 2006

Data dell'ultimo rinnovo: 29 giugno 2016

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CHAMPIX 1 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 1 mg di vareniclina (come tartrato)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film di 5 mm x 10 mm..

Compresse di colore blu chiaro a forma di capsula, biconvesse e con la scritta "Pfizer" incisa su un lato e "CHX 1,0" sull'altro.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

CHAMPIX è indicato per la cessazione dell'abitudine al fumo negli adulti.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

La dose raccomandata di vareniclina è 1 mg due volte al giorno dopo una settimana di aumenti della dose effettuati secondo il seguente schema:

Giorni 1– 3:	0,5 mg una volta al giorno
Giorni 4 – 7:	0,5 mg due volte al giorno
Giorno 8 – fine del trattamento:	1 mg due volte al giorno

Il paziente deve stabilire una data per smettere di fumare. Il trattamento con CHAMPIX deve iniziare generalmente 1-2 settimane prima di questa data (vedere paragrafo 5.1). I pazienti devono essere trattati con CHAMPIX per 12 settimane.

Per i pazienti che hanno smesso di fumare con successo alla fine della 12<sup>a</sup> settimana, si può prendere in considerazione un ulteriore ciclo di trattamento di 12 settimane con CHAMPIX alla dose di 1 mg due volte al giorno per il mantenimento dell'astinenza (vedere paragrafo 5.1).

Per i pazienti che non sono in grado o non sono disposti a smettere di fumare repentinamente, si deve prendere in considerazione un approccio graduale alla cessazione dell'abitudine al fumo. I pazienti devono ridurre l'abitudine al fumo durante le prime 12 settimane di trattamento e smettere entro la fine di questo periodo. I pazienti devono continuare ad assumere CHAMPIX per ulteriori 12 settimane per un totale di 24 settimane di trattamento (vedere paragrafo 5.1).

I pazienti che sono motivati, ma che non sono riusciti a smettere di fumare durante la precedente terapia con CHAMPIX, o che hanno ripreso a fumare dopo il trattamento, possono trarre beneficio da un altro tentativo di cessazione con CHAMPIX (vedere paragrafo 5.1).

Nei pazienti che non tollerano le reazioni avverse di CHAMPIX la dose può essere ridotta temporaneamente o in modo permanente a 0,5 mg due volte al giorno.

Nel corso della terapia per la cessazione dell'abitudine al fumo, il rischio di ricaduta è alto nel periodo immediatamente successivo alla fine del trattamento. Nei pazienti ad alto rischio di ricaduta, si può prendere in considerazione una riduzione graduale della dose (vedere paragrafo 4.4).

#### *Anziani*

Non è necessario un aggiustamento del dosaggio nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2). Poiché una riduzione della funzionalità renale è più probabile nei pazienti anziani, il medico prescrittore deve prendere in considerazione le condizioni renali dei pazienti anziani.

#### *Compromissione renale*

Non è necessario un aggiustamento del dosaggio nei pazienti con compromissione renale da lieve (clearance della creatinina > 50 ml/min e ≤ 80 ml/min) a moderata (clearance della creatinina ≥ 30 ml/min e ≤ 50 ml/min).

Nei pazienti con compromissione renale moderata che presentano reazioni avverse non tollerate la dose può essere ridotta a 1 mg una volta al giorno.

Nei pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina < 30 ml/min) la dose raccomandata di CHAMPIX è di 1 mg una volta al giorno. La somministrazione deve iniziare alla dose di 0,5 mg una volta al giorno per i primi 3 giorni, per poi essere aumentata ad 1 mg una volta al giorno. A causa dell'esperienza clinica insufficiente con CHAMPIX in pazienti che si trovano nella fase terminale della malattia renale, il trattamento non è raccomandato in questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 5.2).

#### *Compromissione epatica*

Non è necessario un aggiustamento del dosaggio nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

#### *Popolazione pediatrica*

Non è raccomandato l'uso di CHAMPIX nei pazienti pediatrici, poiché la sua efficacia in questa popolazione non è stata dimostrata (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

#### Modo di somministrazione

CHAMPIX è per uso orale e le compresse devono essere deglutite intere con acqua. CHAMPIX può essere assunto a stomaco pieno o vuoto.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### Effetto della cessazione dell'abitudine al fumo

Le modificazioni fisiologiche che derivano dalla cessazione dell'abitudine al fumo, con o senza trattamento con CHAMPIX, possono alterare la farmacocinetica o la farmacodinamica di alcuni medicinali per i quali può essere necessario un aggiustamento del dosaggio (ad esempio teofillina, warfarin e insulina). Poiché il fumo induce il citocromo CYP1A2, la cessazione dell'abitudine al fumo può determinare un incremento dei livelli plasmatici dei substrati del CYP1A2.

#### Sintomi neuropsichiatrici

Alterazioni del comportamento o del pensiero, ansia, psicosi, oscillazioni dell'umore, comportamento aggressivo, depressione, idee suicide e comportamento suicidario e tentativi di suicidio sono stati segnalati in pazienti che hanno cercato di smettere di fumare con CHAMPIX nella fase successiva alla commercializzazione del prodotto.

È stato condotto un ampio studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con farmaco attivo e con placebo per mettere a confronto il rischio di eventi neuropsichiatrici gravi in pazienti con e senza anamnesi psichiatrica trattati per la cessazione dell'abitudine al fumo con vareniclina, bupropione, terapia sostitutiva a base di nicotina (*NRT, Nicotine Replacement Therapy*) in cerotto o placebo. L'endpoint primario di sicurezza era un composito degli eventi avversi neuropsichiatrici che sono stati segnalati durante l'esperienza post-marketing.

L'uso di vareniclina in pazienti con o senza storia di malattia psichiatrica non era associato a un rischio aumentato degli eventi avversi neuropsichiatrici gravi dell'endpoint primario composito rispetto al placebo (vedere paragrafo 5.1 **Proprietà farmacodinamiche** – *Studio in soggetti con e senza storia di malattia psichiatrica*).

L'umore depresso, raramente associato a ideazione suicidaria e tentativi di suicidio, può essere un sintomo della sospensione di nicotina.

I medici devono essere consapevoli della possibile insorgenza di sintomi neuropsichiatrici gravi in pazienti che cercano di smettere di fumare con o senza trattamento. Nel caso in cui si verificano gravi sintomi neuropsichiatrici durante il trattamento con vareniclina, i pazienti devono interrompere la vareniclina immediatamente e contattare un medico per la ri-valutazione del trattamento.

#### Storia di malattie psichiatriche

La cessazione dell'abitudine al fumo, con o senza farmacoterapia, è stata associata ad un'esacerbazione di patologie psichiatriche preesistenti (ad esempio depressione).

Gli studi su CHAMPIX sulla cessazione dell'abitudine al fumo hanno fornito dati in pazienti con una storia di malattie psichiatriche (vedere paragrafo 5.1).

In una sperimentazione clinica sulla cessazione dell'abitudine al fumo, eventi avversi neuropsichiatrici sono stati riferiti più frequentemente in pazienti con una storia di disturbi psichiatrici rispetto a quelli senza anamnesi psichiatrica, indipendentemente dal trattamento (vedere paragrafo 5.1).

È necessario fare attenzione nei pazienti con una storia di malattia psichiatrica e i pazienti devono essere consigliati di conseguenza.

#### Crisi convulsive

Nel corso di sperimentazioni cliniche e nella fase post-marketing sono stati riportati casi di crisi convulsive in pazienti trattati con CHAMPIX, con o senza storia di crisi convulsive. CHAMPIX deve essere usato con cautela nei pazienti con storia di crisi convulsive o in altre condizioni che potrebbero abbassare la soglia epilettica.

#### Interruzione del trattamento

Alla fine del trattamento, l'interruzione di CHAMPIX è stata associata ad un aumento di irritabilità, desiderio compulsivo di fumare, depressione e/o insonnia in fino al 3% dei pazienti. Di conseguenza il medico prescrittore deve informare il paziente e discutere o considerare la necessità di una riduzione graduale della dose.

#### Eventi cardiovascolari

I pazienti che assumono CHAMPIX devono sapere che devono informare il medico di nuovi sintomi cardiovascolari o di un loro peggioramento e che, nel caso manifestino segni e sintomi di infarto del miocardio o di ictus, devono consultare immediatamente un medico. (vedere paragrafo 5.1).

#### Reazioni di ipersensibilità

Nella fase post-marketing, in pazienti trattati con vareniclina, sono stati riportati casi di reazioni di ipersensibilità incluso angioedema. I segni clinici hanno incluso gonfiore di viso, bocca (lingua, labbra e gengive), collo (gola e laringe) ed estremità. Sono stati riportati casi di angioedema con pericolo di

vita per il paziente e che hanno richiesto un urgente intervento medico a causa di una compromissione respiratoria. I pazienti nei quali si presentano questi sintomi devono interrompere il trattamento con vareniclina e contattare immediatamente un operatore sanitario.

#### Reazioni cutanee

Nella fase post-marketing, in pazienti in trattamento con vareniclina ci sono state anche segnalazioni di reazioni cutanee rare ma severe, incluse la Sindrome di Stevens-Johnson e l'eritema multiforme. Poiché queste reazioni cutanee possono costituire un pericolo di vita per il paziente, i pazienti devono interrompere il trattamento alla prima comparsa dei sintomi di rash cutaneo o di reazioni cutanee e contattare immediatamente un operatore sanitario.

Informazioni sugli eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per ciascuna compressa, cioè essenzialmente “senza sodio”.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Sulla base delle caratteristiche di vareniclina e dell'esperienza clinica ad oggi disponibile, CHAMPIX non presenta interazioni clinicamente significative con altri medicinali. Non è raccomandato un aggiustamento del dosaggio di CHAMPIX o dei medicinali co-somministrati di seguito elencati.

Gli studi *in vitro* indicano che è improbabile che vareniclina alteri la farmacocinetica dei composti che vengono principalmente metabolizzati dagli enzimi del citocromo P450.

Inoltre, poiché il metabolismo di vareniclina rappresenta meno del 10% della sua clearance, è improbabile che i farmaci che notoriamente agiscono sul sistema del citocromo P450 alterino la farmacocinetica di vareniclina (vedere paragrafo 5.2) e pertanto in questi casi non è necessario un aggiustamento del dosaggio di CHAMPIX.

Gli studi *in vitro* dimostrano che vareniclina alle concentrazioni terapeutiche non inibisce nell'uomo le proteine renali di trasporto. Pertanto, è improbabile che la vareniclina alteri l'effetto dei farmaci eliminati attraverso la secrezione renale (ad esempio metformina – vedere di seguito).

#### Metformina

Vareniclina non ha alterato la farmacocinetica di metformina. Metformina non ha avuto effetti sulla farmacocinetica di vareniclina.

#### Cimetidina

La co-somministrazione di cimetidina e vareniclina ha aumentato l'esposizione sistemica di vareniclina del 29% a causa di una riduzione della clearance renale di vareniclina. Non si raccomanda un aggiustamento di dosaggio in caso di co-somministrazione di cimetidina in soggetti con funzionalità renale normale o in pazienti con compromissione renale da lieve a moderata. In pazienti con compromissione renale severa, l'uso concomitante di cimetidina e vareniclina deve essere evitato.

#### Digossina

Vareniclina non ha alterato la farmacocinetica di digossina allo *steady-state*.

#### Warfarin

Vareniclina non ha alterato la farmacocinetica di warfarin. Il tempo di protrombina (INR) non è stato alterato dalla vareniclina. La stessa cessazione dell'abitudine al fumo può determinare alterazioni della farmacocinetica di warfarin (vedere paragrafo 4.4.).

### Alcolici

I dati clinici su una potenziale interazione tra alcool e vareniclina sono limitati. Ci sono state segnalazioni post-marketing di aumento degli effetti tossici dell'alcool in pazienti trattati con vareniclina. Una relazione causale tra questi eventi e vareniclina non è stata stabilita.

### Uso con altre terapie per la cessazione dell'abitudine al fumo

#### *Bupropione*

Vareniclina non ha alterato la farmacocinetica di bupropione allo steady-state.

#### *Terapia sostitutiva a base di nicotina (NRT)*

Quando vareniclina e la NRT per via transdermica sono state somministrate insieme a soggetti fumatori per 12 giorni, è stata osservata una riduzione statisticamente significativa della pressione media sistolica (media 2,6 mmHg) misurata l'ultimo giorno dello studio. In questo studio, l'incidenza di nausea, cefalea, vomito, capogiro, dispepsia e stanchezza è stata superiore per la combinazione vareniclina ed NRT rispetto alla sola NRT.

La sicurezza e l'efficacia di CHAMPIX in combinazione con altre terapie per la cessazione dell'abitudine al fumo non è stata studiata.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Un moderato numero di dati sulle donne in gravidanza ha dimostrato che vareniclina non causa malformazioni o tossicità fetale/neonatale (vedere paragrafo 5.1).

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di vareniclina durante la gravidanza (vedere paragrafo 5.1).

### Allattamento

Non è noto se vareniclina viene escreta nel latte materno. Gli studi condotti su animali suggeriscono che vareniclina viene escreta nel latte materno. La decisione se continuare/interrompere l'allattamento con latte materno o continuare/interrompere la terapia con CHAMPIX deve essere presa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino ed il beneficio della terapia con CHAMPIX per la donna.

### Fertilità

Non ci sono dati clinici sugli effetti della vareniclina sulla fertilità.

I dati non clinici non mostrano rischi per l'uomo, sulla base degli studi di fertilità standard su maschi e femmine effettuati nei topi (vedere paragrafo 5.3).

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

CHAMPIX può alterare in modo trascurabile o lieve la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. CHAMPIX può causare capogiri, sonnolenza e perdita di coscienza transitoria, e pertanto può alterare la capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari. Si consiglia ai pazienti di non guidare, utilizzare macchinari complessi o intraprendere attività potenzialmente pericolose fino a quando non sia noto se questo medicinale altera la capacità di svolgere queste attività.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riassunto del profilo di sicurezza

La cessazione dell'abitudine al fumo con o senza trattamento è associata a diversi sintomi. Ad esempio, in pazienti che cercano di smettere di fumare sono stati riportati stati d'animo disforico o

umore depresso; insonnia, irritabilità, frustrazione o rabbia; ansia, difficoltà di concentrazione; irrequietezza; riduzione della frequenza cardiaca; aumento dell'appetito o aumento di peso. Non è stato fatto un tentativo né relativamente al disegno degli studi né per quanto concerne l'analisi degli studi con CHAMPIX per distinguere le reazioni avverse associate al trattamento con il farmaco in studio da quelli possibilmente associati alla sospensione di nicotina. Le reazioni avverse si basano sulla valutazione dei dati di studi pre-marketing di fase 2 e 3 e sono aggiornate in base ai dati combinati di 18 studi controllati con placebo pre- e post-marketing, comprendenti circa 5.000 pazienti trattati con vareniclina.

In pazienti trattati con la dose raccomandata di 1 mg due volte al giorno, dopo un periodo iniziale di aumento graduale della dose l'evento avverso più comunemente segnalato è stato la nausea (28,6%). Nella maggior parte dei casi la nausea si è verificata nella fase iniziale del periodo di trattamento, è stata di severità da lieve a moderata ed ha raramente comportato l'interruzione del trattamento.

#### Tabella delle reazioni avverse

Nella tabella sottostante tutte le reazioni avverse che si sono verificate con un'incidenza superiore al placebo sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e frequenza (molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$  a  $\leq 1/100$ ) e raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )). All'interno di ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine di gravità decrescente.

<b>Classificazione per sistemi e Organi</b>	<b>Reazioni avverse da farmaco</b>
<b>Infezioni e infestazioni</b>	
Molto comune	Nasofaringite
Comune	Bronchite, sinusite
Non comune	Infezioni micotiche, infezioni virali
<b>Disturbi del sistema emolinfopoietico</b>	
Raro	Diminuzione della conta piastrinica
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
Comune	Aumento ponderale, riduzione dell'appetito, aumento dell'appetito
Non comune	Iperglicemia
Raro	Diabete mellito, polidipsia
<b>Disturbi psichiatrici</b>	
Molto comune	Alterazione dell'attività onirica, insonnia
Non comune	Ideazione suicidaria, aggressività, reazioni di panico, alterazioni del pensiero, irrequietezza, alterazioni degli stati d'animo, depressione*, ansia*, allucinazioni*, aumento della libido, calo della libido
Raro	Psicosi, sonnambulismo, comportamento suicidario, disforia, bradifrenia
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Molto comune	Cefalea
Comune	Sonnolenza, capogiro, disgeusia
Non comune	Crisi convulsive, tremori, letargia, ipoestesia
Raro	Accidenti cerebrovascolari, ipertonia, disartria, alterazione della coordinazione, ipoguesia, alterazione del ritmo circadiano del sonno
Non nota	Perdita di coscienza transitoria
<b>Patologie dell'occhio</b>	
Non comune	Congiuntivite, dolore oculare
Raro	Scotoma, alterazione del colore della sclera, midriasi, fotofobia, miopia, aumento della lacrimazione
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	
Non comune	Tinnito
<b>Patologie cardiache</b>	
Non comune	Infarto del miocardio, angina pectoris, tachicardia, palpitazioni, aumento della frequenza cardiaca

<b>Classificazione per sistemi e Organi</b>	<b>Reazioni avverse da farmaco</b>
Raro	Fibrillazione atriale, depressione del segmento ST all'elettrocardiogramma, riduzione dell'ampiezza dell'onda T all'elettrocardiogramma
<b>Patologie Vascolari</b>	
Non comune	Aumento della pressione arteriosa, vampate di calore
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Comune	Dispnea, tosse
Non comune	Infiammazione delle vie respiratorie superiori, congestione delle vie aeree, disfonia, rinite allergica, irritazione alla gola, congestione sinusale, sindrome della tosse delle vie aeree superiori, rinorrea
Raro	Dolore laringeo, russare
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Molto comune	Nausea
Comune	Reflusso gastroesofageo, vomito, stipsi, diarrea, distensione addominale, dolore addominale, mal di denti, dispepsia, flatulenza, bocca secca
Non comune	Ematochezia, gastrite, alterazione delle abitudini intestinali, eruttazione, stomatite aftosa, dolore gengivale
Raro	Ematemesi, feci alterate, lingua patinata
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Comune	Rash, prurito
Non comune	Eritema, acne, iperidrosi, sudorazioni notturne
Raro	Reazioni cutanee severe, incluse Sindrome di Stevens-Johnson ed Eritema Multiforme, angioedema
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	
Comune	Artralgia, mialgia, mal di schiena
Non comune	Spasmi muscolari, dolore toracico muscoloscheletrico
Raro	Rigidità articolare, costocondrite
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
Non comune	Pollachiuria, nicturia
Raro	Glicosuria, poliuria
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	
Non comune	Menorragia
Raro	Secrezione vaginale, disfunzioni sessuali
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative al sito di somministrazione</b>	
Comune	Dolore toracico, affaticamento
Non comune	Disturbi al torace, sindrome simil-influenzale, piressia, astenia, malessere
Raro	Sensazione di freddo, cisti
<b>Esami diagnostici</b>	
Comune	Alterazione dei test di funzionalità epatica
Raro	Alterazione dei test sul liquido seminale, aumento della proteina C-reattiva, riduzione della calcemia
*Le frequenze sono stimate da uno studio di coorte osservazionale post-marketing	

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.**

## 4.9 Sovradosaggio

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio negli studi clinici condotti nella fase che ha preceduto la commercializzazione.

In caso di sovradosaggio, si devono avviare le necessarie misure standard di supporto.

E' stato dimostrato che la vareniclina è dializzabile in pazienti che si trovano nella fase terminale della malattia renale (vedere paragrafo 5.2); tuttavia, non vi è esperienza con la dialisi a seguito di sovradosaggio.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri farmaci del sistema nervoso; farmaci usati nei disturbi da dipendenza; farmaci usati nella dipendenza da nicotina, codice ATC: NO7BA03

#### Meccanismo d'azione

Vareniclina si lega con elevata affinità e selettività ai recettori nicotinici neuronali dell'acetilcolina  $\alpha 4\beta 2$ , dove agisce come un agonista parziale, composto che possiede sia attività agonista, con un'efficacia intrinseca inferiore a quella della nicotina, che attività antagonista in presenza di nicotina.

Gli studi di elettrofisiologia *in vitro* e gli studi neurochimici *in vivo* hanno dimostrato che vareniclina si lega ai recettori nicotinici neuronali dell'acetilcolina  $\alpha 4\beta 2$  e stimola l'attività mediata dai recettori, ma in misura significativamente inferiore rispetto alla nicotina. La nicotina compete per lo stesso sito di legame  $\alpha 4\beta 2$  nAChR per il quale vareniclina possiede una maggiore affinità. Pertanto, vareniclina può bloccare in modo efficace la capacità della nicotina di attivare appieno i recettori  $\alpha 4\beta 2$  ed il sistema dopaminergico mesolimbico, il meccanismo neuronale alla base del rinforzo e della gratificazione sperimentati con l'abitudine al fumo. La vareniclina è altamente selettiva e si lega al sottotipo del recettore  $\alpha 4\beta 2$  ( $K_i=0,15$  nM) in misura più potente rispetto agli altri recettori nicotinici comuni ( $\alpha 3\beta 4$   $K_i=84$  nM,  $\alpha 7$   $K_i= 620$  nM,  $\alpha 1\beta\gamma\delta$   $K_i= 3.400$  nM), o ai recettori e trasportatori non nicotinici ( $K_i > 1\mu M$ , ad eccezione dei recettori 5-HT<sub>3</sub>:  $K_i=350$  nM).

#### Effetti farmacodinamici

L'efficacia di CHAMPIX nella cessazione dell'abitudine al fumo è il risultato dell'attività agonista parziale della vareniclina a livello del recettore nicotino  $\alpha 4\beta 2$  dove il suo legame produce un effetto sufficiente ad alleviare i sintomi del desiderio compulsivo e dell'astinenza (attività agonista), determinando contemporaneamente una riduzione degli effetti della gratificazione e del rinforzo dell'abitudine al fumo, impedendo il legame nicotino ai recettori  $\alpha 4\beta 2$  (attività antagonista).

#### Efficacia e sicurezza clinica

Le terapie per la cessazione dell'abitudine al fumo hanno maggiore probabilità di successo in pazienti motivati a smettere di fumare e che ricevono consigli e supporto aggiuntivi.

L'efficacia di CHAMPIX nella cessazione dell'abitudine al fumo è stata dimostrata in 3 studi clinici che hanno coinvolto fumatori cronici ( $\geq 10$  sigarette al giorno). Duemilaseicentodiciannove (2.619) pazienti sono stati trattati con CHAMPIX 1 mg BID (aumento graduale della dose durante la prima settimana), 669 pazienti hanno ricevuto bupropione 150mg BID (anch'esso aumentato gradualmente) e 684 pazienti hanno ricevuto placebo.

#### *Studi clinici di confronto*

Due identici studi clinici prospettici in doppio cieco hanno confrontato l'efficacia di CHAMPIX (1 mg due volte al giorno), bupropione a rilascio prolungato (150 mg due volte al giorno) e placebo nella

cessazione dell'abitudine al fumo. In questi studi della durata di 52 settimane, i pazienti hanno ricevuto il trattamento per 12 settimane, seguite da una fase di 40 settimane senza trattamento.

L'endpoint primario dei due studi era costituito dalla Percentuale di Cessazione Continua di 4 settimane (*4 week Continuous Quit Rate - 4W-CQR*) dalla 9<sup>a</sup> alla 12<sup>a</sup> settimana, confermata dal livello di monossido di carbonio (CO). L'endpoint primario per CHAMPIX ha dimostrato una superiorità statistica rispetto a bupropione e placebo.

Dopo la fase di 40 settimane senza trattamento, un endpoint secondario chiave per entrambi gli studi è stato la Percentuale di Astinenza Continua (*Continuous Abstinence Rate - CA*) alla 52<sup>a</sup> settimana. La CA è stata definita come la proporzione di tutti i soggetti trattati che non hanno fumato (neanche una tirata di sigaretta) dalla 9<sup>a</sup> alla 52<sup>a</sup> settimana e che non hanno presentato una misurazione di CO espirato > 10 ppm. La 4W-CQR (dalla 9<sup>a</sup> alla 12<sup>a</sup> settimana) e la percentuale di CA (dalla 9<sup>a</sup> alla 52<sup>a</sup> settimana) relative agli studi 1 e 2 sono incluse nella seguente tabella:

	Studio 1 (n=1.022)		Studio 2 (n=1.023)	
	4W CQR	CA sett. 9-52	4W CQR	CA sett. 9-52
CHAMPIX	44,4%	22,1%	44,0%	23,0%
Bupropione	29,5%	16,4%	30,0%	15,0%
Placebo	17,7%	8,4%	17,7%	10,3%
Odds ratio CHAMPIX <i>versus</i> placebo	3,91 p < 0,0001	3,13 p < 0,0001	3,85 p < 0,0001	2,66 p < 0,0001
Odds ratio CHAMPIX <i>versus</i> bupropione	1,96 p < 0,0001	1,45 p = 0,0640	1,89 p < 0,0001	1,72 p = 0,0062

*Pazienti che hanno riportato effetti su desiderio compulsivo, astinenza e rinforzo dell'abitudine al fumo*

Attraverso gli Studi 1 e 2 durante il trattamento attivo, il desiderio compulsivo e l'astinenza dall'abitudine al fumo si sono ridotti significativamente nei pazienti randomizzati al trattamento con CHAMPIX rispetto al placebo. CHAMPIX ha inoltre ridotto significativamente rispetto al placebo gli effetti di rinforzo dell'abitudine al fumo che possono perpetuare il comportamento di abitudine al fumo in pazienti che fumano durante il trattamento. L'effetto di vareniclina su desiderio compulsivo, astinenza e rinforzo dell'abitudine al fumo non sono stati misurati durante la fase di follow-up a lungo termine senza trattamento.

*Studio sul mantenimento dell'astinenza*

Il terzo studio ha valutato il beneficio di un ulteriore periodo di trattamento di 12 settimane con CHAMPIX sul mantenimento dell'astinenza. I pazienti in questo studio (n=1.927) hanno ricevuto CHAMPIX in aperto alla dose di 1 mg due volte al giorno per 12 settimane. I pazienti che hanno smesso di fumare entro la 12<sup>a</sup> settimana sono stati poi randomizzati al trattamento con CHAMPIX (1 mg due volte al giorno) o con placebo per ulteriori 12 settimane per una durata totale dello studio di 52 settimane.

L'endpoint principale dello studio era la percentuale di astinenza continua confermata dal livello di CO dalla 13<sup>a</sup> alla 24<sup>a</sup> settimana nella fase di trattamento in doppio cieco. Un endpoint secondario chiave è stato la percentuale di astinenza continua (CA) dalla 13<sup>a</sup> alla 52<sup>a</sup> settimana.

Questo studio ha dimostrato il beneficio di un ulteriore periodo di trattamento di 12 settimane con CHAMPIX 1 mg due volte al giorno rispetto al placebo per il mantenimento della cessazione dell'abitudine al fumo; la superiorità rispetto al placebo per la CA si è mantenuta fino alla 52<sup>a</sup>. I risultati chiave sono riassunti nella seguente tabella:

**Percentuali di astinenza continua in soggetti trattati con Champix rispetto al placebo**

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

\*CA: percentuale di astinenza continua

L'esperienza con CHAMPIX nella popolazione di etnia afro-americana è attualmente limitata per poterne determinare l'efficacia clinica.

*Data di cessazione flessibile tra la 1<sup>a</sup> e la 5<sup>a</sup> settimana*

L'efficacia e la sicurezza di vareniclina sono state valutate nei fumatori ai quali era stata accordata la flessibilità di cessare il trattamento tra la 1<sup>a</sup> e la 5<sup>a</sup> settimana di trattamento. In questo studio di 24 settimane, c'è stato un periodo di trattamento sui pazienti di 12 settimane, seguito da una fase di follow-up di 12 settimane senza trattamento. La percentuale di cessazione continua di 4 settimane (4W-CQR) alla settimana 9-12 per vareniclina e placebo è stata rispettivamente del 53,9% e del 19,4% (differenza = 34,5%, IC a 95%: 27,0% - 42,0%) e la percentuale di astinenza continua (CA) alla settimana 9-24 è stata del 35,2% (vareniclina) vs. 12,7% (placebo) (differenza = 22,5%, IC a 95%: 15,8% - 29,1%). Ai pazienti che non vogliono o non riescono a fissare la data di cessazione entro le settimane 1-2, può essere proposto di iniziare il trattamento e quindi scegliere la propria data di cessazione individuale entro la 5<sup>a</sup> settimana.

*Studio in soggetti ri-trattati con CHAMPIX:*

CHAMPIX è stato valutato in uno studio controllato con placebo, in doppio cieco, su 494 pazienti che avevano precedentemente tentato di smettere di fumare con CHAMPIX, ma che non erano riusciti a smettere o hanno ripreso a fumare dopo il trattamento. Sono stati esclusi i soggetti che hanno presentato un evento avverso preoccupante durante il precedente trattamento. I soggetti sono stati randomizzati con rapporto 1:1 per ricevere CHAMPIX 1 mg 2 volte al giorno (N=249) o placebo (N=245) per un trattamento della durata di 12 settimane e successivamente seguiti per 40 settimane dopo il trattamento. I pazienti inclusi in questo studio avevano assunto CHAMPIX in passato per tentare di smettere di fumare (per un trattamento della durata totale di almeno due settimane), almeno tre mesi prima dell'ingresso nello studio e avevano fumato per almeno quattro settimane.

I pazienti trattati con CHAMPIX hanno mostrato un tasso maggiore di astinenza confermata dal livello di CO dalla settimana 9 alla 12 e dalla settimana 9 alla 52 rispetto ai soggetti trattati con placebo.

I risultati chiave sono riassunti nella tabella seguente:

**Percentuali di astinenza continua in soggetti trattati con Champix rispetto al placebo**

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

\*CA: percentuale di astinenza continua

*Approccio graduale alla cessazione dell'abitudine al fumo*

CHAMPIX è stato valutato in uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 52 settimane, su 1.510 soggetti che non erano in grado di o non erano disposti a smettere di fumare entro quattro settimane, ma erano disposti a ridurre gradualmente l'abitudine al fumo in un periodo di 12 settimane prima di smettere. I soggetti sono stati randomizzati a CHAMPIX 1 mg due volte al giorno (n=760) o a placebo (n=750) per 24 settimane e sono stati sottoposti a follow-up successivo al trattamento fino alla settimana 52. Ai soggetti è stato richiesto di ridurre il numero di sigarette fumate

di almeno il 50% entro la fine delle prime quattro settimane di trattamento, con una ulteriore riduzione del 50% dalla settimana quattro alla settimana otto di trattamento, con l'obiettivo di raggiungere l'astinenza completa entro le prime 12 settimane. Dopo la fase iniziale di riduzione di 12 settimane, i soggetti hanno continuato il trattamento per altre 12 settimane. I soggetti trattati con CHAMPIX hanno mostrato una percentuale significativamente maggiore di astinenza continua rispetto al placebo; i risultati chiave sono riassunti nella tabella seguente:

**Percentuali di astinenza continua in soggetti trattati con Champix rispetto al placebo**

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

\*CA: percentuale di astinenza continua

Il profilo di sicurezza di CHAMPIX in questo studio è risultato essere coerente con quello degli studi pre-marketing.

*Soggetti con malattia cardiovascolare*

CHAMPIX è stato valutato in uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, in pazienti con malattia cardiovascolare stabile (diversa dall'ipertensione o in aggiunta all'ipertensione), che avevano ricevuto una diagnosi da più di 2 mesi. I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con CHAMPIX 1 mg due volte al giorno (n=353) o con placebo (n=350) per 12 settimane, e sono stati seguiti successivamente per 40 settimane dopo il trattamento. La percentuale di cessazione continua di 4 settimane (4W-CQR) per vareniclina e placebo è stata rispettivamente del 47,3% e 14,3%, e la percentuale di astinenza continua (CA) alla settimana 9-52 è stata del 19,8% per vareniclina vs il 7,4% per il placebo.

I decessi e gli eventi cardiovascolari gravi sono stati assegnati da un comitato in cieco. I seguenti eventi assegnati si sono verificati con una frequenza  $\geq 1\%$  in entrambi i gruppi di trattamento durante il trattamento (o nei 30 giorni successivi al trattamento): infarto del miocardio non fatale (1,1% vs. 0,3% rispettivamente per CHAMPIX e placebo) e ospedalizzazione per angina pectoris (0,6% vs. 1,1%). Durante il periodo di follow-up successivo al trattamento fino a 52 settimane, gli eventi assegnati includevano necessità di rivascolarizzazione coronarica (2,0% vs. 0,6%), ospedalizzazione per angina pectoris (1,7% vs. 1,1%) e nuova diagnosi di malattia vascolare periferica (PVD) o ricovero per una procedura di PVD (1,4% vs. 0,6%). Alcuni pazienti che hanno richiesto una rivascolarizzazione coronarica sono stati sottoposti alla procedura nell'ambito della gestione dell'infarto del miocardio non fatale e dell'ospedalizzazione per angina. Nel corso dello studio di 52 settimane, la morte cardiovascolare si è verificata nello 0,3% dei pazienti nel braccio con CHAMPIX e nello 0,6% dei pazienti nel braccio con placebo.

È stata condotta una metanalisi di 15 studi clinici, con durata di trattamento  $\geq 12$  settimane, su 7.002 pazienti (4.190 con CHAMPIX, 2.812 con placebo), per determinare sistematicamente la sicurezza cardiovascolare di CHAMPIX. La metanalisi include anche lo studio sopra descritto, condotto su pazienti con malattia cardiovascolare stabile.

L'analisi chiave sulla sicurezza cardiovascolare include la determinazione della manifestazione e del momento di insorgenza di un endpoint composito rappresentato da eventi avversi cardiovascolari gravi (MACE - *Major Adverse Cardiovascular Events*), definiti come morte cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale e ictus non fatale. Questi eventi compresi nell'endpoint sono stati assegnati da un comitato indipendente in cieco. In complesso, si è rilevata l'insorgenza di un numero limitato di MACE durante il trattamento negli studi clinici oggetto della metanalisi (CHAMPIX 7 [0,17%]; placebo 2 [0,07%]). Si è inoltre rilevata l'insorgenza di un numero limitato di MACE nei 30 giorni successivi alla conclusione del trattamento (CHAMPIX 13 [0,31%]; placebo 6 [0,21%]).

La metanalisi ha dimostrato che l'esposizione a CHAMPIX ha portato a un rapporto di rischio di MACE del 2,83 (95% intervallo di confidenza, da 0,76 a 10,55, p=0,12) per i pazienti in corso di trattamento e dell'1,95 (95% intervallo di confidenza, da 0,79 a 4,82, p=0,15) per i pazienti nei 30 giorni successivi alla conclusione del trattamento. Questi risultati rappresentano rispettivamente un aumento dell'esposizione di 6,5 eventi MACE e di 6,3 eventi MACE per 1.000 pazienti-anno. Il rapporto di rischio di MACE è risultato maggiore nei pazienti con altri fattori di rischio cardiovascolare oltre al fumo rispetto a quello riscontrato nei pazienti senza altri fattori di rischio cardiovascolare oltre al fumo. Nella metanalisi, i tassi di mortalità per tutte le cause (CHAMPIX 6 [0,14%]; placebo 7 [0,25%]) e di mortalità cardiovascolare (CHAMPIX 2 [0,05%]; placebo 2 [0,07%]) sono risultati simili nei gruppi con CHAMPIX rispetto ai gruppi con placebo.

*Studio di valutazione sulla sicurezza cardiovascolare in soggetti con e senza una storia di disturbo psichiatrico*

La sicurezza cardiovascolare (CV) di CHAMPIX è stata valutata nello Studio in soggetti con e senza una storia di disturbo psichiatrico (studio principale; vedere il paragrafo 5.1 – *Sicurezza neuropsichiatrica*) e nella sua estensione senza trattamento, nello Studio di valutazione della sicurezza cardiovascolare, nel quale sono stati arruolati 4595 dei 6293 soggetti che hanno completato lo studio principale (N=8058) e che sono stati seguiti fino alla settimana 52. Di tutti i soggetti trattati nello studio principale, 1749 (21,7%) avevano un rischio cardiovascolare medio e 644 (8,0%) avevano un rischio cardiovascolare elevato, come definito dal punteggio Framingham.

L'endpoint cardiovascolare primario era di stabilire gli eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE), definiti come morte cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale o ictus non fatale durante il trattamento. I decessi e gli eventi cardiovascolari sono stati valutati in cieco da un comitato indipendente.

La tabella seguente mostra l'incidenza di MACE e i rapporti di rischio vs. placebo per tutti i gruppi di trattamento nel corso del trattamento, e cumulativi per il trattamento per più di 30 giorni e fino al termine dello studio.

	<b><u>CHAMPIX</u></b> <b><u>N=2016</u></b>	<b><u>Bupropione</u></b> <b><u>N=2006</u></b>	<b><u>NRT</u></b> <b><u>N=2022</u></b>	<b><u>Placebo</u></b> <b><u>N=2014</u></b>
<b><i><u>Durante il trattamento</u></i></b>				
<b><i><u>MACE, n (%)</u></i></b>	<b><u>1 (0,05)</u></b>	<b><u>2 (0,10)</u></b>	<b><u>1 (0,05)</u></b>	<b><u>4 (0,20)</u></b>
<b><i><u>Hazard Ratio (95% IC) vs. placebo</u></i></b>	<b><u>0,29 (0,05 - 1,68)</u></b>	<b><u>0,50 (0,10 - 2,50)</u></b>	<b><u>0,29 (0,05 - 1,70)</u></b>	
<b><i><u>Durante il trattamento per più 30 giorni</u></i></b>				
<b><i><u>MACE, n (%)</u></i></b>	<b><u>1 (0,05)</u></b>	<b><u>2 (0,10)</u></b>	<b><u>2 (0,10)</u></b>	<b><u>4 (0,20)</u></b>
<b><i><u>Hazard Ratio (95% IC) vs. placebo</u></i></b>	<b><u>0,29 (0,05 - 1,70)</u></b>	<b><u>0,51 (0,10 - 2,51)</u></b>	<b><u>0,50 (0,10 - 2,48)</u></b>	
<b><i><u>Fino al termine dello Studio</u></i></b>				
<b><i><u>MACE, n (%)</u></i></b>	<b><u>3 (0,15)</u></b>	<b><u>9 (0,45)</u></b>	<b><u>6 (0,30)</u></b>	<b><u>8 (0,40)</u></b>
<b><i><u>Hazard Ratio (95% IC) vs. placebo</u></i></b>	<b><u>0,39 (0,12 - 1,27)</u></b>	<b><u>1,09 (0,42 - 2,83)</u></b>	<b><u>0,75 (0,26 - 2,13)</u></b>	

L'uso di CHAMPIX, bupropione e NRT non è stato associato a un aumento del rischio di eventi cardiovascolari nei fumatori trattati fino a 12 settimane e seguiti fino a 1 anno rispetto al placebo, sebbene a causa del numero relativamente basso di eventi complessivi, non possa essere completamente esclusa un'associazione.

*Soggetti con malattia polmonare cronica ostruttiva lieve o moderata BPCO*

La sicurezza e l'efficacia di CHAMPIX (1 mg due volte al giorno) per la cessazione dell'abitudine al fumo nei soggetti con BPCO da lieve a moderata sono state dimostrate con uno studio clinico in doppio cieco randomizzato, controllato con placebo. In questo studio della durata di 52 settimane, i pazienti hanno ricevuto un trattamento per 12 settimane, seguito da una fase di follow-up senza trattamento di 40 settimane. L'endpoint primario dello studio era costituito dalla Percentuale di

Cessazione Continua di 4 settimane (4W-CQR) dalla 9<sup>a</sup> alla 12<sup>a</sup> settimana, e un endpoint secondario era la Percentuale di Astinenza Continua (CA) dalla 9<sup>a</sup> alla 52<sup>a</sup> settimana. Il profilo di sicurezza della vareniclina era paragonabile a quanto riscontrato in altri studi clinici nella popolazione generale, compresa la sicurezza polmonare. I risultati per la 4W-CQR (dalla 9<sup>a</sup> alla 12<sup>a</sup> settimana) e la percentuale di CA (dalla 9<sup>a</sup> alla 52<sup>a</sup> settimana) sono evidenziati nella tabella seguente:

	4W CQR	CA sett. 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

#### *Studio in soggetti con una storia di depressione maggiore*

L'efficacia di vareniclina è stata confermata da uno studio randomizzato, controllato con placebo su 525 soggetti con una storia di depressione maggiore nei due anni precedenti o in trattamento stabile. La percentuale di questi pazienti che ha cessato di fumare è risultata simile a quella riportata per la popolazione generale. La percentuale di astinenza continua è stata del 35,9% nel gruppo di pazienti trattati con vareniclina *versus* il 15,6% nel gruppo di pazienti trattati con placebo tra la 9<sup>a</sup> e la 12<sup>a</sup> settimana (OR 3.35 (95% CI 2.16-5.21)) e tra la 9<sup>a</sup> e la 52<sup>a</sup> settimana è stata di 20,3% *versus* il 10,4% rispettivamente (OR 2.36 (95% CI 1.40-3.98)).

Gli eventi avversi più comuni ( $\geq 10\%$ ) nei soggetti che assumevano vareniclina sono stati nausea (27,0% *vs* 10,4% con placebo), cefalea (16,8% *vs* 11,2%), sogni anormali (11,3% *vs* 8,2%), insonnia (10,9% *vs* 4,8%) e irritabilità (10,9% *vs* 8,2%). Le scale di valutazione psichiatrica non hanno evidenziato nessuna differenza tra il gruppo di pazienti trattati con vareniclina e il gruppo di pazienti trattati con placebo e nessun peggioramento globale della depressione durante lo studio in nessuno dei due gruppi di pazienti.

#### *Studio su pazienti con schizofrenia stabile o disturbo schizoaffettivo*

La sicurezza e la tollerabilità di vareniclina sono state valutate in uno studio in doppio cieco condotto su 128 fumatori con schizofrenia stabile o disturbo schizoaffettivo, in trattamento con antipsicotici, randomizzati in rapporto di 2:1 al trattamento con vareniclina (1 mg due volte al giorno) o con placebo per 12 settimane, con 12 settimane di follow-up senza farmaco.

Nei pazienti che assumevano vareniclina gli eventi avversi più comuni sono stati nausea (23,8% *vs* 14,0% con placebo), mal di testa (10,7% *vs* 18,6% con placebo) e vomito (10,7% *vs* 9,3% con placebo). Tra gli eventi avversi neuropsichiatrici segnalati, l'insonnia è stato l'unico evento segnalato in entrambi i gruppi di trattamento in un numero di pazienti  $\geq 5\%$ , ad un tasso più elevato nel gruppo con vareniclina rispetto al placebo (9,5% *vs* 4,7%).

In generale, in entrambi i gruppi di trattamento non si è verificato un peggioramento della schizofrenia, misurato in base alle scale psichiatriche, e non si sono manifestati cambiamenti generali dei segni extrapiramidali.

Nel gruppo con vareniclina rispetto al placebo una percentuale maggiore di pazienti ha riportato ideazione o comportamento suicidari prima dell'arruolamento (anamnesi remota) e dopo la conclusione del periodo di trattamento attivo (nei giorni dal 33 all'85 dopo l'ultima dose di trattamento). Durante il periodo di trattamento attivo, l'incidenza di eventi correlati al suicidio è stata simile tra i pazienti trattati con vareniclina e quelli trattati con placebo (11 *vs* 9,3% rispettivamente). La percentuale di pazienti con eventi correlati al suicidio nella fase di trattamento attivo rispetto alla fase successiva al trattamento è rimasta invariata nel gruppo con vareniclina; nel gruppo con placebo questa percentuale è risultata inferiore nella fase successiva al trattamento. Anche se non ci sono stati dei suicidi portati a termine, si è verificato un tentativo di suicidio in un paziente in trattamento con vareniclina la cui anamnesi remota includeva svariati tentativi analoghi. I dati limitati disponibili a

seguito di questo singolo studio sulla cessazione dell'abitudine al fumo non consentono di trarre conclusioni definitive sulla sicurezza nei pazienti con schizofrenia o disturbo schizoaffettivo.

*Sicurezza neuropsichiatrica Studio sulla sicurezza neuropsichiatrica in soggetti con e senza una storia di disturbo psichiatrico*

Vareniclina è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con farmaco attivo e con placebo in soggetti con una storia di disturbo psichiatrico (coorte psichiatrica, N=4074) e senza anamnesi psichiatrica (coorte non psichiatrica, N=3984). I soggetti, di età compresa tra 18 e 75 anni, che fumavano almeno 10 sigarette al giorno, sono stati randomizzati con un rapporto 1:1:1:1 per ricevere vareniclina 1 mg 2 volte al giorno, bupropione SR 150 mg 2 volte al giorno, terapia sostitutiva a base di nicotina (NRT, Nicotine Replacement Therapy) in cerotto 21 mg/die con riduzione graduale della dose o placebo per un periodo di trattamento di 12 settimane; successivamente, sono stati seguiti per altre 12 settimane dopo il trattamento.

L'endpoint primario di sicurezza era un composito dei seguenti eventi avversi neuropsichiatrici (NPS): eventi severi di ansia, depressione, sentirsi strano, o ostilità e/o eventi avversi moderati o severi di agitazione, aggressività, deliri, allucinazioni, ideazione omicida, mania, panico, paranoia, psicosi, ideazione suicidaria, comportamento suicidario o suicidio portato a termine.

La tabella seguente mostra le percentuali dell'endpoint primario composito degli eventi avversi NPS per gruppo di trattamento e le differenze nel rischio (DR) (95% IC) rispetto al placebo nella **coorte non psichiatrica**.

La tabella mostra, inoltre, l'endpoint composito degli eventi avversi (EA) NPS di intensità severa:

	<b>Coorte non psichiatrica N=3984</b>			
	<b>Vareniclina</b>	<b>Bupropione</b>	<b>NRT</b>	<b>Placebo</b>
<b>Numero di pazienti trattati</b>	990	989	1006	999
<b>Endpoint primario composito degli EA NPS, n (%)</b>	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
<b>DR (95% IC) vs placebo</b>	-1,28 (-2,40 -0,15)	-0,08 (-1,37- 1,21)	-0,21 (-1,54- 1,12)	
<b>Endpoint composito degli EA NPS di intensità sevrta, n (%)</b>	1 (0,1)	4 (0,4)	3 (0,3)	5 (0,5)

EA, evento avverso; NRT = terapia sostitutiva a base di nicotina in cerotto

Le percentuali di eventi nell'endpoint composito erano basse in tutti i gruppi di trattamento ed erano simili o inferiori per ognuno dei trattamenti attivi rispetto al placebo. L'uso di vareniclina, bupropione e NRT nella coorte non psichiatrica non era associato ad un incremento significativo del rischio di eventi avversi NPS dell'endpoint primario composito rispetto a placebo (gli IC al 95% erano inferiori a zero o comprendevano lo zero).

La percentuale di soggetti con ideazione e/o comportamento suicidario in base alla Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) era simile tra il gruppo vareniclina e il gruppo placebo durante il trattamento e il follow-up senza trattamento, come mostrato nella tabella seguente:

	<b>Coorte non psichiatrica N=3984</b>			
	<b>Vareniclina</b>	<b>Bupropione</b>	<b>NRT</b>	<b>Placebo</b>
	<b>N=990 n (%)</b>	<b>N=989 n (%)</b>	<b>N=1006 n (%)</b>	<b>N=999 n (%)</b>

<b>Durante il trattamento</b>				
Numero valutato	988	983	996	995
Comportamento e/o ideazione suicidaria	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Comportamento suicidario	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Ideazione suicidaria	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
<b>Durante il follow-up</b>				
Numero valutato	807	816	800	805
Comportamento e/o ideazione suicidaria	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Comportamento suicidario	0	1 (0,1)	0	0
Ideazione suicidaria	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

NRT = terapia sostitutiva a base di nicotina in cerotto

Si è verificato un caso di suicidio portato a termine durante il trattamento in un soggetto del gruppo placebo nella coorte non psichiatrica.

La tabella seguente mostra le percentuali dell'endpoint primario composto degli eventi avversi NPS per gruppo di trattamento e le DR (95% IC) rispetto al placebo nella **coorte psichiatrica**. Sono anche indicate le singole componenti dell'endpoint.

La tabella mostra, inoltre, l'endpoint composto degli EA NPS di intensità severa:

	<b>Coorte psichiatrica N=4074</b>			
	<b>Vareniclina</b>	<b>Bupropione</b>	<b>NRT</b>	<b>Placebo</b>
<b>Numero di pazienti trattati</b>	1026	1017	1016	1015
<b>Endpoint primario composto degli EA NPS, n (%)</b>	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
<b>DR (95% IC) vs placebo</b>	1,59 (-0,42, 3,59)	1,78 (-0,24, 3,81)	0,37 (-1,53, 2,26)	
<b>Componenti dell'endpoint primario degli EA NPS, n (%):</b>				
Ansia <sup>a</sup>	5 (0,5)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Depressione <sup>a</sup>	6 (0,6)	4 (0,4)	7 (0,7)	6 (0,6)
Senso di stranezza <sup>a</sup>	0	1 (0,1)	0	0
Ostilità	0	0	0	0
Agitazione <sup>b</sup>	25 (2,4)	29 (2,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
Aggressività <sup>b</sup>	14 (1,4)	9 (0,9)	7 (0,7)	8 (0,8)
Deliri <sup>b</sup>	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Allucinazioni <sup>b</sup>	5 (0,5)	4 (0,4)	2 (0,2)	2 (0,2)
Ideazione omicida <sup>b</sup>	0	0	0	0
Mania <sup>b</sup>	7 (0,7)	9 (0,9)	3 (0,3)	6 (0,6)
Pánico <sup>b</sup>	7 (0,7)	16 (1,6)	13 (1,3)	7 (0,7)
Paranoia <sup>b</sup>	1 (0,1)	0	0	2 (0,2)
Psicosi <sup>b</sup>	4 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,3)	1 (0,1)
Comportamento suicidario <sup>b</sup>	1 (0,1)	1 (0,1)	0	1 (0,1)
Ideazione suicidaria <sup>b</sup>	5 (0,5)	2 (0,2)	3 (0,3)	2 (0,2)

Suicidio portato a termine <sup>b</sup>	0	0	0	0
<b>Endpoint composito degli EA NPS di intensità severa, n (%)</b>	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

EA, evento avverso; <sup>a</sup>Grado = EA di intensità severa; <sup>b</sup>Grado = EA di intensità moderata e severa; NRT = terapia sostitutiva a base di nicotina in cerotto

Un maggior numero di eventi è stato segnalato nei pazienti di ciascun gruppo di trattamento della coorte psichiatrica rispetto alla coorte non psichiatrica e l'incidenza di eventi nell'endpoint composito era più alta per ciascuno dei trattamenti attivi rispetto al placebo. Tuttavia, l'uso di vareniclina, bupropione e NRT nella coorte psichiatrica non era associato ad un incremento significativo del rischio di eventi avversi NPS dell'endpoint primario composito rispetto al placebo (gli IC al 95% includevano il valore zero).

Nella coorte psichiatrica, la percentuale di soggetti con ideazione e/o comportamento suicidario in base alla Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) era simile tra il gruppo vareniclina e il gruppo placebo durante il trattamento e il follow-up senza trattamento, come mostrato nella tabella seguente:

	<b>Coorte psichiatrica N=4074</b>			
	<b>Vareniclina N=1026 n (%)</b>	<b>Bupropione N=1017 n (%)</b>	<b>NRT N=1016 n (%)</b>	<b>Placebo N=1015 n (%)</b>
<b>Durante il trattamento</b>				
Numero valutato	1017	1012	1006	1006
Comportamento e/o ideazione suicidaria	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Comportamento suicidario	0	1 (0,1)	0	2 (0,2)
Ideazione suicidaria	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
<b>Durante il follow-up</b>				
Numero valutato	833	836	824	791
Comportamento e/o ideazione suicidaria	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)
Comportamento suicidario	1 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Ideazione suicidaria	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)

NRT = terapia sostitutiva a base di nicotina in cerotto

Non sono stati riferiti suicidi portati a termine nella coorte psichiatrica.

Gli eventi avversi più comunemente segnalati nei soggetti trattati con vareniclina in questo studio erano analoghi a quelli osservati negli studi pre-marketing.

In entrambe le coorti, il trattamento con vareniclina ha dimostrato superiorità statistica per l'astinenza confermata dal livello di CO dalla settimana 9 alla settimana 12 e dalla settimana 9 alla settimana 24 rispetto a bupropione, cerotto alla nicotina e placebo (vedere la tabella sottostante).

I risultati principali di efficacia sono riassunti nella tabella seguente:

	Coorte non psichiatrica	Coorte psichiatrica
<b>CA 9-12 n/N (%)</b>		
Vareniclina	382/1005 (38,0%)	301/1032 (29,2%)
Bupropione	261/1001 (26,1%)	199/1033 (19,3%)
NRT	267/1013 (26,4%)	209/1025 (20,4%)
Placebo	138/1009 (13,7%)	117/1026 (11,4%)
<b>Confronto tra i trattamenti: odds ratio (95% IC), valore p</b>		
Vareniclina vs placebo	4,00 (3,20- 5,00), P<0,0001	3,24 (2,56- 4,11) , P<0,0001
Bupropione vs placebo	2,26 (1,80- 2,85) , P<0,0001	1,87 (1,46- 2,39) , P<0,0001
NRT vs placebo	2,30 (1,83- 2,90) , P<0,0001	2,00 (1,56- 2,55) , P<0,0001
Vareniclina vs bupropione	1,77 (1,46- 2,14) , P<0,0001	1,74 (1,41- 2,14) , P<0,0001
Vareniclina 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>		
Vareniclina	256/1005 (25,5%)	189/1032 (18,3%)
Bupropione	188/1001 (18,8%)	142/1033 (13,7%)
NRT	187/1013 (18,5%)	133/1025 (13,0%)
Placebo	106/1009 (10,5%)	85/1026 (8,3%)
<b>Confronto tra i trattamenti: odds ratio (95% IC), valore p</b>		
Vareniclina vs placebo	2,99 (2,33- 3,83), P<0,0001	2,50 (1,90- 3,29) , P<0,0001
Bupropione vs placebo	2,00 (1,54- 2,59), P<0,0001	1,77 (1,33- 2,36) , P<0,0001
NRT vs Placebo	1,96 (1,51- 2,54), P<0,0001	1,65 (1,24- 2,20), P=0,0007
Vareniclina vs bupropione	1,49 (1,20- 1,85) P=0,0003	1,41 (1,11- 1,79), P=0,0047
Vareniclina vs NRT	1,52 (1,23- 1,89), P=0,0001	1,51 (1,19- 1,93), P=0,0008

CA = percentuale di astinenza continua; IC = intervallo di confidenza; NRT = terapia sostitutiva a base di nicotina in cerotto

#### *Sicurezza neuropsichiatrica Meta-analisi e studi osservazionali sulla sicurezza neuropsichiatrica*

Le analisi dei dati degli studi clinici non hanno evidenziato un aumento di rischio di eventi neuropsichiatrici gravi con vareniclina rispetto al placebo. Inoltre, studi osservazionali indipendenti non hanno supportato un aumento di rischio di eventi neuropsichiatrici gravi nei pazienti trattati con vareniclina rispetto ai pazienti ai quali era stata prescritta terapia sostitutiva a base di nicotina (NRT) o bupropione.

#### *Interruzione del trattamento*

La percentuale di interruzione del trattamento a causa di reazioni avverse è stata dell'11,4% per vareniclina rispetto al 9,7% per il placebo. In questo gruppo, le percentuali di interruzione a causa delle reazioni avverse più comuni nei pazienti in trattamento con vareniclina sono state le seguenti: nausea (2,7% *versus* 0,6% per il placebo), cefalea (0,6% *versus* 1,0% per il placebo), insonnia (1,3% *versus* 1,2% per il placebo) e sogni anormali (0,2% *versus* 0,2% per il placebo).

#### Analisi delle sperimentazioni cliniche:

Una metanalisi di 5 studi clinici randomizzati, in doppio-cieco, controllati verso placebo, che includeva 1907 pazienti (1130 vareniclina, 777 placebo), è stata condotta per valutare l'ideazione e il comportamento suicida in base alla Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS). Questa metanalisi includeva uno studio (N=127) di pazienti con storia di schizofrenia o disturbo schizoaffettivo e un'altra sperimentazione (N=525) in pazienti con storia di depressione. I risultati non hanno evidenziato un aumento dell'incidenza dell'ideazione e/o del comportamento suicida in pazienti trattati con vareniclina rispetto ai pazienti trattati con placebo, come mostrato nella tabella sottostante. Dei 55 pazienti che hanno riferito ideazione o comportamento suicida, 48 (24 vareniclina, 24 placebo) provenivano dai due studi che avevano arruolato pazienti con storia di schizofrenia/disturbo schizoaffettivo o depressione. Pochi pazienti hanno riferito questi eventi negli altre tre studi clinici (4 vareniclina, 3 placebo).

**Numero di pazienti e rischio relativo (RR) per l'ideazione e/o il comportamento suicida riferiti in base alla C-SSRS da una metanalisi di 5 sperimentazioni cliniche che confrontavano vareniclina verso placebo:**

	<b>Vareniclina</b> (N=1130)	<b>Placebo</b> (N=777)
Pazienti con ideazione e/o comportamento suicida* [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Anni-paziente di esposizione	325	217
Rischio Relativo# (RR; 95% IC)	0,79 (0,46- 1,36)	

\* Di questi, un paziente in ciascun braccio di trattamento ha riportato comportamento suicida

\*\* Pazienti con eventi fino a 30 giorni dopo il trattamento; % non ponderate per studio

# RR dei tassi di incidenza per 100 anni paziente

È stata condotta una metanalisi di 18 studi clinici in doppio cieco, randomizzati, controllati verso placebo per valutare la sicurezza neuropsichiatrica di vareniclina. Queste sperimentazioni includevano i 5 studi clinici sopra descritti che utilizzavano la C-SSRS e un totale di 8521 pazienti (5072 vareniclina, 3449 placebo), alcuni dei quali avevano patologie psichiatriche. I risultati hanno mostrato un'incidenza simile di eventi avversi neuropsichiatrici combinati, diversi dai disturbi del sonno, in pazienti trattati con vareniclina rispetto ai pazienti trattati con placebo, con un rischio relativo (RR) di 1,01 (95% IC: 0,89-1,15). I dati aggregati di questi 18 trial clinici hanno evidenziato un tasso di incidenza simile nelle singole categorie di eventi psichiatrici nei pazienti trattati con vareniclina rispetto ai pazienti trattati con placebo. La tabella seguente descrive le categorie di eventi avversi più frequentemente ( $\geq 1\%$ ) riportati in relazione alla sicurezza psichiatrica, esclusi disturbi e disordini del sonno.

**Eventi avversi psichiatrici che si verificano in  $\geq 1\%$  dei pazienti dai dati aggregati di 18 sperimentazioni cliniche:**

	<b>Vareniclina</b> (N=5072)	<b>Placebo</b> (N=3449)
Disturbi e sintomi ansiosi	253 (5,0)	206 (6,0)
Alterazioni e disturbi da depressione	179 (3,5)	108 (3,1)
Disordini e disturbi dell'umore NCA*	116 (2,3)	53 (1,5)

\* NCA = Non Classificati Altrove

I numeri in tabella, tra parentesi le percentuali, corrispondono al numero di pazienti che hanno riportato l'evento

**Studi osservazionali**

Quattro studi osservazionali, ciascuno comprendente da 10.000 a 30.000 utilizzatori di vareniclina nell'analisi aggiustata, hanno confrontato il rischio di eventi neuropsichiatrici gravi, comprese le ospedalizzazioni neuropsichiatriche e l'autolesionismo fatale e non fatale, in pazienti trattati con vareniclina rispetto ai pazienti ai quali era stata prescritta NRT o bupropione. Tutti gli studi erano studi di coorte retrospettivi e includevano pazienti con e senza anamnesi psichiatrica. Tutti gli studi hanno utilizzato metodi statistici per controllare i fattori di confondimento (bias), compresa la prescrizione preferenziale di vareniclina ai pazienti più sani, nonostante ci sia la possibilità di fattori di confondimento residui.

Due degli studi non hanno trovato alcuna differenza nel rischio di ospedalizzazioni neuropsichiatriche tra gli utilizzatori di vareniclina e gli utilizzatori dei cerotti alla nicotina (Hazard Ratio [HR] 1,14; 95% Intervallo di confidenza [IC]: 0,56-2,34 nel primo studio e 0,76; 95% IC: 0,40-1,46 nel secondo studio). La potenza statistica per rilevare differenze in questi due studi era limitata. Il terzo studio non ha riportato alcuna differenza nel rischio di eventi avversi psichiatrici diagnosticati durante visita in pronto soccorso o ricovero ospedaliero tra gli utilizzatori di vareniclina e gli utilizzatori di bupropione (HR 0,85; 95% IC: 0,55-1,30). In base alle segnalazioni post-marketing, il bupropione potrebbe essere associato ad eventi avversi neuropsichiatrici.

Il quarto studio non ha evidenziato un rischio più elevato di autolesionismo fatale e non fatale (HR di 0,88; 95% IC: 0,52-1,49) in pazienti cui era stata prescritta vareniclina rispetto ai pazienti ai quali era stata prescritta NRT. L'occorrenza di suicidio accertato è stata rara durante i tre mesi seguenti l'inizio di qualsiasi trattamento farmacologico (due casi in 31.260 utilizzatori di vareniclina e sei casi in 81.545 utilizzatori di NRT).

#### Studio di coorte in gravidanza

Uno studio di coorte basato sulla popolazione ha messo a confronto neonati esposti a CHAMPIX *in utero* (N=335) con neonati nati da madri fumatrici durante la gravidanza (N=78.412) e neonati nati da madri non fumatrici (N=806.438). In questo studio i neonati esposti a CHAMPIX *in utero*, rispetto ai neonati nati da madri fumatrici durante la gravidanza, hanno mostrato percentuali inferiori di malformazioni congenite (3,6% vs. 4,3%), di mortalità fetale (0,3% vs. 0,5%), di nascita pretermine (7,5% vs. 7,9%), crescita non al passo con l'età gestazionale (12,5% vs. 17,1%) e rottura prematura della membrana (3,6% vs. 5,4%).

#### Popolazione pediatrica

L'efficacia e la sicurezza di vareniclina sono state valutate in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo su 312 pazienti di età compresa tra 12 e 19 anni, che avevano fumato in media almeno 5 sigarette al giorno durante i 30 giorni precedenti il reclutamento, e avevano un punteggio di almeno 4 nel test di Fagerström per la dipendenza da nicotina. I pazienti sono stati stratificati per età (12-16 anni e 17-19 anni) e per peso corporeo ( $\leq 55$  kg e  $> 55$  kg). Dopo due settimane di aumenti della dose, i pazienti randomizzati a ricevere vareniclina con un peso corporeo  $> 55$  kg hanno ricevuto 1 mg due volte al giorno (gruppo trattato con alte dosi) o 0,5 mg due volte al giorno (gruppo trattato con basse dosi), mentre i pazienti con peso corporeo  $\leq 55$  kg hanno ricevuto 0,5 mg due volte al giorno (gruppo trattato con alte dosi) o 0,5 mg una volta al giorno (gruppo trattato con basse dosi). I pazienti hanno ricevuto il trattamento per 12 settimane, seguito da un periodo di non trattamento della durata di 40 settimane, unitamente a counseling adeguato all'età per tutta la durata dello studio.

La seguente tabella dello studio pediatrico sopra riportato mostra un confronto tra le percentuali di astinenza continua (CA) relativa alle settimane 9-12, confermata dal test della cotinina urinaria, per l'intera popolazione dello studio (full analysis set, FAS) e per la popolazione di 12-17 anni.

CA 9-12 (%)	Complessiva	Da 12 a 17 anni
	n/N (%)	n/N (%)
Vareniclina ad alto dosaggio	22/109 (20,2%)	15/80 (18,8%)
Vareniclina a basso dosaggio	28/103 (27,2%)	25/78 (32,1%)
Placebo	18/100 (18,0%)	13/76 (17,1%)
Confronti dei trattamenti	Odds ratio in CA 9-12 (IC 95%) [valore p]	
Vareniclina ad alto dosaggio vs placebo	1,18 (0,59- 2,37) [0,6337]	1,13 (0,50- 2,56) [0,7753]
Vareniclina a basso dosaggio vs placebo	1,73 (0,88- 3,39) [0,1114]	2,28 (1,06- 4,89) [0,0347]*

---

\* Questo valore p non è considerato statisticamente significativo. I test previsti dalle procedure statistiche sono stati interrotti dopo che il confronto tra il trattamento con vareniclina ad alto dosaggio e quello con placebo nello studio complessivo non ha raggiunto significatività statistica.

IC = intervallo di confidenza; N = numero di soggetti randomizzati; n = numero di soggetti che, ad ogni visita dalla settimana 9 alla settimana 12 (incluse), ha riferito di non aver fumato e di non aver utilizzato altri prodotti contenenti nicotina dall'ultima visita dello studio/dall'ultimo contatto (sul Nicotine Use Inventory) e le cui dichiarazioni sono state confermate in una qualsiasi di queste visite da un test della cotinina urinaria.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Le concentrazioni plasmatiche massime di vareniclina vengono raggiunte generalmente entro 3-4 ore dalla somministrazione orale. A seguito di somministrazione orale di dosi multiple in volontari sani, le condizioni steady-state si raggiungono entro 4 giorni. L'assorbimento dopo somministrazione orale è virtualmente completo e la disponibilità sistemica è elevata. La biodisponibilità orale di vareniclina non è modificata dal cibo o dal momento della somministrazione.

### Distribuzione

Vareniclina si distribuisce nei tessuti, incluso il cervello. Il volume apparente di distribuzione è stato in media di 415 litri (%CV=50) allo steady-state. Il legame di vareniclina con le proteine plasmatiche è basso ( $\leq 20\%$ ) ed è indipendente sia dall'età sia dalla funzionalità renale. Nei roditori, vareniclina viene trasferita attraverso la placenta e viene escreta nel latte materno.

### Biotrasformazione

Vareniclina viene sottoposta ad un metabolismo minimo con il 92% della dose escreta immodificata nelle urine e meno del 10% eliminato sotto forma di metaboliti. I metaboliti minori nelle urine includono vareniclina N-carbamoil-glucuronide e idrossi-vareniclina. Vareniclina in circolo rappresenta il 91% del materiale farmaco-correlato. I metaboliti minori in circolo includono vareniclina N-carbamoil-glucuronide e N-glucosilvareniclina.

Gli studi *in vitro* dimostrano che vareniclina non inibisce gli enzimi del citocromo P450 (IC<sub>50</sub> > 6.400 ng/ml). Gli enzimi P450 testati per l'inibizione sono: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, e 3A4/5. Inoltre, negli epatociti umani *in vitro* è stato dimostrato che vareniclina non induce l'attività degli enzimi del citocromo P450 1A2 e 3A4. Pertanto, è improbabile che vareniclina alteri la farmacocinetica di composti che vengono principalmente metabolizzati dagli enzimi del citocromo P450.

### Eliminazione

L'emivita di eliminazione di vareniclina è di circa 24 ore. L'eliminazione renale di vareniclina avviene principalmente attraverso la filtrazione glomerulare insieme alla secrezione tubulare attiva mediante il trasportatore cationico organico OCT2 (vedere paragrafo 4.5).

### Linearità/non linearità

Vareniclina presenta una cinetica lineare quando somministrata in dose singola (da 0,1 a 3 mg) o in dosi ripetute (da 1 a 3 mg/die).

### Farmacocinetica in particolari popolazioni di pazienti

Non vi sono differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di vareniclina in relazione ad età, razza, sesso di appartenenza, abitudine al fumo o uso di medicinali concomitanti, come dimostrato dagli studi specifici di farmacocinetica e dalle analisi di farmacocinetica di popolazione.

### *Compromissione epatica*

A causa dell'assenza di un metabolismo epatico significativo, la farmacocinetica di vareniclina non deve essere modificata in pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 4.2).

### *Compromissione renale*

La farmacocinetica di vareniclina è risultata immodificata in soggetti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina > 50 ml/min e ≤ 80 ml/min). In pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina ≥ 30 ml/min e ≤ 50 ml/min), l'esposizione a vareniclina è aumentata di 1,5 volte rispetto ai soggetti con normale funzionalità renale (clearance della creatinina > 80 ml/min). In soggetti con severa compromissione renale (clearance della creatinina < 30 ml/min), l'esposizione a vareniclina è aumentata di 2,1 volte. In soggetti che si trovano nella fase terminale della malattia renale (ESRD), vareniclina è stata eliminata in modo efficace mediante emodialisi (vedere paragrafo 4.2).

### *Anziani*

La farmacocinetica di vareniclina in pazienti anziani con normale funzionalità renale (età 65-75 anni) è simile a quella dei soggetti adulti più giovani (vedere paragrafo 4.2). Per i pazienti anziani con funzionalità renale ridotta si rimanda al paragrafo 4.2.

### *Popolazione pediatrica*

La farmacocinetica di vareniclina in dose singola e in dosi multiple è stata studiata in pazienti pediatrici di età compresa tra 12 e 17 anni (inclusi) ed è risultata quasi proporzionale alla dose, per quanto riguarda l'intervallo di dose giornaliero studiato da 0,5 mg a 2 mg. L'esposizione sistemica allo *steady state* nei pazienti adolescenti di peso >55 kg, valutata in base alla AUC (0-24), è risultata paragonabile a quella osservata alle stesse dosi nella popolazione adulta. Dopo somministrazione di 0,5 mg due volte al giorno, l'esposizione giornaliera allo *steady state* di vareniclina era, in media, più elevata (di circa il 40%) nei pazienti adolescenti con peso corporeo ≤ 55 kg rispetto a quella riscontrata nella popolazione adulta. Non è raccomandato l'uso di CHAMPIX nei pazienti pediatrici, poiché la sua efficacia in questa popolazione non è stata dimostrata (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, fertilità e sviluppo embrio-fetale. Nei ratti maschi trattati per 2 anni con vareniclina, è stato osservato un aumento dose-correlato nell'incidenza di ibernoma (tumore del grasso bruno). Nella prole di ratte gravide trattate con vareniclina sono state osservate riduzioni della fertilità ed incrementi nella risposta di soprassalto allo stimolo acustico (vedere paragrafo 4.6). Questi effetti sono stati osservati solo con esposizioni ritenute sufficientemente al di sopra della massima esposizione nell'uomo e ciò ne indica la scarsa rilevanza per l'uso clinico. I dati non-clinici indicano che vareniclina possiede proprietà di rinforzo nonostante abbia una potenza inferiore a quella della nicotina. Negli studi clinici condotti sull'uomo, vareniclina ha evidenziato un basso potenziale di abuso.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina  
Calcio idrogeno fosfato anidro  
Sodio croscarmellosso  
Silice colloidale anidra  
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

Ipromellosa

Titanio diossido (E171)

Macrogol 400

Lacca di alluminio contenente indaco carminio (E132)

Triacetina

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

Flaconi: 2 anni.

Blister: 3 anni.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Blister: Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

Flacone in HDPE: Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

### Confezioni di mantenimento

Blister PCTFE/PVC con lamina di rivestimento in alluminio contenente 28 compresse rivestite con film da 1 mg in confezionamento secondario di cartone termosaldato.

Blister PCTFE/PVC con lamina di rivestimento in alluminio contenente 56 compresse rivestite con film da 1 mg in confezionamento secondario di cartone termosaldato.

Blister PCTFE/PVC con lamina di rivestimento in alluminio contenente 28 compresse rivestite con film da 1 mg in un astuccio.

Blister PCTFE/PVC con lamina di rivestimento in alluminio contenente 56 compresse rivestite con film da 1 mg in un astuccio.

Blister PCTFE/PVC con lamina di rivestimento in alluminio contenente 112 compresse rivestite con film da 1 mg in un astuccio.

Blister PCTFE/PVC con lamina di rivestimento in alluminio contenente 140 compresse rivestite con film da 1 mg in un astuccio.

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) con chiusura in polipropilene a prova di bambino ed un sigillo ad induzione costituito da un foglio in alluminio/ polietilene contenente 56 compresse rivestite con film da 1 mg.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 26 settembre 2006  
Data dell'ultimo rinnovo: 29 giugno 2016

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CHAMPIX 0,5 mg compresse rivestite con film

CHAMPIX 1 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 0,5 mg di vareniclina (come tartrato)

Ogni compressa rivestita con film contiene 1 mg di vareniclina (come tartrato)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse rivestite con film da 0,5 mg di 4 mm x 8 mm: compresse di colore bianco a forma di capsula, biconvesse e con la scritta "Pfizer" incisa su un lato e "CHX 0,5" sull'altro.

Compresse rivestite con film da 1 mg di 5 mm x 10 mm: compresse di colore blu chiaro a forma di capsula, biconvesse e con la scritta "Pfizer" incisa su un lato e "CHX 1,0" sull'altro.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

CHAMPIX è indicato per la cessazione dell'abitudine al fumo negli adulti.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

La dose raccomandata di vareniclina è 1 mg due volte al giorno dopo una settimana di aumenti della dose effettuati secondo il seguente schema:

Giorni 1– 3:	0,5 mg una volta al giorno
Giorni 4 – 7:	0,5 mg due volte al giorno
Giorno 8 – fine del trattamento:	1 mg due volte al giorno

Il paziente deve stabilire una data per smettere di fumare. Il trattamento con CHAMPIX deve iniziare generalmente 1-2 settimane prima di questa data (vedere paragrafo 5.1). I pazienti devono essere trattati con CHAMPIX per 12 settimane.

Per i pazienti che hanno smesso di fumare con successo alla fine della 12<sup>a</sup> settimana, si può prendere in considerazione un ulteriore ciclo di trattamento di 12 settimane con CHAMPIX alla dose di 1 mg due volte al giorno per il mantenimento dell'astinenza (vedere paragrafo 5.1).

Per i pazienti che non sono in grado o non sono disposti a smettere di fumare repentinamente, si deve prendere in considerazione un approccio graduale alla cessazione dell'abitudine al fumo. I pazienti devono ridurre l'abitudine al fumo durante le prime 12 settimane di trattamento e smettere entro la fine di questo periodo. I pazienti devono continuare ad assumere CHAMPIX per ulteriori 12 settimane per un totale di 24 settimane di trattamento (vedere paragrafo 5.1).

I pazienti che sono motivati, ma che non sono riusciti a smettere di fumare durante la precedente terapia con CHAMPIX, o che hanno ripreso a fumare dopo il trattamento, possono trarre beneficio da un altro tentativo di cessazione con CHAMPIX (vedere paragrafo 5.1).

Nei pazienti che non tollerano le reazioni avverse di CHAMPIX la dose può essere ridotta temporaneamente o in modo permanente a 0,5 mg due volte al giorno.

Nel corso della terapia per la cessazione dell'abitudine al fumo, il rischio di ricaduta è alto nel periodo immediatamente successivo alla fine del trattamento. Nei pazienti ad alto rischio di ricaduta, si può prendere in considerazione una riduzione graduale della dose (vedere paragrafo 4.4).

#### *Anziani*

Non è necessario un aggiustamento del dosaggio nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2). Poiché una riduzione della funzionalità renale è più probabile nei pazienti anziani, il medico prescrittore deve prendere in considerazione le condizioni renali dei pazienti anziani.

#### *Compromissione renale*

Non è necessario un aggiustamento del dosaggio nei pazienti con compromissione renale da lieve (clearance della creatinina > 50 ml/min e ≤ 80 ml/min) a moderata (clearance della creatinina ≥ 30 ml/min e ≤ 50 ml/min).

Nei pazienti con compromissione renale moderata che presentano reazioni avverse non tollerate la dose può essere ridotta a 1 mg una volta al giorno.

Nei pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina < 30 ml/min) la dose raccomandata di CHAMPIX è di 1 mg una volta al giorno. La somministrazione deve iniziare alla dose di 0,5 mg una volta al giorno per i primi 3 giorni, per poi essere aumentata ad 1 mg una volta al giorno. A causa dell'esperienza clinica insufficiente con CHAMPIX in pazienti che si trovano nella fase terminale della malattia renale, il trattamento non è raccomandato in questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 5.2).

#### *Compromissione epatica*

Non è necessario un aggiustamento del dosaggio nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

#### *Popolazione pediatrica*

Non è raccomandato l'uso di CHAMPIX nei pazienti pediatrici, poiché la sua efficacia in questa popolazione non è stata dimostrata (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

#### Modo di somministrazione

CHAMPIX è per uso orale e le compresse devono essere deglutite intere con acqua.

CHAMPIX può essere assunto a stomaco pieno o vuoto.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### Effetto della cessazione dell'abitudine al fumo

Le modificazioni fisiologiche che derivano dalla cessazione dell'abitudine al fumo, con o senza trattamento con CHAMPIX, possono alterare la farmacocinetica o la farmacodinamica di alcuni medicinali per i quali può essere necessario un aggiustamento del dosaggio (ad esempio teofillina, warfarin e insulina). Poiché il fumo induce il citocromo CYP1A2, la cessazione dell'abitudine al fumo può determinare un incremento dei livelli plasmatici dei substrati del CYP1A2.

### Sintomi neuropsichiatrici

Alterazioni del comportamento o del pensiero, ansia, psicosi, oscillazioni dell'umore, comportamento aggressivo, depressione, idee suicide e comportamento suicidario e tentativi di suicidio sono stati segnalati in pazienti che hanno cercato di smettere di fumare con CHAMPIX nella fase successiva alla commercializzazione del prodotto.

È stato condotto un ampio studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con farmaco attivo e con placebo per mettere a confronto il rischio di eventi neuropsichiatrici gravi in pazienti con e senza anamnesi psichiatrica trattati per la cessazione dell'abitudine al fumo con vareniclina, bupropione, terapia sostitutiva a base di nicotina (*NRT, Nicotine Replacement Therapy*) in cerotto o placebo. L'endpoint primario di sicurezza era un composito degli eventi avversi neuropsichiatrici che sono stati segnalati durante l'esperienza post-marketing.

L'uso di vareniclina in pazienti con o senza storia di malattia psichiatrica non era associato a un rischio aumentato degli eventi avversi neuropsichiatrici gravi dell'endpoint primario composito rispetto al placebo (vedere paragrafo 5.1 **Proprietà farmacodinamiche** – *Studio in soggetti con e senza storia di malattia psichiatrica*).

L'umore depresso, raramente associato a ideazione suicidaria e tentativi di suicidio, può essere un sintomo della sospensione di nicotina.

I medici devono essere consapevoli della possibile insorgenza di sintomi neuropsichiatrici gravi in pazienti che cercano di smettere di fumare con o senza trattamento. Nel caso in cui si verificano gravi sintomi neuropsichiatrici durante il trattamento con vareniclina, i pazienti devono interrompere la vareniclina immediatamente e contattare un medico per la ri-valutazione del trattamento.

### Storia di malattie psichiatriche

La cessazione dell'abitudine al fumo, con o senza farmacoterapia, è stata associata ad un'esacerbazione di patologie psichiatriche preesistenti (ad esempio depressione).

Gli studi su CHAMPIX sulla cessazione dell'abitudine al fumo hanno fornito dati in pazienti con una storia di malattie psichiatriche (vedere paragrafo 5.1).

In una sperimentazione clinica sulla cessazione dell'abitudine al fumo, eventi avversi neuropsichiatrici sono stati riferiti più frequentemente in pazienti con una storia di disturbi psichiatrici rispetto a quelli senza anamnesi psichiatrica, indipendentemente dal trattamento (vedere paragrafo 5.1).

È necessario fare attenzione nei pazienti con una storia di malattia psichiatrica e i pazienti devono essere consigliati di conseguenza.

### Crisi convulsive

Nel corso di sperimentazioni cliniche e nella fase post-marketing sono stati riportati casi di crisi convulsive in pazienti trattati con CHAMPIX, con o senza storia di crisi convulsive. CHAMPIX deve essere usato con cautela nei pazienti con storia di crisi convulsive o in altre condizioni che potrebbero abbassare la soglia epilettica.

### Interruzione del trattamento

Alla fine del trattamento, l'interruzione di CHAMPIX è stata associata ad un aumento di irritabilità, desiderio compulsivo di fumare, depressione e/o insonnia in fino al 3% dei pazienti. Di conseguenza il medico prescrittore deve informare il paziente e discutere o considerare la necessità di una riduzione graduale della dose.

### Eventi cardiovascolari

I pazienti che assumono CHAMPIX devono sapere che devono informare il proprio medico della comparsa di nuovi sintomi cardiovascolari o di un peggioramento degli stessi, nel caso manifestino segni e sintomi di infarto del miocardio o di ictus, devono consultare immediatamente un medico (vedere paragrafo 5.1).

### Reazioni di ipersensibilità

Nella fase post-marketing, in pazienti trattati con vareniclina, sono stati riportati casi di reazioni di ipersensibilità incluso angioedema. I segni clinici hanno incluso gonfiore di viso, bocca (lingua, labbra e gengive), collo (gola e laringe) ed estremità. Sono stati riportati casi di angioedema con pericolo di vita per il paziente e che hanno richiesto un urgente intervento medico a causa di una compromissione respiratoria. I pazienti nei quali si presentano questi sintomi devono interrompere il trattamento con vareniclina e contattare immediatamente un operatore sanitario.

### Reazioni cutanee

Nella fase post-marketing, in pazienti in trattamento con vareniclina ci sono state anche segnalazioni di reazioni cutanee rare ma severe, incluse la Sindrome di Stevens-Johnson e l'eritema multiforme. Poiché queste reazioni cutanee possono costituire un pericolo di vita per il paziente, i pazienti devono interrompere il trattamento alla prima comparsa dei sintomi di rash cutaneo o di reazioni cutanee e contattare immediatamente un operatore sanitario.

### Informazioni sugli eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per ciascuna compressa, cioè essenzialmente “senza sodio”.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Sulla base delle caratteristiche di vareniclina e dell'esperienza clinica ad oggi disponibile, CHAMPIX non presenta interazioni clinicamente significative con altri medicinali. Non è raccomandato un aggiustamento del dosaggio di CHAMPIX o dei medicinali co-somministrati di seguito elencati.

Gli studi *in vitro* indicano che è improbabile che vareniclina alteri la farmacocinetica dei composti che vengono principalmente metabolizzati dagli enzimi del citocromo P450.

Inoltre, poiché il metabolismo di vareniclina rappresenta meno del 10% della sua clearance, è improbabile che i farmaci che notoriamente agiscono sul sistema del citocromo P450 alterino la farmacocinetica di vareniclina (vedere paragrafo 5.2) e pertanto in questi casi non è necessario un aggiustamento del dosaggio di CHAMPIX.

Gli studi *in vitro* dimostrano che vareniclina alle concentrazioni terapeutiche non inibisce nell'uomo le proteine renali di trasporto. Pertanto, è improbabile che la vareniclina alteri l'effetto dei farmaci eliminati attraverso la secrezione renale (ad esempio metformina – vedere di seguito).

### Metformina

Vareniclina non ha alterato la farmacocinetica di metformina. Metformina non ha avuto effetti sulla farmacocinetica di vareniclina.

### Cimetidina

La co-somministrazione di cimetidina e vareniclina ha aumentato l'esposizione sistemica di vareniclina del 29% a causa di una riduzione della clearance renale di vareniclina. Non si raccomanda un aggiustamento di dosaggio in caso di co-somministrazione di cimetidina in soggetti con funzionalità renale normale o in pazienti con compromissione renale da lieve a moderata. In pazienti con compromissione renale severa, l'uso concomitante di cimetidina e vareniclina deve essere evitato.

### Digossina

Vareniclina non ha alterato la farmacocinetica di digossina allo *steady-state*.

### Warfarin

Vareniclina non ha alterato la farmacocinetica di warfarin. Il tempo di protrombina (INR) non è stato alterato dalla vareniclina. La stessa cessazione dell'abitudine al fumo può determinare alterazioni della farmacocinetica di warfarin (vedere paragrafo 4.4).

### Alcolici

I dati clinici su una potenziale interazione tra alcool e vareniclina sono limitati. Ci sono state segnalazioni post-marketing di aumento degli effetti tossici dell'alcool in pazienti trattati con vareniclina. Una relazione causale tra questi eventi e vareniclina non è stata stabilita.

### Uso con altre terapie per la cessazione dell'abitudine al fumo

#### Bupropione

Vareniclina non ha alterato la farmacocinetica di bupropione allo steady-state.

#### *Terapia sostitutiva a base di nicotina (NRT)*

Quando vareniclina e la NRT per via transdermica sono state somministrate insieme a soggetti fumatori per 12 giorni, è stata osservata una riduzione statisticamente significativa della pressione media sistolica (media 2,6 mmHg) misurata l'ultimo giorno dello studio. In questo studio, l'incidenza di nausea, cefalea, vomito, capogiro, dispepsia e stanchezza è stata superiore per la combinazione vareniclina ed NRT rispetto alla sola NRT.

La sicurezza e l'efficacia di CHAMPIX in combinazione con altre terapie per la cessazione dell'abitudine al fumo non è stata studiata.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Un moderato numero di dati sulle donne in gravidanza ha dimostrato che vareniclina non causa malformazioni o tossicità fetale/neonatale (vedere paragrafo 5.1).

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di vareniclina durante la gravidanza (vedere paragrafo 5.1).

### Allattamento

Non è noto se vareniclina viene escreta nel latte materno. Gli studi condotti su animali suggeriscono che vareniclina viene escreta nel latte materno. La decisione se continuare/interrompere l'allattamento con latte materno o continuare/interrompere la terapia con CHAMPIX deve essere presa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino ed il beneficio della terapia con CHAMPIX per la donna.

### Fertilità

Non ci sono dati clinici sugli effetti della vareniclina sulla fertilità.

I dati non clinici non mostrano rischi per l'uomo, sulla base degli studi di fertilità standard su maschi e femmine effettuati nei topi (vedere paragrafo 5.3).

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

CHAMPIX può alterare in modo trascurabile o lieve la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. CHAMPIX può causare capogiri, sonnolenza e perdita di coscienza transitoria, e pertanto può alterare la capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari. Si consiglia ai pazienti di non guidare, utilizzare macchinari complessi o intraprendere attività potenzialmente pericolose fino a quando non sia noto se questo medicinale altera la capacità di svolgere queste attività.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riassunto del profilo di sicurezza

La cessazione dell'abitudine al fumo con o senza trattamento è associata a diversi sintomi. Ad esempio, in pazienti che cercano di smettere di fumare sono stati riportati stati d'animo disforico o

umore depresso; insonnia, irritabilità, frustrazione o rabbia; ansia, difficoltà di concentrazione; irrequietezza; riduzione della frequenza cardiaca; aumento dell'appetito o aumento di peso. Non è stato fatto un tentativo né relativamente al disegno degli studi né per quanto concerne l'analisi degli studi con CHAMPIX per distinguere le reazioni avverse associate al trattamento con il farmaco in studio da quelli possibilmente associati alla sospensione di nicotina. Le reazioni avverse si basano sulla valutazione dei dati di studi pre-marketing di fase 2 e 3 e sono aggiornate in base ai dati combinati di 18 studi controllati con placebo pre- e post-marketing, comprendenti circa 5.000 pazienti trattati con vareniclina.

In pazienti trattati con la dose raccomandata di 1 mg due volte al giorno, dopo un periodo iniziale di aumento graduale della dose l'evento avverso più comunemente segnalato è stato la nausea (28,6%). Nella maggior parte dei casi la nausea si è verificata nella fase iniziale del periodo di trattamento, è stata di severità da lieve a moderata ed ha raramente comportato l'interruzione del trattamento.

#### Tabella delle reazioni avverse

Nella tabella sottostante tutte le reazioni avverse che si sono verificate con un'incidenza superiore al placebo sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e frequenza (molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$  a  $\leq 1/100$ ) e raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )). All'interno di ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine di gravità decrescente.

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Reazioni avverse da farmaco</b>
<b>Infezioni e infestazioni</b>	
Molto comune	Nasofaringite
Comune	Bronchite, sinusite
Non comune	Infezioni micotiche, infezioni virali
<b>Disturbi del sistema emolinfopoietico</b>	
Raro	Diminuzione della conta piastrinica
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
Comune	Aumento ponderale, riduzione dell'appetito, aumento dell'appetito
Non comune	Iperglicemia
Raro	Diabete mellito, polidipsia
<b>Disturbi psichiatrici</b>	
Molto comune	Alterazione dell'attività onirica, insonnia
Non comune	Ideazione suicidaria, aggressività, reazioni di panico, alterazioni del pensiero, irrequietezza, alterazioni degli stati d'animo, depressione*, ansia*, allucinazioni*, aumento della libido, calo della libido
Raro	Psicosi, sonnambulismo, comportamento anomalo, disforia, bradifrenia
Non Nota	Ideazione suicida, sicosi, aggressività, comportamento anomalo, sonnambulismo
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Molto comune	Cefalea
Comune	Sonnolenza, capogiro, disgeusia
Non comune	Crisi convulsive, tremori, letargia, ipoestesia
Raro	Accidenti cerebrovascolari, ipertonia, disartria, alterazione della coordinazione, ipogeusia, alterazione del ritmo circadiano del sonno
Non nota	Perdita di coscienza transitoria
<b>Patologie dell'occhio</b>	
Non comune	Congiuntivite, dolore oculare
Raro	Scotoma, alterazione del colore della sclera, midriasi, fotofobia, miopia, aumento della lacrimazione
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	
Non comune	Tinnito

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Reazioni avverse da farmaco</b>
<b>Patologie cardiache</b>	
Non comune	Infarto del miocardio, angina pectoris, tachicardia, palpitazioni, aumento della frequenza cardiaca
Raro	Fibrillazione atriale, depressione del segmento ST all'elettrocardiogramma, riduzione dell'ampiezza dell'onda T all'elettrocardiogramma
<b>Patologie Vascolari</b>	
Non comune	Aumento della pressione arteriosa, vampate di calore
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Comune	Dispnea, tosse
Non comune	Infiammazione delle vie respiratorie superiori, congestione delle vie aeree, disfonia, rinite allergica, irritazione alla gola, congestione sinusale, sindrome della tosse delle vie aeree superiori, rinorrea
Raro	Dolore laringeo, russare
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Molto comune	Nausea
Comune	Reflusso gastroesofageo, vomito, stipsi, diarrea, distensione addominale, dolore addominale, mal di denti, dispepsia, flatulenza, bocca secca
Non comune	Ematochezia, gastrite, alterazione delle abitudini intestinali, eruttazione, stomatite aftosa, dolore gengivale
Raro	Ematemesi, feci alterate, lingua patinata
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Comune	Rash, prurito
Non comune	Eritema, acne, iperidrosi, sudorazioni notturne
Raro	Reazioni cutanee severe, incluse Sindrome di Stevens-Johnson ed Eritema Multiforme, angioedema
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	
Comune	Artralgia, mialgia, mal di schiena
Non comune	Spasmi muscolari, dolore toracico muscoloscheletrico,
Raro	Rigidità articolare, costocondrite
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
Non comune	Pollachiuria, nicturia
Raro	Glicosuria, poliuria
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	
Non comune	Menorragia
Raro	Secrezione vaginale, disfunzioni sessuali
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Comune	Dolore toracico, affaticamento
Non comune	Disturbi al torace, sindrome simil- influenzale, piressia, astenia, malessere
Raro	Sensazione di freddo, cisti
<b>Esami diagnostici</b>	
Comune	Alterazione dei test di funzionalità epatica
Raro	Alterazione dei test sul liquido seminale, aumento della proteina C-reattiva, riduzione della calcemia
*Le frequenze sono stimate da uno studio di coorte osservazionale post-marketing	

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

## 4.9 Sovradosaggio

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio negli studi clinici condotti nella fase che ha preceduto la commercializzazione.

In caso di sovradosaggio, si devono avviare le necessarie misure standard di supporto.

E' stato dimostrato che la vareniclina è dializzabile in pazienti che si trovano nella fase terminale della malattia renale (vedere paragrafo 5.2); tuttavia, non vi è esperienza con la dialisi a seguito di sovradosaggio.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri farmaci del sistema nervoso; Farmaci usati nei disturbi da dipendenza; Farmaci usati nella dipendenza da nicotina, codice ATC: NO7BA03

#### Meccanismo d'azione

Vareniclina si lega con elevata affinità e selettività ai recettori nicotinici neuronali dell'acetilcolina  $\alpha 4\beta 2$ , dove agisce come un agonista parziale, composto che possiede sia attività agonista, con un'efficacia intrinseca inferiore a quella della nicotina, che attività antagonista in presenza di nicotina.

Gli studi di elettrofisiologia *in vitro* e gli studi neurochimici *in vivo* hanno dimostrato che vareniclina si lega ai recettori nicotinici neuronali dell'acetilcolina  $\alpha 4\beta 2$  e stimola l'attività mediata dai recettori, ma in misura significativamente inferiore rispetto alla nicotina. La nicotina compete per lo stesso sito di legame  $\alpha 4\beta 2$  nAChR per il quale vareniclina possiede una maggiore affinità. Pertanto, vareniclina può bloccare in modo efficace la capacità della nicotina di attivare appieno i recettori  $\alpha 4\beta 2$  ed il sistema dopaminergico mesolimbico, il meccanismo neuronale alla base del rinforzo e della gratificazione sperimentati con l'abitudine al fumo. La vareniclina è altamente selettiva e si lega al sottotipo del recettore  $\alpha 4\beta 2$  ( $K_i=0,15$  nM) in misura più potente rispetto agli altri recettori nicotinici comuni ( $\alpha 3\beta 4$   $K_i=84$  nM,  $\alpha 7$   $K_i= 620$  nM,  $\alpha 1\beta\gamma\delta$   $K_i= 3.400$  nM), o ai recettori e trasportatori non nicotinici ( $K_i > 1\mu M$ , ad eccezione dei recettori 5-HT<sub>3</sub>:  $K_i=350$  nM).

#### Effetti farmacodinamici

L'efficacia di CHAMPIX nella cessazione dell'abitudine al fumo è il risultato dell'attività agonista parziale della vareniclina a livello del recettore nicotinic  $\alpha 4\beta 2$  dove il suo legame produce un effetto sufficiente ad alleviare i sintomi del desiderio compulsivo e dell'astinenza (attività agonista), determinando contemporaneamente una riduzione degli effetti della gratificazione e del rinforzo dell'abitudine al fumo, impedendo il legame nicotinic ai recettori  $\alpha 4\beta 2$  (attività antagonista).

#### Efficacia e sicurezza clinica

Le terapie per la cessazione dell'abitudine al fumo hanno maggiore probabilità di successo in pazienti motivati a smettere di fumare e che ricevono consigli e supporto aggiuntivi.

L'efficacia di CHAMPIX nella cessazione dell'abitudine al fumo è stata dimostrata in 3 studi clinici che hanno coinvolto fumatori cronici ( $\geq 10$  sigarette al giorno). Duemilaseicentodiciannove (2.619) pazienti sono stati trattati con CHAMPIX 1 mg BID (aumento graduale della dose durante la prima settimana), 669 pazienti hanno ricevuto bupropione 150mg BID (anch'esso aumentato gradualmente) e 684 pazienti hanno ricevuto placebo.

### Studi clinici di confronto

Due identici studi clinici prospettici in doppio cieco hanno confrontato l'efficacia di CHAMPIX (1 mg due volte al giorno), bupropione a rilascio prolungato (150 mg due volte al giorno) e placebo nella cessazione dell'abitudine al fumo. In questi studi della durata di 52 settimane, i pazienti hanno ricevuto il trattamento per 12 settimane, seguite da una fase di 40 settimane senza trattamento.

L'endpoint primario dei due studi era costituito dalla Percentuale di Cessazione Continua di 4 settimane (*4 week Continuous Quit Rate - 4W-CQR*) dalla 9<sup>a</sup> alla 12<sup>a</sup> settimana, confermata dal livello di monossido di carbonio (CO). L'endpoint primario per CHAMPIX ha dimostrato una superiorità statistica rispetto a bupropione e placebo.

Dopo la fase di 40 settimane senza trattamento, un endpoint secondario chiave per entrambi gli studi è stato la Percentuale di Astinenza Continua (*Continuous Abstinence Rate - CA*) alla 52<sup>a</sup> settimana. La CA è stata definita come la proporzione di tutti i soggetti trattati che non hanno fumato (neanche una tirata di sigaretta) dalla 9<sup>a</sup> alla 52<sup>a</sup> settimana e che non hanno presentato una misurazione di CO espirato > 10 ppm.

La 4W-CQR (dalla 9<sup>a</sup> alla 12<sup>a</sup> settimana) e la percentuale di CA (dalla 9<sup>a</sup> alla 52<sup>a</sup> settimana) relative agli studi 1 e 2 sono incluse nella seguente tabella:

	Studio 1 (n=1.022)		Studio 2 (n=1.023)	
	4W CQR	CA sett. 9-52	4W CQR	CA sett. 9-52
CHAMPIX	44,4%	22,1%	44,0%	23,0%
Bupropione	29,5%	16,4%	30,0%	15,0%
Placebo	17,7%	8,4%	17,7%	10,3%
Odds ratio CHAMPIX <i>versus</i> placebo	3,91 p < 0,0001	3,13 p < 0,0001	3,85 p < 0,0001	2,66 p < 0,0001
Odds ratio CHAMPIX <i>versus</i> bupropione	1,96 p < 0,0001	1,45 p = 0,0640	1,89 p < 0,0001	1,72 p = 0,0062

### Pazienti che hanno riportato effetti su desiderio compulsivo, astinenza e rinforzo dell'abitudine al fumo

Attraverso gli Studi 1 e 2 durante il trattamento attivo, il desiderio compulsivo e l'astinenza dall'abitudine al fumo si sono ridotti significativamente nei pazienti randomizzati al trattamento con CHAMPIX rispetto al placebo. CHAMPIX ha inoltre ridotto significativamente rispetto al placebo gli effetti di rinforzo dell'abitudine al fumo che possono perpetuare il comportamento di abitudine al fumo in pazienti che fumano durante il trattamento. L'effetto di vareniclina su desiderio compulsivo, astinenza e rinforzo dell'abitudine al fumo non sono stati misurati durante la fase di follow-up a lungo termine senza trattamento.

### Studio sul mantenimento dell'astinenza

Il terzo studio ha valutato il beneficio di un ulteriore periodo di trattamento di 12 settimane con CHAMPIX sul mantenimento dell'astinenza. I pazienti in questo studio (n=1.927) hanno ricevuto CHAMPIX in aperto alla dose di 1 mg due volte al giorno per 12 settimane. I pazienti che hanno smesso di fumare entro la 12<sup>a</sup> settimana sono stati poi randomizzati al trattamento con CHAMPIX (1 mg due volte al giorno) o con placebo per ulteriori 12 settimane per una durata totale dello studio di 52 settimane.

L'endpoint principale dello studio era la percentuale di astinenza continua confermata dal livello di CO dalla 13<sup>a</sup> alla 24<sup>a</sup> settimana nella fase di trattamento in doppio cieco. Un endpoint secondario chiave è stato la percentuale di astinenza continua (CA) dalla 13<sup>a</sup> alla 52<sup>a</sup> settimana.

Questo studio ha dimostrato il beneficio di un ulteriore periodo di trattamento di 12 settimane con CHAMPIX 1 mg due volte al giorno rispetto al placebo per il mantenimento della cessazione dell'abitudine al fumo; la superiorità rispetto al placebo per la CA si è mantenuta fino alla 52<sup>a</sup> settimana. I risultati chiave sono riassunti nella seguente tabella:

**Percentuali di astinenza continua in soggetti trattati con Champix rispetto al placebo**

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

\*CA: percentuale di astinenza continua

L'esperienza con CHAMPIX nella popolazione di etnia afro-americana è attualmente limitata per poterne determinare l'efficacia clinica.

*Data di cessazione flessibile tra la 1<sup>a</sup> e la 5<sup>a</sup> settimana*

L'efficacia e la sicurezza di vareniclina sono state valutate nei fumatori ai quali era stata accordata la flessibilità di cessare il trattamento tra la 1<sup>a</sup> e la 5<sup>a</sup> settimana di trattamento. In questo studio di 24 settimane, c'è stato un periodo di trattamento sui pazienti di 12 settimane, seguito da una fase di follow-up di 12 settimane senza trattamento. La percentuale di cessazione continua di 4 settimane (4W-CQR) alla settimana 9-12 per vareniclina e placebo è stata rispettivamente del 53,9% e del 19,4% (differenza = 34,5%, IC a 95%: 27,0% - 42,0%) e la percentuale di astinenza continua (CA) alla settimana 9-24 è stata del 35,2% (vareniclina) vs. 12,7% (placebo) (differenza = 22,5%, IC a 95%: 15,8% - 29,1%). Ai pazienti che non vogliono o non riescono a fissare la data di cessazione entro le settimane 1-2, può essere proposto di iniziare il trattamento e quindi scegliere la propria data di cessazione individuale entro la 5<sup>a</sup> settimana.

*Studio in soggetti ri-trattati con CHAMPIX:*

CHAMPIX è stato valutato in uno studio controllato con placebo, in doppio cieco, su 494 pazienti che avevano precedentemente tentato di smettere di fumare con CHAMPIX, ma che non erano riusciti a smettere o hanno ripreso a fumare dopo il trattamento. Sono stati esclusi i soggetti che hanno presentato un evento avverso preoccupante durante il precedente trattamento. I soggetti sono stati randomizzati con rapporto 1:1 per ricevere CHAMPIX 1 mg 2 volte al giorno (N=249) o placebo (N=245) per un trattamento della durata di 12 settimane e successivamente seguiti per 40 settimane dopo il trattamento. I pazienti inclusi in questo studio avevano assunto CHAMPIX in passato per tentare di smettere di fumare (per un trattamento della durata totale di almeno due settimane), almeno tre mesi prima dell'ingresso nello studio e avevano fumato per almeno quattro settimane.

I pazienti trattati con CHAMPIX hanno mostrato un tasso maggiore di astinenza confermata dal livello di CO dalla settimana 9 alla 12 e dalla settimana 9 alla 52 rispetto ai soggetti trattati con placebo. I risultati chiave sono riassunti nella tabella seguente:

**Percentuali di astinenza continua in soggetti trattati con Champix rispetto al placebo**

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

\*CA: percentuale di astinenza continua

*Approccio graduale alla cessazione dell'abitudine al fumo*

CHAMPIX è stato valutato in uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 52 settimane, su 1.510 soggetti che non erano in grado di o non erano disposti a smettere di fumare entro quattro settimane, ma erano disposti a ridurre gradualmente l'abitudine al fumo in un periodo di 12 settimane prima di smettere. I soggetti sono stati randomizzati a CHAMPIX 1 mg due volte al giorno (n=760) o a placebo (n=750) per 24 settimane e sono stati sottoposti a follow-up successivo al

trattamento fino alla settimana 52. Ai soggetti è stato richiesto di ridurre il numero di sigarette fumate di almeno il 50% entro la fine delle prime quattro settimane di trattamento, con una ulteriore riduzione del 50% dalla settimana quattro alla settimana otto di trattamento, con l'obiettivo di raggiungere l'astinenza completa entro le prime 12 settimane. Dopo la fase iniziale di riduzione di 12 settimane, i soggetti hanno continuato il trattamento per altre 12 settimane. I soggetti trattati con CHAMPIX hanno mostrato una percentuale significativamente maggiore di astinenza continua rispetto al placebo; i risultati chiave sono riassunti nella tabella seguente:

**Percentuali di astinenza continua in soggetti trattati con Champix rispetto al placebo**

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

\*CA: percentuale di astinenza continua

Il profilo di sicurezza di CHAMPIX in questo studio è risultato essere coerente con quello degli studi pre-marketing.

*Soggetti con malattia cardiovascolare*

CHAMPIX è stato valutato in uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, in pazienti con malattia cardiovascolare stabile (diversa dall'ipertensione o in aggiunta all'ipertensione), che avevano ricevuto una diagnosi da più di 2 mesi. I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con CHAMPIX 1 mg due volte al giorno (n=353) o con placebo (n=350) per 12 settimane, e sono stati seguiti successivamente per 40 settimane dopo il trattamento. La percentuale di cessazione continua di 4 settimane (4W-CQR) per vareniclina e placebo è stata rispettivamente del 47,3% e 14,3%, e la percentuale di astinenza continua (CA) alla settimana 9-52 è stata del 19,8% per vareniclina vs il 7,4% per il placebo.

I decessi e gli eventi cardiovascolari gravi sono stati assegnati da un comitato in cieco. I seguenti eventi assegnati si sono verificati con una frequenza  $\geq 1\%$  in entrambi i gruppi di trattamento durante il trattamento (o nei 30 giorni successivi al trattamento): infarto del miocardio non fatale (1,1% vs. 0,3% rispettivamente per CHAMPIX e placebo) e ospedalizzazione per angina pectoris (0,6% vs. 1,1%). Durante il periodo di follow-up successivo al trattamento fino a 52 settimane, gli eventi assegnati includevano necessità di rivascolarizzazione coronarica (2,0% vs. 0,6%), ospedalizzazione per angina pectoris (1,7% vs. 1,1%) e nuova diagnosi di malattia vascolare periferica (PVD) o ricovero per una procedura di PVD (1,4% vs. 0,6%). Alcuni pazienti che hanno richiesto una rivascolarizzazione coronarica sono stati sottoposti alla procedura nell'ambito della gestione dell'infarto del miocardio non fatale e dell'ospedalizzazione per angina. Nel corso dello studio di 52 settimane, la morte cardiovascolare si è verificata nello 0,3% dei pazienti nel braccio con CHAMPIX e nello 0,6% dei pazienti nel braccio con placebo.

È stata condotta una metanalisi di 15 studi clinici, con durata di trattamento  $\geq 12$  settimane, su 7.002 pazienti (4.190 con CHAMPIX, 2.812 con placebo), per determinare sistematicamente la sicurezza cardiovascolare di CHAMPIX. La metanalisi include anche lo studio sopra descritto, condotto su pazienti con malattia cardiovascolare stabile.

L'analisi chiave sulla sicurezza cardiovascolare include la determinazione della manifestazione e del momento di insorgenza di un endpoint composito rappresentato da eventi avversi cardiovascolari gravi (MACE - *Major Adverse Cardiovascular Events*), definiti come morte cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale e ictus non fatale. Questi eventi compresi nell'endpoint sono stati assegnati da un comitato indipendente in cieco. In complesso, si è rilevata l'insorgenza di un numero limitato di MACE durante il trattamento negli studi clinici oggetto della metanalisi (CHAMPIX 7 [0,17%]; placebo 2 [0,07%]). Si è inoltre rilevata l'insorgenza di un numero limitato di MACE nei 30 giorni successivi alla conclusione del trattamento (CHAMPIX 13 [0,31%]; placebo 6 [0,21%]).

La metanalisi ha dimostrato che l'esposizione a CHAMPIX ha portato a un rapporto di rischio di MACE del 2,83 (95% intervallo di confidenza, da 0,76 a 10,55, p=0,12) per i pazienti in corso di trattamento e dell'1,95 (95% intervallo di confidenza, da 0,79 a 4,82, p=0,15) per i pazienti nei 30 giorni successivi alla conclusione del trattamento. Questi risultati rappresentano rispettivamente un aumento dell'esposizione di 6,5 eventi MACE e di 6,3 eventi MACE per 1.000 pazienti-anno. Il rapporto di rischio di MACE è risultato maggiore nei pazienti con altri fattori di rischio cardiovascolare oltre al fumo rispetto a quello riscontrato nei pazienti senza altri fattori di rischio cardiovascolare oltre al fumo. Nella metanalisi, i tassi di mortalità per tutte le cause (CHAMPIX 6 [0,14%]; placebo 7 [0,25%]) e di mortalità cardiovascolare (CHAMPIX 2 [0,05%]; placebo 2 [0,07%]) sono risultati simili nei gruppi con CHAMPIX rispetto ai gruppi con placebo.

*Studio di valutazione sulla sicurezza cardiovascolare in soggetti con e senza una storia di disturbo psichiatrico*

La sicurezza cardiovascolare (CV) di CHAMPIX è stata valutata nello Studio in soggetti con e senza una storia di disturbo psichiatrico (studio principale; vedere il paragrafo 5.1 – *Sicurezza neuropsichiatrica*) e nella sua estensione senza trattamento, nello Studio di valutazione della sicurezza cardiovascolare, nel quale sono stati arruolati 4595 dei 6293 soggetti che hanno completato lo studio principale (N=8058) e che sono stati seguiti fino alla settimana 52. Di tutti i soggetti trattati nello studio principale, 1749 (21,7%) avevano un rischio cardiovascolare medio e 644 (8,0%) avevano un rischio cardiovascolare elevato, come definito dal punteggio Framingham.

L'endpoint cardiovascolare primario era di stabilire gli eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE), definiti come morte cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale o ictus non fatale durante il trattamento. I decessi e gli eventi cardiovascolari sono stati valutati in cieco da un comitato indipendente.

La tabella seguente mostra l'incidenza di MACE e i rapporti di rischio vs. placebo per tutti i gruppi di trattamento nel corso del trattamento, e cumulativi per il trattamento per più di 30 giorni e fino al termine dello studio.

	<b><u>CHAMPIX</u></b> <b><u>N=2016</u></b>	<b><u>Bupropione</u></b> <b><u>N=2006</u></b>	<b><u>NRT</u></b> <b><u>N=2022</u></b>	<b><u>Placebo</u></b> <b><u>N=2014</u></b>
<b><i>Durante il trattamento</i></b>				
<b><u>MACE, n (%)</u></b>	<b><u>1 (0,05)</u></b>	<b><u>2 (0,10)</u></b>	<b><u>1 (0,05)</u></b>	<b><u>4 (0,20)</u></b>
<b><u>Hazard Ratio (95% IC) vs. placebo</u></b>	<b><u>0,29 (0,05 - 1,68)</u></b>	<b><u>0,50 (0,10 - 2,50)</u></b>	<b><u>0,29 (0,05 - 1,70)</u></b>	
<b><i>Durante il trattamento per più 30 giorni</i></b>				
<b><u>MACE, n (%)</u></b>	<b><u>1 (0,05)</u></b>	<b><u>2 (0,10)</u></b>	<b><u>2 (0,10)</u></b>	<b><u>4 (0,20)</u></b>
<b><u>Hazard Ratio (95% IC) vs. placebo</u></b>	<b><u>0,29 (0,05 - 1,70)</u></b>	<b><u>0,51 (0,10 - 2,51)</u></b>	<b><u>0,50 (0,10 - 2,48)</u></b>	
<b><i>Fino al termine dello Studio</i></b>				
<b><u>MACE, n (%)</u></b>	<b><u>3 (0,15)</u></b>	<b><u>9 (0,45)</u></b>	<b><u>6 (0,30)</u></b>	<b><u>8 (0,40)</u></b>
<b><u>Hazard Ratio (95% IC) vs. placebo</u></b>	<b><u>0,39 (0,12 - 1,27)</u></b>	<b><u>1,09 (0,42 - 2,83)</u></b>	<b><u>0,75 (0,26 - 2,13)</u></b>	

L'uso di CHAMPIX, bupropione e NRT non è stato associato a un aumento del rischio di eventi cardiovascolari nei fumatori trattati fino a 12 settimane e seguiti fino a 1 anno rispetto al placebo, sebbene a causa del numero relativamente basso di eventi complessivi, non possa essere completamente esclusa un'associazione.

*Soggetti con malattia polmonare cronica ostruttiva lieve o moderata BPCO*

La sicurezza e l'efficacia di CHAMPIX (1 mg due volte al giorno) per la cessazione dell'abitudine al fumo nei soggetti con BPCO da lieve a moderata sono state dimostrate con uno studio clinico in doppio cieco randomizzato, controllato con placebo. In questo studio della durata di 52 settimane, i pazienti hanno ricevuto un trattamento per 12 settimane, seguito da una fase di follow-up senza trattamento di 40 settimane. L'endpoint primario dello studio era costituito dalla Percentuale di

Cessazione Continua di 4 settimane (4W-CQR) dalla 9<sup>a</sup> alla 12<sup>a</sup> settimana, e un endpoint secondario era la Percentuale di Astinenza Continua (CA) dalla 9<sup>a</sup> alla 52<sup>a</sup> settimana. Il profilo di sicurezza della vareniclina era paragonabile a quanto riscontrato in altri studi clinici nella popolazione generale, compresa la sicurezza polmonare. I risultati per la 4W-CQR (dalla 9<sup>a</sup> alla 12<sup>a</sup> settimana) e la percentuale di CA (dalla 9<sup>a</sup> alla 52<sup>a</sup> settimana) sono evidenziati nella tabella seguente:

	4W CQR	CA sett. 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

#### *Studio in soggetti con una storia di depressione maggiore*

L'efficacia di vareniclina è stata confermata da uno studio randomizzato, controllato con placebo su 525 soggetti con una storia di depressione maggiore nei due anni precedenti o in trattamento stabile. La percentuale di questi pazienti che ha cessato di fumare è risultata simile a quella riportata per la popolazione generale. La percentuale di astinenza continua è stata del 35,9% nel gruppo di pazienti trattati con vareniclina *versus* il 15,6% nel gruppo di pazienti trattati con placebo tra la 9<sup>a</sup> e la 12<sup>a</sup> settimana (OR 3.35 (95% CI 2.16-5.21)) e tra la 9<sup>a</sup> e la 52<sup>a</sup> settimana è stata di 20,3% *versus* il 10,4% rispettivamente (OR 2.36 (95% CI 1.40-3.98)).

Gli eventi avversi più comuni ( $\geq 10\%$ ) nei soggetti che assumevano vareniclina sono stati nausea (27,0% *vs* 10,4% con placebo), cefalea (16,8% *vs* 11,2%), sogni anormali (11,3% *vs* 8,2%), insonnia (10,9% *vs* 4,8%) e irritabilità (10,9% *vs* 8,2%). Le scale di valutazione psichiatrica non hanno evidenziato nessuna differenza tra il gruppo di pazienti trattati con vareniclina e il gruppo di pazienti trattati con placebo e nessun peggioramento globale della depressione durante lo studio in nessuno dei due gruppi di pazienti.

#### *Studio su pazienti con schizofrenia stabile o disturbo schizoaffettivo*

La sicurezza e la tollerabilità di vareniclina sono state valutate in uno studio in doppio cieco condotto su 128 fumatori con schizofrenia stabile o disturbo schizoaffettivo, in trattamento con antipsicotici, randomizzati in rapporto di 2:1 al trattamento con vareniclina (1 mg due volte al giorno) o con placebo per 12 settimane, con 12 settimane di follow-up senza farmaco.

Nei pazienti che assumevano vareniclina gli eventi avversi più comuni sono stati nausea (23,8% *vs* 14,0% con placebo), mal di testa (10,7% *vs* 18,6% con placebo) e vomito (10,7% *vs* 9,3% con placebo). Tra gli eventi avversi neuropsichiatrici segnalati, l'insonnia è stato l'unico evento segnalato in entrambi i gruppi di trattamento in un numero di pazienti  $\geq 5\%$ , ad un tasso più elevato nel gruppo con vareniclina rispetto al placebo (9,5% *vs* 4,7%).

In generale, in entrambi i gruppi di trattamento non si è verificato un peggioramento della schizofrenia, misurato in base alle scale psichiatriche, e non si sono manifestati cambiamenti generali dei segni extrapiramidali.

Nel gruppo con vareniclina rispetto al placebo una percentuale maggiore di pazienti ha riportato ideazione o comportamento suicidari prima dell'arruolamento (anamnesi remota) e dopo la conclusione del periodo di trattamento attivo (nei giorni dal 33 all'85 dopo l'ultima dose di trattamento). Durante il periodo di trattamento attivo, l'incidenza di eventi correlati al suicidio è stata simile tra i pazienti trattati con vareniclina e quelli trattati con placebo (11 *vs* 9,3% rispettivamente). La percentuale di pazienti con eventi correlati al suicidio nella fase di trattamento attivo rispetto alla fase successiva al trattamento è rimasta invariata nel gruppo con vareniclina; nel gruppo con placebo questa percentuale è risultata inferiore nella fase successiva al trattamento. Anche se non ci sono stati dei suicidi portati a termine, si è verificato un tentativo di suicidio in un paziente in trattamento con vareniclina la cui anamnesi remota includeva svariati tentativi analoghi. I dati limitati disponibili a

seguito di questo singolo studio sulla cessazione dell'abitudine al fumo non consentono di trarre conclusioni definitive sulla sicurezza nei pazienti con schizofrenia o disturbo schizoaffettivo.

*Sicurezza neuropsichiatrica Studio sulla sicurezza neuropsichiatrica in soggetti con e senza una storia di disturbo psichiatrico*

Vareniclina è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con farmaco attivo e con placebo in soggetti con una storia di disturbo psichiatrico (coorte psichiatrica, N=4074) e senza anamnesi psichiatrica (coorte non psichiatrica, N=3984). I soggetti, di età compresa tra 18 e 75 anni, che fumavano almeno 10 sigarette al giorno, sono stati randomizzati con un rapporto 1:1:1:1 per ricevere vareniclina 1 mg 2 volte al giorno, bupropione SR 150 mg 2 volte al giorno, terapia sostitutiva a base di nicotina (NRT, Nicotine Replacement Therapy) in cerotto 21 mg/die con riduzione graduale della dose o placebo per un periodo di trattamento di 12 settimane; successivamente, sono stati seguiti per altre 12 settimane dopo il trattamento.

L'endpoint primario di sicurezza era un composito dei seguenti eventi avversi neuropsichiatrici (NPS): eventi severi di ansia, depressione, sentirsi strano, o ostilità e/o eventi avversi moderati o severi di agitazione, aggressività, deliri, allucinazioni, ideazione omicida, mania, panico, paranoia, psicosi, ideazione suicidaria, comportamento suicidario o suicidio portato a termine.

La tabella seguente mostra le percentuali dell'endpoint primario composito degli eventi avversi NPS per gruppo di trattamento e le differenze nel rischio (DR) (95% IC) rispetto al placebo nella **coorte non psichiatrica**.

La tabella mostra, inoltre, l'endpoint composito degli eventi avversi (EA) NPS di intensità severa:

	<b>Coorte non psichiatrica N=3984</b>			
	<b>Vareniclina</b>	<b>Bupropione</b>	<b>NRT</b>	<b>Placebo</b>
<b>Numero di pazienti trattati</b>	990	989	1006	999
<b>Endpoint primario composito degli EA NPS, n (%)</b>	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
<b>DR (95% IC) vs placebo</b>	-1,28 (-2,40 -0,15)	-0,08 (-1,37- 1,21)	-0,21 (-1,54- 1,12)	
<b>Endpoint composito degli EA NPS di intensità severa, n (%)</b>	1 (0,1)	4 (0,4)	3 (0,3)	5 (0,5)

EA, evento avverso; NRT = terapia sostitutiva a base di nicotina in cerotto

Le percentuali di eventi nell'endpoint composito erano basse in tutti i gruppi di trattamento ed erano simili o inferiori per ognuno dei trattamenti attivi rispetto al placebo. L'uso di vareniclina, bupropione e NRT nella coorte non psichiatrica non era associato ad un incremento significativo del rischio di eventi avversi NPS dell'endpoint primario composito rispetto a placebo (gli IC al 95% erano inferiori a zero o comprendevano lo zero).

Nella coorte non psichiatrica, la percentuale di soggetti con ideazione e/o comportamento suicidario in base alla Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) era simile tra il gruppo vareniclina e il gruppo placebo durante il trattamento e il follow-up senza trattamento, come mostrato nella tabella seguente:

	<b>Coorte non psichiatrica</b> <b>N=3984</b>			
	<b>Vareniclina</b>	<b>Bupropione</b>	<b>NRT</b>	<b>Placebo</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>Durante il trattamento</b>				
Numero valutato	988	983	996	995
Comportamento e/o ideazione suicidaria	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Comportamento suicidario	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Ideazione suicidaria	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
<b>Durante il follow-up</b>				
Numero valutato	807	816	800	805
Comportamento e/o ideazione suicidaria	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Comportamento suicidario	0	1 (0,1)	0	0
Ideazione suicidaria	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

NRT = terapia sostitutiva a base di nicotina in cerotto

Si è verificato un caso di suicidio portato a termine durante il trattamento in un soggetto del gruppo placebo nella coorte non psichiatrica.

La tabella seguente mostra le percentuali dell'endpoint primario composito degli eventi avversi NPS per gruppo di trattamento e le DR (95% IC) rispetto al placebo nella **coorte psichiatrica**. Sono anche indicate le singole componenti dell'endpoint.

La tabella mostra, inoltre, l'endpoint composito degli EA NPS di intensità severa:

	<b>Coorte psichiatrica</b> <b>N=4074</b>			
	<b>Vareniclina</b>	<b>Bupropione</b>	<b>NRT</b>	<b>Placebo</b>
<b>Numero di pazienti trattati</b>	1026	1017	1016	1015
<b>Endpoint primario composito degli EA NPS, n (%)</b>	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
<b>DR (95% IC) vs placebo</b>	1,59 (-0,42- 3,59)	1,78 (-0,24- 3,81)	0,37 (-1,53- 2,26)	
<b>Componenti dell'endpoint primario degli EA NPS, n (%):</b>				
Ansia <sup>a</sup>	5 (0,5)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Depressione <sup>a</sup>	6 (0,6)	4 (0,4)	7 (0,7)	6 (0,6)
Senso di stranezza <sup>a</sup>	0	1 (0,1)	0	0
Ostilità	0	0	0	0
Agitazione <sup>b</sup>	25 (2,4)	29 (2,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
Aggressività <sup>b</sup>	14 (1,4)	9 (0,9)	7 (0,7)	8 (0,8)
Deliri <sup>b</sup>	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Allucinazioni <sup>b</sup>	5 (0,5)	4 (0,4)	2 (0,2)	2 (0,2)

Ideazione omicida <sup>b</sup>	0	0	0	0
Mania <sup>b</sup>	7 (0,7)	9 (0,9)	3 (0,3)	6 (0,6)
Panico <sup>b</sup>	7 (0,7)	16 (1,6)	13 (1,3)	7 (0,7)
Paranoia <sup>b</sup>	1 (0,1)	0	0	2 (0,2)
Psicosi <sup>b</sup>	4 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,3)	1 (0,1)
Comportamento suicidario <sup>b</sup>	1 (0,1)	1 (0,1)	0	1 (0,1)
Ideazione suicidaria <sup>b</sup>	5 (0,5)	2 (0,2)	3 (0,3)	2 (0,2)
Suicidio portato a termine <sup>b</sup>	0	0	0	0
<b>Endpoint composito degli EA NPS di intensità severa, n (%)</b>	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)

EA, evento avverso; <sup>a</sup>Grado = EA di intensità severa; <sup>b</sup>Grado = EA di intensità moderata e severa; NRT = terapia sostitutiva a base di nicotina in cerotto

Un maggior numero di eventi è stato segnalato nei pazienti di ciascun gruppo di trattamento della coorte psichiatrica rispetto alla coorte non psichiatrica e l'incidenza di eventi nell'endpoint composito era più alta per ciascuno dei trattamenti attivi rispetto al placebo. Tuttavia, l'uso di vareniclina, bupropione e NRT nella coorte psichiatrica non era associato ad un incremento significativo del rischio di eventi avversi NPS dell'endpoint primario composito rispetto al placebo (gli IC al 95% includevano il valore zero).

Nella coorte psichiatrica, la percentuale di soggetti con ideazione e/o comportamento suicidario in base alla Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) era simile tra il gruppo vareniclina e il gruppo placebo durante il trattamento e il follow-up senza trattamento, come mostrato nella tabella seguente:

	<b>Coorte psichiatrica N=4074</b>			
	<b>Vareniclina N=1026 n (%)</b>	<b>Bupropione N=1017 n (%)</b>	<b>NRT N=1016 n (%)</b>	<b>Placebo N=1015 n (%)</b>
<b>Durante il trattamento</b>				
Numero valutato	1017	1012	1006	1006
Comportamento e/o ideazione suicidaria	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Comportamento suicidario	0	1 (0,1)	0	2 (0,2)
Ideazione suicidaria	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
<b>Durante il follow-up</b>				
Numero valutato	833	836	824	791
Comportamento e/o ideazione suicidaria	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)
Comportamento suicidario	1 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Ideazione suicidaria	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)

NRT = terapia sostitutiva a base di nicotina in cerotto

Non sono stati riferiti suicidi portati a termine nella coorte psichiatrica.

Gli eventi avversi più comunemente segnalati nei soggetti trattati con vareniclina in questo studio erano analoghi a quelli osservati negli studi pre-marketing.

In entrambe le coorti, il trattamento con vareniclina ha dimostrato superiorità statistica per l'astinenza confermata dal livello di CO dalla settimana 9 alla settimana 12 e dalla settimana 9 alla settimana 24 rispetto a bupropione, cerotto alla nicotina e placebo (vedere la tabella sottostante).

I risultati principali di efficacia sono riassunti nella tabella seguente:

	Coorte non psichiatrica	Coorte psichiatrica
<b>CA 9-12 n/N (%)</b>		
Vareniclina	382/1005 (38,0%)	301/1032 (29,2%)
Bupropione	261/1001 (26,1%)	199/1033 (19,3%)
NRT	267/1013 (26,4%)	209/1025 (20,4%)
Placebo	138/1009 (13,7%)	117/1026 (11,4%)
<b>Confronto tra i trattamenti: odds ratio (95% IC), valore p</b>		
Vareniclina vs placebo	4,00 (3,20- 5,00), P<0,0001	3,24 (2,56- 4,11) , P<0,0001
Bupropione vs placebo	2,26 (1,80- 2,85) , P<0,0001	1,87 (1,46- 2,39) , P<0,0001
NRT vs placebo	2,30 (1,83- 2,90) , P<0,0001	2,00 (1,56- 2,55) , P<0,0001
Vareniclina vs bupropione	1,77 (1,46- 2,14) , P<0,0001	1,74 (1,41- 2,14) , P<0,0001
Vareniclina 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>		
Vareniclina	256/1005 (25,5%)	189/1032 (18,3%)
Bupropione	188/1001 (18,8%)	142/1033 (13,7%)
NRT	187/1013 (18,5%)	133/1025 (13,0%)
Placebo	106/1009 (10,5%)	85/1026 (8,3%)
<b>Confronto tra i trattamenti: odds ratio (95% IC), valore p</b>		
Vareniclina vs placebo	2,99 (2,33- 3,83), P<0,0001	2,50 (1,90- 3,29) , P<0,0001
Bupropione vs placebo	2,00 (1,54- 2,59), P<0,0001	1,77 (1,33- 2,36) , P<0,0001
NRT vs Placebo	1,96 (1,51- 2,54), P<0,0001	1,65 (1,24- 2,20), P=0,0007
Vareniclina vs bupropione	1,49 (1,20- 1,85) P=0,0003	1,41 (1,11- 1,79), P=0,0047
Vareniclina vs NRT	1,52 (1,23- 1,89), P=0,0001	1,51 (1,19- 1,93), P=0,0008

CA = percentuale di astinenza continua; IC = intervallo di confidenza; NRT= terapia sostitutiva a base di nicotina in cerotto

#### *Sicurezza neuropsichiatrica Meta-analisi e studi osservazionali sulla sicurezza neuropsichiatrica*

Le analisi dei dati degli studi clinici non hanno evidenziato un aumento di rischio di eventi neuropsichiatrici gravi con vareniclina rispetto al placebo. Inoltre, studi osservazionali indipendenti non hanno supportato un aumento di rischio di eventi neuropsichiatrici gravi nei pazienti trattati con vareniclina rispetto ai pazienti ai quali era stata prescritta terapia sostitutiva a base di nicotina (NRT) o bupropione.

#### *Interruzione del trattamento*

La percentuale di interruzione del trattamento a causa di reazioni avverse è stata dell'11,4% per vareniclina rispetto al 9,7% per il placebo. In questo gruppo, le percentuali di interruzione a causa delle reazioni avverse più comuni nei pazienti in trattamento con vareniclina sono state le seguenti: nausea (2,7% *versus* 0,6% per il placebo), cefalea (0,6% *versus* 1,0% per il placebo), insonnia (1,3% *versus* 1,2% per il placebo) e sogni anormali (0,2% *versus* 0,2% per il placebo).

Analisi delle sperimentazioni cliniche:

Una metanalisi di 5 studi clinici randomizzati, in doppio-cieco, controllati verso placebo, che includeva 1907 pazienti (1130 vareniclina, 777 placebo), è stata condotta per valutare l'ideazione e il comportamento suicida in base alla Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS). Questa metanalisi includeva uno studio (N=127) di pazienti con storia di schizofrenia o disturbo schizoaffettivo e un'altra sperimentazione (N=525) in pazienti con storia di depressione. I risultati non hanno evidenziato un aumento dell'incidenza dell'ideazione e/o del comportamento suicida in pazienti trattati con vareniclina rispetto ai pazienti trattati con placebo, come mostrato nella tabella sottostante. Dei 55 pazienti che hanno riferito ideazione o comportamento suicida, 48 (24 vareniclina, 24 placebo)

provenivano dai due studi che avevano arruolato pazienti con storia di schizofrenia/disturbo schizoaffettivo o depressione. Pochi pazienti hanno riferito questi eventi negli altre tre studi clinici (4 vareniclina, 3 placebo).

**Numero di pazienti e rischio relativo (RR) per l'ideazione e/o il comportamento suicida riferiti in base alla C-SSRS da una metanalisi di 5 sperimentazioni cliniche che confrontavano vareniclina verso placebo:**

	<b>Vareniclina</b> (N=1130)	<b>Placebo</b> (N=777)
Pazienti con ideazione e/o comportamento suicida* [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Anni-paziente di esposizione	325	217
Rischio Relativo <sup>#</sup> (RR; 95% IC)	0,79 (0,46- 1,36)	

\* Di questi, un paziente in ciascun braccio di trattamento ha riportato comportamento suicida

\*\* Pazienti con eventi fino a 30 giorni dopo il trattamento; % non ponderate per studio

# RR dei tassi di incidenza per 100 anni paziente

È stata condotta una metanalisi di 18 studi clinici in doppio cieco, randomizzati, controllati verso placebo per valutare la sicurezza neuropsichiatrica di vareniclina. Queste sperimentazioni includevano i 5 studi clinici sopra descritti che utilizzavano la C-SSRS e un totale di 8521 pazienti (5072 vareniclina, 3449 placebo), alcuni dei quali avevano patologie psichiatriche. I risultati hanno mostrato un'incidenza simile di eventi avversi neuropsichiatrici combinati, diversi dai disturbi del sonno, in pazienti trattati con vareniclina rispetto ai pazienti trattati con placebo, con un rischio relativo (RR) di 1,01 (95% IC: 0,89-1,15). I dati aggregati di questi 18 trial clinici hanno evidenziato un tasso di incidenza simile nelle singole categorie di eventi psichiatrici nei pazienti trattati con vareniclina rispetto ai pazienti trattati con placebo. La tabella seguente descrive le categorie di eventi avversi più frequentemente ( $\geq 1\%$ ) riportati in relazione alla sicurezza psichiatrica, esclusi disturbi e disordini del sonno.

**Eventi avversi psichiatrici che si verificano in  $\geq 1\%$  dei pazienti dai dati aggregati di 18 sperimentazioni cliniche:**

	<b>Vareniclina</b> (N=5072)	<b>Placebo</b> (N=3449)
Disturbi e sintomi ansiosi	253 (5,0)	206 (6,0)
Alterazioni e disturbi da depressione	179 (3,5)	108 (3,1)
Disordini e disturbi dell'umore NCA*	116 (2,3)	53 (1,5)

\* NCA = Non Classificati Altrove

I numeri in tabella, tra parentesi le percentuali, corrispondono al numero di pazienti che hanno riportato l'evento

**Studi osservazionali**

Quattro studi osservazionali, ciascuno comprendente da 10.000 a 30.000 utilizzatori di vareniclina nell'analisi aggiustata, hanno confrontato il rischio di eventi neuropsichiatrici gravi, comprese le ospedalizzazioni neuropsichiatriche e l'autolesionismo fatale e non fatale, in pazienti trattati con vareniclina rispetto ai pazienti ai quali era stata prescritta NRT o bupropione. Tutti gli studi erano studi di coorte retrospettivi e includevano pazienti con e senza anamnesi psichiatrica. Tutti gli studi hanno utilizzato metodi statistici per controllare i fattori di confondimento (bias), compresa la prescrizione preferenziale di vareniclina ai pazienti più sani, nonostante ci sia la possibilità di fattori di confondimento residui.

Due degli studi non hanno trovato alcuna differenza nel rischio di ospedalizzazioni neuropsichiatriche tra gli utilizzatori di vareniclina e gli utilizzatori dei cerotti alla nicotina (Hazard Ratio [HR] 1,14; 95% Intervallo di confidenza [IC]: 0,56-2,34 nel primo studio e 0,76; 95% IC: 0,40-1,46 nel secondo studio). La potenza statistica per rilevare differenze in questi due studi era limitata. Il terzo studio non ha riportato alcuna differenza nel rischio di eventi avversi psichiatrici diagnosticati durante visita in pronto soccorso o ricovero ospedaliero tra gli utilizzatori di vareniclina e gli utilizzatori di bupropione

(HR 0,85; 95% IC: 0,55-1,30). In base alle segnalazioni post-marketing, il bupropione potrebbe essere associato ad eventi avversi neuropsichiatrici.

Il quarto studio non ha evidenziato un rischio più elevato di autolesionismo fatale e non fatale (HR di 0,88; 95% IC: 0,52-1,49) in pazienti cui era stata prescritta vareniclina rispetto ai pazienti ai quali era stata prescritta NRT. L'occorrenza di suicidio accertato è stata rara durante i tre mesi seguenti l'inizio di qualsiasi trattamento farmacologico (due casi in 31.260 utilizzatori di vareniclina e sei casi in 81.545 utilizzatori di NRT).

#### Studio di coorte in gravidanza

Uno studio di coorte basato sulla popolazione ha messo a confronto neonati esposti a CHAMPIX *in utero* (N=335) con neonati nati da madri fumatrici durante la gravidanza (N=78.412) e neonati nati da madri non fumatrici (N=806.438). In questo studio, i neonati esposti a CHAMPIX *in utero*, rispetto ai neonati nati da madri fumatrici durante la gravidanza, hanno mostrato percentuali inferiori di malformazioni congenite (3,6% vs. 4,3%), di mortalità fetale (0,3% vs. 0,5%), di nascita pretermine (7,5% vs. 7,9%), crescita non al passo con l'età gestazionale (12,5% vs. 17,1%) e rottura prematura della membrana (3,6% vs. 5,4%).

#### Popolazione pediatrica

L'efficacia e la sicurezza di vareniclina sono state valutate in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo su 312 pazienti di età compresa tra 12 e 19 anni, che avevano fumato in media almeno 5 sigarette al giorno durante i 30 giorni precedenti il reclutamento, e avevano un punteggio di almeno 4 nel test di Fagerström per la dipendenza da nicotina. I pazienti sono stati stratificati per età (12-16 anni e 17-19 anni) e per peso corporeo ( $\leq 55$  kg e  $> 55$  kg). Dopo due settimane di aumenti della dose, i pazienti randomizzati a ricevere vareniclina con un peso corporeo  $> 55$  kg hanno ricevuto 1 mg due volte al giorno (gruppo trattato con alte dosi) o 0,5 mg due volte al giorno (gruppo trattato con basse dosi), mentre i pazienti con peso corporeo  $\leq 55$  kg hanno ricevuto 0,5 mg due volte al giorno (gruppo trattato con alte dosi) o 0,5 mg una volta al giorno (gruppo trattato con basse dosi). I pazienti hanno ricevuto il trattamento per 12 settimane, seguito da un periodo di non trattamento della durata di 40 settimane, unitamente a counseling adeguato all'età per tutta la durata dello studio.

La seguente tabella dello studio pediatrico sopra riportato mostra un confronto tra le percentuali di astinenza continua (CA) relativa alle settimane 9-12, confermata dal test della cotinina urinaria, per l'intera popolazione dello studio (full analysis set, FAS) e per la popolazione di 12-17 anni.

CA 9-12 (%)	Complessiva	Da 12 a 17 anni
	n/N (%)	n/N (%)
Vareniclina ad alto dosaggio	22/109 (20,2%)	15/80 (18,8%)
Vareniclina a basso dosaggio	28/103 (27,2%)	25/78 (32,1%)
Placebo	18/100 (18,0%)	13/76 (17,1%)
Confronti dei trattamenti	Odds ratio in CA 9-12 (IC 95%) [valore p]	
Vareniclina ad alto dosaggio vs placebo	1,18 (0,59- 2,37) [0,6337]	1,13 (0,50- 2,56) [0,7753]
Vareniclina a basso dosaggio vs placebo	1,73 (0,88- 3,39) [0,1114]	2,28 (1,06- 4,89) [0,0347]*

---

\* Questo valore p non è considerato statisticamente significativo. I test previsti dalle procedure statistiche sono stati interrotti dopo che il confronto tra il trattamento con vareniclina ad alto dosaggio e quello con placebo nello studio complessivo non ha raggiunto significatività statistica.

IC = intervallo di confidenza; N = numero di soggetti randomizzati; n = numero di soggetti che, ad ogni visita dalla settimana 9 alla settimana 12 (incluse), ha riferito di non aver fumato e di non aver utilizzato altri prodotti contenenti nicotina dall'ultima visita dello studio/dall'ultimo contatto (sul Nicotine Use Inventory) e le cui dichiarazioni sono state confermate in una qualsiasi di queste visite da un test della cotinina urinaria.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Le concentrazioni plasmatiche massime di vareniclina vengono raggiunte generalmente entro 3-4 ore dalla somministrazione orale. A seguito di somministrazione orale di dosi multiple in volontari sani, le condizioni steady-state si raggiungono entro 4 giorni. L'assorbimento dopo somministrazione orale è virtualmente completo e la disponibilità sistemica è elevata. La biodisponibilità orale di vareniclina non è modificata dal cibo o dal momento della somministrazione.

### Distribuzione

Vareniclina si distribuisce nei tessuti, incluso il cervello. Il volume apparente di distribuzione è stato in media di 415 litri (%CV=50) allo steady-state. Il legame di vareniclina con le proteine plasmatiche è basso ( $\leq 20\%$ ) ed è indipendente sia dall'età sia dalla funzionalità renale. Nei roditori, vareniclina viene trasferita attraverso la placenta e viene escreta nel latte materno.

### Biotrasformazione

Vareniclina viene sottoposta ad un metabolismo minimo con il 92% della dose escreta immodificata nelle urine e meno del 10% eliminato sotto forma di metaboliti. I metaboliti minori nelle urine includono vareniclina N-carbamoil-glucuronide e idrossi-vareniclina. Vareniclina in circolo rappresenta il 91% del materiale farmaco-correlato. I metaboliti minori in circolo includono vareniclina N-carbamoil-glucuronide e N-glucosilvareniclina.

Gli studi *in vitro* dimostrano che vareniclina non inibisce gli enzimi del citocromo P450 (IC<sub>50</sub> > 6.400 ng/ml). Gli enzimi P450 testati per l'inibizione sono: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, e 3A4/5. Inoltre, negli epatociti umani *in vitro* è stato dimostrato che vareniclina non induce l'attività degli enzimi del citocromo P450 1A2 e 3A4. Pertanto, è improbabile che vareniclina alteri la farmacocinetica di composti che vengono principalmente metabolizzati dagli enzimi del citocromo P450.

### Eliminazione

L'emivita di eliminazione di vareniclina è di circa 24 ore. L'eliminazione renale di vareniclina avviene principalmente attraverso la filtrazione glomerulare insieme alla secrezione tubulare attiva mediante il trasportatore cationico organico OCT2 (vedere paragrafo 4.5).

### Linearità/non linearità

Vareniclina presenta una cinetica lineare quando somministrata in dose singola (da 0,1 a 3 mg) o in dosi ripetute (da 1 a 3 mg/die).

### Farmacocinetica in particolari popolazioni di pazienti

Non vi sono differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di vareniclina in relazione ad età, razza, sesso di appartenenza, abitudine al fumo o uso di medicinali concomitanti, come dimostrato dagli studi specifici di farmacocinetica e dalle analisi di farmacocinetica di popolazione.

### *Compromissione epatica*

A causa dell'assenza di un metabolismo epatico significativo, la farmacocinetica di vareniclina non deve essere modificata in pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 4.2).

### *Compromissione renale*

La farmacocinetica di vareniclina è risultata immodificata in soggetti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina > 50 ml/min e ≤ 80 ml/min). In pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina ≥ 30 ml/min e ≤ 50 ml/min), l'esposizione a vareniclina è aumentata di 1,5 volte rispetto ai soggetti con normale funzionalità renale (clearance della creatinina > 80 ml/min). In soggetti con severa compromissione renale (clearance della creatinina < 30 ml/min), l'esposizione a vareniclina è aumentata di 2,1 volte. In soggetti che si trovano nella fase terminale della malattia renale (ESRD), vareniclina è stata eliminata in modo efficace mediante emodialisi (vedere paragrafo 4.2)

### *Anziani*

La farmacocinetica di vareniclina in pazienti anziani con normale funzionalità renale (età 65-75 anni) è simile a quella dei soggetti adulti più giovani (vedere paragrafo 4.2). Per i pazienti anziani con funzionalità renale ridotta si rimanda al paragrafo 4.2.

### *Popolazione pediatrica*

La farmacocinetica di vareniclina in dose singola e in dosi multiple è stata studiata in pazienti pediatrici di età compresa tra 12 e 17 anni (inclusi) ed è risultata quasi proporzionale alla dose, per quanto riguarda l'intervallo di dose giornaliero studiato da 0,5 mg a 2 mg. L'esposizione sistemica allo *steady state* nei pazienti adolescenti di peso >55 kg, valutata in base alla AUC (0-24), è risultata paragonabile a quella osservata alle stesse dosi nella popolazione adulta. Dopo somministrazione di 0,5 mg due volte al giorno, l'esposizione giornaliera allo *steady state* di vareniclina era, in media, più elevata (di circa il 40%) nei pazienti adolescenti con peso corporeo ≤ 55 kg rispetto a quella riscontrata nella popolazione adulta. Non è raccomandato l'uso di CHAMPIX nei pazienti pediatrici, poiché la sua efficacia in questa popolazione non è stata dimostrata (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, fertilità e sviluppo embrio-fetale. Nei ratti maschi trattati per 2 anni con vareniclina, è stato osservato un aumento dose-correlato nell'incidenza di ibernoma (tumore del grasso bruno). Nella prole di ratte gravide trattate con vareniclina sono state osservate riduzioni della fertilità ed incrementi nella risposta di soprassalto allo stimolo acustico (vedere paragrafo 4.6). Questi effetti sono stati osservati solo con esposizioni ritenute sufficientemente al di sopra della massima esposizione nell'uomo e ciò ne indica la scarsa rilevanza per l'uso clinico. I dati non-clinici indicano che vareniclina possiede proprietà di rinforzo nonostante abbia una potenza inferiore a quella della nicotina. Negli studi clinici condotti sull'uomo, vareniclina ha evidenziato un basso potenziale di abuso.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Nucleo della compressa

Compresse da 0,5 mg e da 1 mg  
Cellulosa microcristallina  
Calcio idrogeno fosfato anidro  
Sodio croscarmellosso  
Silice colloidale anidra  
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

Comprese da 0,5 mg  
Ipromellosa  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol 400  
Triacetina

Comprese da 1 mg  
Ipromellosa  
Titanio diossido (E171)  
Lacca di alluminio contenente indaco carminio (E132)  
Macrogol 400  
Triacetina

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

Blister: 3 anni.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

### Confezioni di inizio trattamento

Blister PCTFE/PVC con lamina di rivestimento in alluminio contenente 1 blister trasparente da 11 compresse rivestite con film da 0,5 mg ed un secondo blister trasparente contenente 14 compresse rivestite con film da 1 mg in confezionamento secondario di cartone termosaldato.

Blister PCTFE/PVC con lamina di rivestimento in alluminio contenente 1 blister trasparente da 11 compresse rivestite con film da 0,5 mg ed un secondo blister trasparente contenente 14 compresse rivestite con film da 1 mg contenuti in un astuccio.

Blister PCTFE/PVC con lamina di rivestimento in alluminio contenente 1 blister trasparente da 11 compresse rivestite con film da 0,5 mg e 14 compresse rivestite con film da 1 mg e 1 blister trasparente da 28 o 2 blister trasparenti da 14 compresse rivestite con film da 1 mg in confezionamento secondario di cartone termosaldato.

Un confezionamento secondario di cartone contenente:

Blister in PCTFE/PVC con lamina di rivestimento in alluminio contenente 1 blister trasparente da 11 compresse rivestite con film da 0,5 mg e 14 compresse rivestite con film da 1 mg e 1 blister trasparente da 28 o 2 blister trasparenti da 14 compresse rivestite con film da 1 mg in confezionamento secondario di cartone termosaldato e blister in PCTFE/PVC con lamina di rivestimento in alluminio in due confezionamenti secondari di cartone termosaldato, ognuno contenente 56 compresse rivestite con film da 1 mg.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Confezioni di inizio trattamento:

EU/1/06/360/003

EU/1/06/360/008

EU/1/06/360/012

EU/1/06/360/025

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

*Data della prima autorizzazione:* 26 settembre 2006

*Data dell'ultimo rinnovo:* 29 giugno 2016

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Germania

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di Gestione del Rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).
- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Non applicabile.

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

Confezione di mantenimento

Confezionamento di cartone termosaldato contenente 2 o 4 blister da 14 compresse rivestite con film di vareniclina da 0,5 mg o 2 blister da 28 compresse rivestite con film di vareniclina da 0,5 mg – etichettatura interna ed esterna

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CHAMPIX 0,5 mg

Compresse rivestite con film

Vareniclina

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 0,5 mg di vareniclina (come tartrato)

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Confezione di mantenimento contenente

28 compresse rivestite con film

56 compresse rivestite con film

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

*Numeri da 1 a 14*

*Numeri da 1 a 28*

*simbolo del sole*

*simbolo della luna*

Non utilizzare se la confezione è stata già aperta

Conservare la confezione integra

### **6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE (I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare a temperatura inferiore a 30° C

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/06/360/006  
EU/1/06/360/007

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

CHAMPIX 0,5 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

Blister da 14 e da 28 compresse rivestite con film di vareniclina da 0,5 mg, confezionamento termosaldato

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CHAMPIX 0,5 mg  
Vareniclina

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pfizer Europe MA EEIG (logo del titolare AIC)

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**5. ALTRO**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

Confezione di mantenimento

Confezionamento di cartone termosaldato contenente 2 o 4 blister da 14 compresse rivestite con film di vareniclina da 1 mg o 2 blister da 28 compresse rivestite con film di vareniclina da 1 mg – etichettatura interna ed esterna

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CHAMPIX 1 mg

Comprese rivestite con film

Vareniclina

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 1 mg di vareniclina (come tartrato)

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Confezione di mantenimento contenente

28 compresse rivestite con film

56 compresse rivestite con film

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

*Numeri da 1 a 14*

*Numeri da 1 a 28*

*simbolo del sole*

*simbolo della luna*

Non utilizzare se la confezione è stata già aperta

Conservare la confezione integra

### **6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare a temperatura inferiore a 30° C

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/06/360/004  
EU/1/06/360/005

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

CHAMPIX 1 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

Blister da 14 e da 28 compresse rivestite con film di vareniclina da 1 mg, confezionamento termosaldato

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CHAMPIX 1 mg  
Vareniclina

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pfizer Europe MA EEIG (logo del titolare AIC)

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**5. ALTRO**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

Confezione di mantenimento

Astuccio contenente 2 blister da 14 compresse rivestite con film di vareniclina da 1 mg o 4 blister da 14 compresse rivestite con film di vareniclina da 1 mg o 8 blister da 14 compresse rivestite con film di vareniclina da 1 mg o 10 blister da 14 compresse rivestite con film di vareniclina da 1 mg

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CHAMPIX 1 mg  
Comprese rivestite con film  
Vareniclina

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 1 mg di vareniclina (come tartrato)

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

28 compresse rivestite con film  
56 compresse rivestite con film  
112 compresse rivestite con film  
140 compresse rivestite con film

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

Non utilizzare se la confezione è stata già aperta

### **6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE (I), SE NECESSARIO**

### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare a temperatura inferiore a 30° C

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/06/360/009  
EU/1/06/360/010  
EU/1/06/360/011  
EU/1/06/360/013

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

CHAMPIX 1 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

Blister da 14 compresse rivestite con film di vareniclina da 1 mg

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CHAMPIX 1 mg  
Vareniclina

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pfizer Europe MA EEIG (logo del titolare AIC)

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**5. ALTRO**

*simbolo del sole*  
*simbolo della luna*

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

Confezione di inizio trattamento da 2 settimane

Confezionamento di cartone termosaldato contenente 1 blister da 11 compresse rivestite con film di vareniclina da 0,5 mg ed un blister da 14 compresse rivestite con film di vareniclina da 1 mg – etichettatura interna ed esterna

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CHAMPIX 0,5 mg

CHAMPIX 1 mg

Compresse rivestite con film

Vareniclina

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 0,5 mg o 1 mg di vareniclina (come tartrato)

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Confezione di inizio trattamento contenente

Compresse rivestite con film

11 compresse da 0,5 mg e 14 compresse da 1 mg

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

Iniziare il 1° giorno

Il giorno in cui smette di fumare deve essere in genere tra l'8° e il 14° giorno.

Per smettere gradualmente, consulti il foglio illustrativo per le istruzioni sul dosaggio.

Settimana 1

Settimana 2

*Numeri da 1 a 14*

*simbolo del sole*

*simbolo della luna*

Non utilizzare se la confezione è stata già aperta

Conservare la confezione integra

*Non contiene compresse*

**6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare a temperatura inferiore a 30° C

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/06/360/003

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

CHAMPIX  
0,5 mg  
1 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

Blister da 11 compresse rivestite con film di vareniclina da 0,5 mg, confezionamento termosaldato

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CHAMPIX 0,5 mg  
Vareniclina

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pfizer Europe MA EEIG (logo del titolare AIC)

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**5. ALTRO**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

Blister da 14 compresse rivestite con film di vareniclina da 1 mg, confezionamento termosaldato

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CHAMPIX 1 mg  
Vareniclina

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pfizer Europe MA EEIG (logo del titolare AIC)

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**5. ALTRO**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

Confezione di inizio trattamento

Astuccio contenente 1 blister da 11 compresse rivestite con film di vareniclina da 0,5 mg ed un blister da 14 compresse rivestite con film di vareniclina da 1 mg

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CHAMPIX 0,5 mg

CHAMPIX 1 mg

Comprese rivestite con film

Vareniclina

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 0,5 mg o 1 mg di vareniclina (come tartrato)

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Comprese rivestite con film

11 compresse da 0,5 mg e 14 compresse da 1 mg

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

Non utilizzare se la confezione è stata già aperta

### **6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE (I), SE NECESSARIO**

### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare a temperatura inferiore a 30° C

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/06/360/008

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

CHAMPIX  
0,5 mg  
1 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

Blister da 11 compresse rivestite con film di vareniclina da 0,5 mg

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CHAMPIX 0,5 mg  
Vareniclina

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pfizer Europe MA EEIG (logo del titolare AIC)

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**5. ALTRO**

*simbolo del sole*  
*simbolo della luna*

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

Blister da 14 compresse rivestite con film di vareniclina da 1 mg

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CHAMPIX 1 mg  
Vareniclina

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pfizer Europe MA EEIG (logo del titolare AIC)

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**5. ALTRO**

*simbolo del sole*  
*simbolo della luna*

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

Confezione di inizio trattamento da 4 settimane

Confezionamento di cartone termosaldato contenente 1 blister da 11 compresse rivestite con film di vareniclina da 0,5 mg ed un blister trasparente contenente 28 o 2 blister trasparenti contenenti 14 compresse rivestite con film da 1 mg – etichettatura interna ed esterna

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CHAMPIX 0,5 mg

CHAMPIX 1 mg

Compresse rivestite con film

Vareniclina

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 0,5 mg o 1 mg di vareniclina (come tartrato)

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Confezione di inizio trattamento da 4 settimane contenente:

11 compresse rivestite con film da 0,5 mg

e

42 compresse rivestite con film da 1 mg

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

Iniziare il 1° giorno

Il giorno in cui smette di fumare deve essere in genere tra l'8° e il 14° giorno.

Per smettere gradualmente, consulti il foglio illustrativo per le istruzioni sul dosaggio.

Settimana 1

Settimana 2-4

*Numeri da 1 a 28*

*simbolo del sole*

*simbolo della luna*

Non utilizzare se la confezione è stata già aperta

Conservare la confezione integra

*Non contiene compresse*

**6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare a temperatura inferiore a 30° C

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/06/360/012

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

CHAMPIX  
0,5 mg  
1 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

Blister da 11 compresse rivestite con film di vareniclina da 0,5 mg e 14 compresse rivestite con film di vareniclina da 1 mg, confezionamento termosaldato

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CHAMPIX 0,5 mg  
CHAMPIX 1 mg  
Vareniclina

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pfizer Europe MA EEIG (logo del titolare AIC)

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**5. ALTRO**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

Un blister da 28 o 2 blister da 14 compresse rivestite con film di vareniclina da 1 mg, confezionamento termosaldato

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CHAMPIX 1 mg  
Vareniclina

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pfizer Europe MA EEIG (logo del titolare AIC)

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**5. ALTRO**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

Confezione di inizio trattamento da 12 settimane

Un confezionamento secondario di cartone contenente:

1 confezionamento di cartone termosaldato contenente 11 compresse rivestite con film di vareniclina da 0,5 mg e 14 compresse rivestite con film di vareniclina da 1 mg e 1 blister da 28 o 2 blister da 14 compresse rivestite con film di vareniclina da 1 mg e 2 confezionamenti di cartone termosaldato contenente ognuno 2 blister da 28 o 4 blister da 14 compresse rivestite con film di vareniclina da 1 mg – etichettatura interna ed esterna.

Contiene Blue Box

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CHAMPIX 0,5 mg

CHAMPIX 1 mg

Comprese rivestite con film

Vareniclina

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 0,5 mg o 1 mg di vareniclina (come tartrato).

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Confezione di inizio trattamento da 12 settimane  
contenente:

11 compresse rivestite con film da 0,5 mg

e

154 compresse rivestite con film da 1 mg

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Iniziare il 1° giorno

Il giorno in cui smette di fumare deve essere in genere tra l'8° e il 14° giorno.

Per smettere gradualmente, consulti il foglio illustrativo per le istruzioni sul dosaggio.

Non utilizzare se la confezione è stata già aperta.

Conservare la confezione integra

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD: MM/AAAA

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare a temperatura inferiore a 30° C

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/06/360/025

**13. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>**

Lotto:

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

CHAMPIX  
0,5 mg  
1 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **CONFEZIONAMENTO IN CARTONE INTERMEDIO**

Confezione di inizio trattamento da 4 settimane

Confezionamento di cartone termosaldato contenente 1 blister da 11 compresse rivestite con film di vareniclina da 0,5 mg e 14 compresse rivestite con film di vareniclina da 1 mg e 1 blister da 28 o 2 blister da 14 compresse rivestite con film di vareniclina da 1 mg – etichettatura interna ed esterna.

Senza Blue Box

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CHAMPIX 0,5 mg

CHAMPIX 1 mg

Compresse rivestite con film

Vareniclina

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 0,5 mg o 1 mg di vareniclina (come tartrato).

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Confezione di inizio trattamento da 4 settimane contenente:

11 compresse rivestite con film da 0,5 mg

e

42 compresse rivestite con film da 1 mg

Non vendibile separatamente.

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Iniziare il 1° giorno

Il giorno in cui smette di fumare deve essere in genere tra l'8° e il 14° giorno.

Per smettere gradualmente, consulti il foglio illustrativo per le istruzioni sul dosaggio.

Settimana 1

Settimana 2-4

*Numeri da 1 a 28*

*simbolo del sole*

*simbolo della luna*

Non utilizzare se la confezione è stata già aperta.

Conservare la confezione integra  
*Non contiene compresse*

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD: MM/AAAA

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare a temperatura inferiore a 30° C

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/06/360/025

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

CHAMPIX  
0,5 mg  
1 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Non pertinente.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

Non pertinente.

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

Blister da 11 compresse rivestite con film di vareniclina da 0,5 mg e 14 compresse rivestite con film di vareniclina da 1 mg, confezionamento termosaldato

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CHAMPIX 0,5 mg  
CHAMPIX 1 mg  
Vareniclina

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pfizer Europe MA EEIG (logo del titolare AIC)

**3. DATA DI SCADENZA**

SCAD.: MM/AAAA

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**5. ALTRO**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

Un blister da 28 o 2 blister da 14 compresse rivestite con film di vareniclina da 1 mg, confezionamento termosaldato

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CHAMPIX 1 mg  
Vareniclina

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pfizer Europe MA EEIG (logo del titolare AIC)

**3. DATA DI SCADENZA**

SCAD.: MM/AAAA

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**5. ALTRO**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **CONFEZIONAMENTO IN CARTONE INTERMEDIO**

Confezione di mantenimento

Confezionamento di cartone termosaldato contenente 2 blister da 28 o 4 blister da 14 compresse rivestite con film di vareniclina da 1 mg – etichettatura interna ed esterna.

Senza Blue Box

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CHAMPIX 1 mg

Compresse rivestite con film

Vareniclina

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 1 mg di vareniclina (come tartrato).

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Confezione di mantenimento contenente:

56 compresse rivestite con film

Non vendibile separatamente.

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

*Numeri da 1 a 14*

*Numeri da 1 a 28*

*simbolo del sole*

*simbolo della luna*

Non utilizzare se la confezione è stata già aperta.

Conservare la confezione integra

### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD: MM/AAAA

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare a temperatura inferiore a 30° C

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/06/360/025

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

CHAMPIX 1 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Non pertinente.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

Non pertinente.

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

Un blister da 28 o 2 blister da 14 compresse rivestite con film di vareniclina da 1 mg, confezionamento termosaldato

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CHAMPIX 1 mg  
Vareniclina

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pfizer Europe MA EEIG (logo del titolare AIC)

**3. DATA DI SCADENZA**

SCAD.: MM/AAAA

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**5. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

Confezionamento in flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) contenente 56 compresse rivestite con film di vareniclina da 0,5 mg

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CHAMPIX 0,5 mg  
Comprese rivestite con film  
Vareniclina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 0,5 mg di vareniclina (come tartrato)

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

56 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE (I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE****10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/06/360/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

CHAMPIX 0,5 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

Etichetta per flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) contenente 56 compresse rivestite con film di vareniclina da 0,5 mg

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CHAMPIX 0,5 mg  
Comprese rivestite con film  
Vareniclina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 0,5 mg di vareniclina (come tartrato)

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

56 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE (I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE****10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pfizer Europe MA EEIG (logo del titolare AIC)

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/06/360/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Non pertinente.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

Non pertinente.

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO**

Confezionamento in flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) contenente 56 compresse rivestite con film di vareniclina da 1 mg

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CHAMPIX 1 mg  
Comprese rivestite con film  
Vareniclina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 1 mg di vareniclina (come tartrato)

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

56 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

**6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE (I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE****10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/06/360/002

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

CHAMPIX 1 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

Etichetta per flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) contenente 56 compresse rivestite con film di vareniclina da 1 mg

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CHAMPIX 1 mg  
Compresse rivestite con film  
Vareniclina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 1 mg di vareniclina (come tartrato)

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

56 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE (I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE****10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pfizer Europe MA EEIG (logo del titolare AIC)

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/06/360/002

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Non pertinente.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

Non pertinente.

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

### CHAMPIX 0,5 mg compresse rivestite con film CHAMPIX 1 mg compresse rivestite con film vareniclina

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia mai ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Cos'è CHAMPIX e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere CHAMPIX
3. Come prendere CHAMPIX
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare CHAMPIX
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è CHAMPIX e a che cosa serve**

CHAMPIX contiene il principio attivo chiamato vareniclina. CHAMPIX è un medicinale utilizzato negli adulti per aiutarli a smettere di fumare.

CHAMPIX può aiutarla ad alleviare i sintomi del desiderio compulsivo e dell'astinenza associati alla cessazione dell'abitudine al fumo.

CHAMPIX può anche ridurre il piacere delle sigarette se si fuma durante il trattamento

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere CHAMPIX**

##### **Non usi CHAMPIX:**

- se è allergico alla vareniclina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

##### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere CHAMPIX.

In pazienti che hanno assunto CHAMPIX, sono stati riportati casi di depressione, ideazione e comportamento suicidario e tentativi di suicidio. Se sta assumendo CHAMPIX e sviluppa agitazione, umore depresso e alterazioni del comportamento che causano preoccupazione a lei, ai suoi familiari o al medico o se sviluppa ideazione o comportamenti suicidari deve smettere di prendere CHAMPIX e contattare immediatamente il medico per una valutazione del trattamento.

##### *Effetti della cessazione dell'abitudine al fumo*

Gli effetti dei cambiamenti del vostro organismo che derivano dalla cessazione dell'abitudine al fumo, con o senza trattamento con CHAMPIX, possono alterare il meccanismo d'azione degli altri

medicinali. Pertanto, in alcuni casi può essere necessario un aggiustamento della dose. Per ulteriori dettagli veda il paragrafo sottostante “Altri medicinali e CHAMPIX”.

In alcune persone la sospensione dell’abitudine al fumo, con o senza trattamento, è stata associata ad un aumento di rischio di alterazioni del pensiero o del comportamento, sensazioni di depressione ed ansia e può essere associata ad un peggioramento della malattia psichiatrica. Se ha una storia di malattia psichiatrica ne parli con il medico.

#### *Sintomi cardiaci*

Specialmente nelle persone che già hanno problemi cardiovascolari, sono stati segnalati nuovi problemi o un peggioramento dei problemi al cuore o ai vasi sanguigni (cardiovascolari). Informi il medico se presenta modifiche dei sintomi durante il trattamento con CHAMPIX. Se ha sintomi di attacco cardiaco o di ictus, cerchi immediatamente un aiuto medico di emergenza.

#### *Crisi convulsive*

Prima di iniziare il trattamento con CHAMPIX informi il medico se ha avuto crisi convulsive o se soffre di epilessia. Durante il trattamento con CHAMPIX alcune persone hanno manifestato crisi convulsive.

#### Reazioni di ipersensibilità

Smetta di prendere Champix e informi immediatamente il medico se manifesta uno dei seguenti segni e sintomi che potrebbero indicare una grave reazione allergica: gonfiore di viso, labbra, lingua, gengive, gola o corpo e/o difficoltà a respirare, respiro sibilante.

#### Reazioni cutanee

Con l’uso di Champix, sono state segnalate reazioni cutanee potenzialmente letali (sindrome di Stevens-Johnson ed eritema multiforme). Se sviluppa un’eruzione cutanea o se dovessero verificarsi desquamazione o formazione di vesciche della pelle, interrompa il trattamento con Champix e richieda assistenza medica urgente.

### **Bambini e adolescenti**

Non è raccomandato l’uso di CHAMPIX nei pazienti pediatrici, poiché l’efficacia non è stata dimostrata.

### **Altri medicinali e CHAMPIX**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

In alcuni casi, come conseguenza della cessazione dell’abitudine al fumo, con o senza CHAMPIX, può essere necessario un aggiustamento della dose di altri medicinali. Tra questi medicinali, la teofillina (un medicinale per il trattamento di problemi respiratori), il warfarin (un medicinale utilizzato per ridurre la formazione di trombi nel sangue) e l’insulina (un medicinale per il diabete). In caso di dubbio, consulti il medico o il farmacista.

Se ha una grave malattia ai reni deve evitare di prendere la cimetidina (un medicinale per i disturbi gastrici) mentre assume CHAMPIX, poiché ciò potrebbe causare un aumento dei livelli di CHAMPIX nel sangue.

#### *Utilizzo di CHAMPIX con altre terapie per la cessazione dell’abitudine al fumo*

Si rivolga al medico prima di utilizzare CHAMPIX in combinazione con altre terapie per la cessazione dell’abitudine al fumo.

## CHAMPIX con cibi e bevande

Sono stati segnalati casi di aumento degli effetti dell'intossicazione da alcool in pazienti che assumono CHAMPIX. Tuttavia, non è noto se CHAMPIX aumenti effettivamente l'intossicazione da alcool.

## Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

È preferibile evitare l'uso di CHAMPIX se è in gravidanza. Parli con il medico se ha intenzione di avere una gravidanza.

Sebbene non sia stato studiato, CHAMPIX potrebbe passare nel latte materno. Chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere CHAMPIX.

## Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

CHAMPIX può essere associato a capogiri, sonnolenza e perdita di coscienza transitoria. Non deve guidare, utilizzare macchinari complessi o svolgere qualsiasi altra attività potenzialmente pericolosa fino a quando non saprà se questo medicinale altera la sua capacità di svolgere queste attività.

## CHAMPIX contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per ciascuna compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

## 3. Come prendere CHAMPIX

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

È più probabile che riesca a smettere di fumare se è motivato. Il medico o il farmacista possono fornirle consigli, supporto e darle ulteriori informazioni per aiutarla a far sì che i suoi tentativi di smettere di fumare abbiano successo.

Prima di iniziare il ciclo di trattamento con CHAMPIX, di solito deve stabilire una data della seconda settimana di trattamento (tra l'8° ed il 14° giorno) in cui smettere di fumare. Se non vuole o non riesce a stabilire una data in cui smettere di fumare entro le prime 2 settimane, può scegliere una sua data individuale in cui smettere entro 5 settimane dall'inizio del trattamento. Deve scrivere questa data sulla confezione per ricordarla.

CHAMPIX è disponibile sotto forma di compresse bianche (0,5 mg) e compresse blu chiaro (1 mg). Si inizia con la compressa bianca e poi solitamente si passa alla compressa blu chiaro. Veda la tabella sottostante per le istruzioni sulle dosi abituali che deve seguire a partire dal 1° giorno.

<b>1a settimana</b>	<b>Dose</b>
1°- 3° giorno	Dal 1° al 3° giorno, deve assumere una compressa rivestita con film di colore bianco di CHAMPIX 0,5 mg una volta al giorno.
4°- 7° giorno	Dal 4° al 7° giorno, deve assumere una compressa rivestita con film di colore bianco di CHAMPIX 0,5 mg due volte al giorno, una al mattino ed una la sera, ogni giorno alla stessa ora circa.

  

<b>2a settimana</b>	
8°-14° giorno	Dall'8° al 14° giorno, deve assumere una compressa rivestita con film di colore blu

	chiaro di CHAMPIX 1 mg due volte al giorno, una al mattino ed una la sera, ogni giorno alla stessa ora circa.
--	---

<b>3a – 12a settimana</b>	
15° giorno - fine del trattamento	Dal 15° giorno fino alla fine del trattamento, deve assumere una compressa rivestita con film di colore blu chiaro di CHAMPIX 1 mg due volte al giorno, una al mattino ed una la sera, ogni giorno alla stessa ora circa.

Dopo 12 settimane di trattamento, se ha smesso di fumare, il medico può raccomandarle un ulteriore ciclo di trattamento di 12 settimane con le compresse rivestite con film di CHAMPIX 1 mg due volte al giorno per contribuire a evitare che lei riprenda a fumare.

Sei lei non è in grado di, o disposto a, smettere di fumare immediatamente, deve ridurre il fumo durante le prime 12 settimane di trattamento e smettere entro la fine di tale periodo. Deve quindi continuare ad assumere le compresse rivestite con film di CHAMPIX 1 mg due volte al giorno per altre 12 settimane, per un totale di 24 settimane di trattamento.

Qualora dovessero verificarsi eventi avversi che non tollera, il medico può decidere di ridurre la dose temporaneamente o permanentemente a 0,5 mg due volte al giorno.

Se ha problemi ai reni, deve parlare con il medico prima di prendere CHAMPIX. Potrebbe avere bisogno di una dose più bassa.

Champix è per uso orale.

Le compresse devono essere deglutite intere con acqua e possono essere assunte con o senza cibo.

### **Se prende più CHAMPIX di quanto deve**

Se incidentalmente prende più CHAMPIX di quanto le è stato prescritto, deve consultare il medico o recarsi al pronto soccorso più vicino. Porti con sé la confezione delle compresse.

### **Se dimentica di prendere CHAMPIX**

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della compressa. È importante prendere la compressa di CHAMPIX regolarmente ogni giorno alla stessa ora. Se dimentica di prendere una dose, la prenda non appena se ne ricorda. Se mancano meno di 3-4 ore alla dose successiva, non assuma la compressa che ha dimenticato.

### **Se interrompe il trattamento con CHAMPIX**

Negli studi clinici è stato dimostrato che l'assunzione di tutte le dosi del medicinale al momento giusto e per la durata di trattamento raccomandata sopra descritta aumenterà la probabilità di smettere di fumare. Pertanto, a meno che il medico non le abbia detto di sospendere il trattamento, è importante continuare a prendere CHAMPIX seguendo le istruzioni descritte nella tabella su riportata.

Nel corso della terapia per la cessazione dell'abitudine al fumo, il rischio di riprendere a fumare può essere alto nel periodo immediatamente successivo alla fine del trattamento. Quando interrompe il trattamento con CHAMPIX, potrebbe riportare temporaneamente un aumento di irritabilità, bisogno impellente di fumare, depressione e/o disturbi del sonno. Il medico può decidere di ridurre gradualmente la dose di CHAMPIX alla fine del trattamento.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

#### 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

La cessazione dell'abitudine al fumo, con o senza trattamento, può causare diversi sintomi. Questi possono includere alterazioni dell'umore (come sentirsi depresso, irritato, frustrato o ansioso), insonnia, difficoltà di concentrazione, riduzione della frequenza cardiaca ed aumento dell'appetito o aumento di peso.

Deve essere consapevole della possibile insorgenza di sintomi neuropsichiatrici gravi, come agitazione, umore depresso, o alterazioni del comportamento durante il tentativo di smettere di fumare con o senza CHAMPIX e deve contattare il medico o il farmacista se si manifestano tali sintomi.

Nelle persone che hanno cercato di smettere di fumare con CHAMPIX si sono manifestati gravi effetti indesiderati, con frequenza non comune o rara: crisi convulsive, ictus, attacco di cuore, pensieri suicidari, perdita di contatto con la realtà e incapacità di pensare o giudicare chiaramente (psicosi), alterazione del pensiero o del comportamento (come aggressività o comportamento anomalo). Sono stati segnalati anche casi di reazioni cutanee gravi, compresi eritema multiforme (un tipo di eruzione cutanea) e sindrome di Stevens-Johnson (una malattia grave con formazione di vesciche sulla pelle, sulla bocca, attorno agli occhi o ai genitali) e gravi reazioni allergiche, incluso angioedema (gonfiore di viso, bocca o gola).

- Effetti indesiderati molto comuni che possono interessare più di 1 persona su 10:
  - Infiammazione del naso e della gola, sogni alterati, difficoltà del sonno, mal di testa.
  - Nausea.
  
- Effetti indesiderati comuni che possono interessare fino ad 1 persona su 10:
  - Infezioni del torace, sinusite.
  - Aumento del peso, diminuzione dell'appetito, aumento dell'appetito.
  - Sonnolenza, capogiro, alterazioni del gusto.
  - Fiato corto, tosse.
  - Bruciore allo stomaco, vomito, stipsi, diarrea, sensazione di gonfiore, dolore addominale, mal di denti, indigestione, gas intestinale, secchezza della bocca.
  - Eruzione cutanea, prurito.
  - Dolore alle articolazioni, dolore muscolare, mal di schiena.
  - Dolore al petto, stanchezza.
  
- Effetti indesiderati non comuni che possono interessare fino ad 1 persona su 100:
  - Infezione fungina, infezione virale.
  - Sensazione di panico, difficoltà del pensiero, irrequietezza, oscillazioni dell'umore, depressione, ansia, allucinazioni, alterazioni degli impulsi sessuali.
  - Crisi convulsive, tremori, sensazione di apatia, perdita di sensibilità al tatto.
  - Congiuntivite, dolore oculare.
  - Ronzio alle orecchie.
  - Angina, battito cardiaco accelerato, palpitazioni, aumento della frequenza del cuore.
  - Aumento della pressione del sangue, vampate di calore.
  - Infiammazione del naso, dei seni paranasali e della gola, congestione del naso, della gola e del torace, voce rauca, febbre da fieno, irritazione alla gola, seni paranasali congestionati, eccesso di muco nel naso che provoca tosse, naso colante.
  - Presenza di sangue rosso nelle feci, irritazione allo stomaco, modifica delle abitudini intestinali, eruttazione, ulcere alla bocca, dolore gengivale.
  - Arrossamento della cute, acne, aumento della sudorazione, sudori notturni.
  - Spasmi muscolari, dolore della parete toracica.
  - Urine frequenti in modo anomalo, urine notturne.

- Aumento del flusso mestruale.
  - Disturbi al torace, sindrome simil-influenzale, febbre, sensazione di debolezza o di malessere.
  - Alti livelli di zucchero nel sangue.
  - Attacco di cuore.
  - Pensieri suicidari.
  - Alterazioni del pensiero o del comportamento (come aggressività).
- Effetti indesiderati rari che possono interessare fino ad 1 persona su 1.000:
- Sete eccessiva.
  - Sensazione di disagio o infelicità, lentezza del pensiero.
  - Ictus.
  - Aumento della tensione muscolare, difficoltà nel parlare, difficoltà di coordinazione, riduzione del senso del gusto, alterazione del ritmo del sonno.
  - Disturbi della vista, alterazione del colore del globo oculare, pupille dilatate, sensibilità alla luce, miopia, lacrimazione profusa.
  - Battito cardiaco irregolare o disturbi del ritmo cardiaco.
  - Mal di gola, russare.
  - Presenza di sangue nel vomito, feci alterate, lingua impaniata.
  - Rigidità delle articolazioni, dolore alle costole.
  - Glucosio nelle urine, aumento del volume e della frequenza delle urine.
  - Perdite vaginali, alterazione delle prestazioni sessuali.
  - Sensazione di freddo, cisti.
  - Diabete.
  - Sonnambulismo.
  - Perdita di contatto con la realtà e incapacità di pensare o giudicare chiaramente (psicosi).
  - Comportamento anomalo.
  - Gravi reazioni cutanee, compresi eritema multiforme (un tipo di eruzione cutanea) e sindrome di Stevens-Johnson (una malattia grave con formazione di vesciche sulla pelle, sulla bocca, attorno agli occhi o ai genitali).
  - Gravi reazioni allergiche, incluso angioedema (gonfiore di viso, bocca o gola).
- Effetti indesiderati a frequenza non nota:
- Perdita di coscienza transitoria

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

### **5. Come conservare CHAMPIX**

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul confezionamento di cartone o sull'astuccio dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Blister: Conservare a temperatura inferiore a 30° C.

Flacone: Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene CHAMPIX

- Il principio attivo è vareniclina.
- Ogni compressa rivestita con film da 0,5 mg contiene 0,5 mg di vareniclina (come tartrato).
- Ogni compressa rivestita con film da 1 mg contiene 1 mg di vareniclina (come tartrato).
- Gli eccipienti sono:

Nucleo della compressa - CHAMPIX 0,5 mg e 1 mg compresse rivestite con film
---

Cellulosa microcristallina Calcio idrogeno fosfato anidro Sodio croscarmellosso Silice colloidale anidra Magnesio stearato
--

Rivestimento della compressa - CHAMPIX 0,5 mg compresse rivestite con film
--

Ipromellosa Titanio diossido (E171) Macrogol 400 Triacetina
--

Rivestimento della compressa - CHAMPIX 1 mg compresse rivestite con film
--

Ipromellosa Titanio diossido (E171) Macrogol 400 Lacca di alluminio contenente indaco carminio (E132) Triacetina
--

### Descrizione dell'aspetto di CHAMPIX e contenuto della confezione

- Le compresse rivestite con film di CHAMPIX 0,5 mg sono di colore bianco a forma di capsula modificata e con la scritta "Pfizer" incisa su un lato e "CHX 0,5" sull'altro.
- Le compresse rivestite con film di CHAMPIX 1 mg sono di colore blu chiaro a forma di capsula modificata e con la scritta "Pfizer" incisa su un lato e "CHX 1,0" sull'altro.

CHAMPIX è disponibile nelle seguenti confezioni:

- Confezione di inizio trattamento contenente 2 blister; 1 blister trasparente da 11 compresse rivestite con film di CHAMPIX 0,5 mg e 1 blister trasparente da 14 compresse rivestite con film di CHAMPIX 1 mg contenuti in un confezionamento secondario di cartone.
- Confezione di inizio trattamento contenente 2 blister; 1 blister trasparente da 11 compresse rivestite con film di CHAMPIX 0,5 mg e 14 compresse rivestite con film di CHAMPIX 1 mg ed 1 blister trasparente da 28 o 2 blister trasparenti da 14 compresse rivestite con film di CHAMPIX 1 mg contenuti in un confezionamento secondario di cartone.
- Confezione di inizio trattamento in un confezionamento secondario di cartone contenente 1 confezione con 1 blister trasparente da 11 compresse rivestite con film da 0,5 mg e 14 compresse rivestite con film da 1 mg di CHAMPIX e 1 blister trasparente contenente 28 o 2 blister trasparenti contenenti 14 compresse rivestite con film da 1 mg di CHAMPIX in un confezionamento secondario di cartone e 2 confezioni ognuna contenente 2 blister trasparenti di

- 28 o 4 blister trasparenti di 14 compresse rivestite con film da 1 mg di CHAMPIX in un confezionamento secondario di cartone.
- Confezioni di mantenimento contenenti 2 o 4 blister trasparenti da 14 o 2 blister trasparenti da 28 compresse rivestite con film di CHAMPIX 1 mg in un confezionamento secondario di cartone.
  - Confezioni di mantenimento contenenti 2 o 4 blister trasparenti da 14 o 2 blister trasparenti da 28 compresse rivestite con film di CHAMPIX 0,5 mg in un confezionamento secondario di cartone.
  - Confezione di inizio trattamento contenente 2 blister; 1 blister trasparente da 11 compresse rivestite con film di CHAMPIX 0,5 mg e 1 blister trasparente da 14 compresse rivestite con film di CHAMPIX 1 mg contenuti in un astuccio.
  - Confezioni di mantenimento contenenti 2, 4, 8 o 10 blister trasparenti da 14 compresse rivestite con film di CHAMPIX 1 mg in un astuccio.
  - Confezione contenente 1 flacone HDPE sigillato di colore bianco con chiusura a prova di bambino contenente 56 compresse di CHAMPIX 1 mg in un astuccio.
  - Confezione contenente 1 flacone HDPE sigillato di colore bianco con chiusura a prova di bambino contenente 56 compresse di CHAMPIX 0,5 mg in un astuccio.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

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

#### **Produttore**

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Germania

o

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### **België/Belgique/Belgien**

Pfizer S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

#### **Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

#### **България**

Пфайзер Люксембург САРЛ,  
Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Pfizer S.A.  
Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

#### **Česká republika**

Pfizer, 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

**Deutschland**

Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055 51000

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.,  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**España**

Pfizer, S.L.  
Tel: + 34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: + 385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0) 1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.  
Simi: +354 540 8000

**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

**Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 21344610

**Nederland**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**Norge**

Pfizer 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**

Laboratórios Pfizer, 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 550

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)9 43 00 40

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: + 46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: + 44 (0) 1304 616161

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>