

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

ЧЕМПКС (СНАМРІХ®)

Склад:

- таблетки по 0,5 мг:

діюча речовина: вареникліну тартрат;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 0,85 мг вареникліну тартрату, що еквівалентно вареникліну 0,5 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, кальцію фосфат двоосновний безводний, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;

оболонка: Опадрай® білий (YS-1-18202-A): гіпромелоза, титану діоксид (E 171), поліетиленгліколь;

Опадрай® прозорий (YS-2-19114-A): гіпромелоза, триацетин;

- таблетки по 1 мг:

діюча речовина: вареникліну тартрат;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 1,71 мг вареникліну тартрату, що еквівалентно вареникліну 1 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, кальцію фосфат двоосновний безводний, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;

оболонка: Опадрай® блакитний (03B90547): гіпромелоза, поліетиленгліколь, титану діоксид (E 171), FD & C блакитний № 2/індигокарміну алюмінієвий лак (E 132); Опадрай® прозорий (YS-2-19114-A): гіпромелоза, триацетин.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

- таблетки по 0,5 мг: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, від білого до майже білого кольору, двоопуклі, у формі капсули, з тисненим надписом «Pfizer» з одного боку та

«СНХ 0.5» – з іншого;

- таблетки по 1 мг: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, світло-блакитного кольору, двоопуклі, у формі капсули, з тисненим надписом «Pfizer» з одного боку та «СНХ 1.0» – з іншого.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються при нікотинній залежності. Варениклін. Код АТХ N07B A03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії. Варениклін із високою спорідненістю та селективністю зв'язується з

$\alpha 4\beta 2$ -нікотинними ацетилхоліновими рецепторами нейронів, відносно яких він діє як частковий агоніст – одночасно чинить як агоністичну дію (з нижчою, ніж у нікотину, внутрішньою активністю), так і антагоністичну дію у присутності нікотину.

Електрофізіологічні дослідження *in vitro* та нейрохімічні дослідження *in vivo* продемонстрували, що варениклін зв'язується з $\alpha 4\beta 2$ -нікотинними ацетилхоліновими рецепторами нейронів і стимулює активність, опосередковану рецепторами, але на значно нижчому рівні, ніж нікотин. Нікотин конкурентно зв'язується з тією ж ділянкою

$\alpha 4\beta 2$ -нікотинних ацетилхолінових рецепторів нейронів (n-AChR) людини, з якою варениклін має вищу спорідненість. Таким чином, варениклін може ефективно блокувати здатність нікотину повністю активувати рецептори $\alpha 4\beta 2$ і мезолімбічну дофамінову систему – нейрональний механізм, що лежить в основі реалізації механізмів формування нікотинної залежності (отримання задоволення від паління).

Варениклін – це високоселективна речовина, що міцніше зв'язується з підтипом рецепторів $\alpha 4\beta 2$ ($K_i = 0,15$ нмоль), ніж з іншими звичайними нікотинними рецепторами ($\alpha 3\beta 4 - K_i = 84$ нмоль, $\alpha 7 - K_i = 620$ нмоль, $\alpha 1\beta 7\delta - K_i = 3\ 400$ нмоль) або ненікотинними рецепторами і транспортерами ($K_i > 1$ мкмоль, крім

рецепторів 5-НТ3: $K_i = 350$ нмоль).

Фармакодинамічна дія. Ефективність препарату Чемпікс як засобу для лікування ніотинової залежності обумовлена частковою агоністичною дією вареникліну стосовно $\alpha 4\beta 2$ -ніотинових рецепторів, зв'язування з якими забезпечує зменшення симптомів потягу до паління і проявів синдрому відміни (агоністична дія) і одночасно запобігає зв'язуванню ніотину з рецепторами $\alpha 4\beta 2$, що зрештою призводить до зниження задоволення від паління (антагоністична дія).

Клінічна ефективність і безпека. Ефективність препарату Чемпікс стосовно позбавлення від ніотинової залежності була встановлена у трьох клінічних дослідженнях з участю хронічних курців (10 цигарок на добу). 2619 пацієнтів отримували Чемпікс у дозі 1 мг 2 рази на добу (дозу титрували протягом першого тижня), 669 пацієнтів отримували бупропіон у дозі 150 мг 2 рази на добу (дозу також титрували) і 684 пацієнти отримували плацебо.

Порівняльні клінічні дослідження.

Ефективність препарату Чемпікс (1 мг двічі на добу), бупропіону тривалого вивільнення (150 мг двічі на добу) і плацебо стосовно позбавлення від ніотинової залежності проспективно порівнювалася у 2 ідентичних подвійних сліпих клінічних дослідженнях. У цих 52-тижневих дослідженнях пацієнти отримували лікування впродовж 12 тижнів, після чого переходили у 40-тижневу фазу без лікування. Як первинна кінцева точка у цих дослідженнях використовувався індекс 4-тижневого (з 9-го по 12-й тиждень) безперервного утримання від паління, підтверджений рівнем оксиду вуглецю (СО). Стосовно досягнення первинної кінцевої точки Чемпікс продемонстрував статистичну перевагу над бупропіоном і плацебо.

Після 40-тижневої фази без лікування на 52-му тижні як основну вторинну кінцеву точку використовували індекс постійного утримання від паління. Даний показник визначався як частка всіх учасників, які отримали лікування у рамках дослідження та не палили (і навіть не вдихали дим від сигарет) з 9-го по 52-й тиждень і у яких рівень СО на видиху становив не більше 10 проміле. Індекс 4-тижневого (з 9-го по 12-й тиждень) безперервного утримання від паління та індекс постійного утримання від паління (з 9-го по 52-й тиждень), отримані у дослідженнях 1 і 2, наведені в таблиці 1.

Таблиця 1.

	Дослідження 1 (n = 1 022)		Дослідження 2 (n = 1 023)	
	Індекс 4-тижневого (з 9-го по 12-й тиждень) безперервного утримання від паління	Індекс постійного утримання, 9-52 тиждень	Індекс 4-тижневого (з 9-го по 12-й тиждень) безперервного утримання від паління	Індекс постійного утримання, 9-52 тиждень
Чемпікс	44,4 %	22,1 %	44,0 %	23,0 %
Бупропіон	29,5 %	16,4 %	30,0 %	15,0 %
Плацебо	17,7 %	8,4 %	17,7 %	10,3 %
Відношення ризиків препарату Чемпікс порівняно з плацебо	3,91 p<0,0001	3,13 p<0,0001	3,85 p<0,0001	2,66 p<0,0001
Відношення ризиків препарату Чемпікс порівняно з бупропіоном	1,96 p<0,0001	1,45 p = 0,0640	1,89 p<0,0001	1,72 p = 0,0062

Потяг до паління, синдром відміни та підкріплюючий ефект паління. У період активного лікування у рамках досліджень 1 і 2 у пацієнтів, рандомізованих у групу лікування препаратом Чемпікс, потяг до паління та синдром відміни були значно менш вираженими, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо. Крім того, під час лікування Чемпікс значно (порівняно з плацебо) зменшував підкріплюючий ефект паління, що може тривалий час зберігати звичку палити у курців. Протягом тривалої фази подальшого спостереження без лікування вплив вареникліну на потяг до паління, синдром відміни та підкріплюючий ефект ніотину не оцінювали.

Дослідження збереження здатності утримуватися від паління. У третьому дослідженні оцінювали сприятливий вплив додаткової 12-тижневої терапії препаратом Чемпікс на збереження здатності

утримуватися від паління. У цьому дослідженні пацієнти (n=1927) отримували Чемпікс у відкритому режимі у дозі 1 мг двічі на добу протягом 12 тижнів. Після того пацієнти, які кинули палити до 12-го тижня, були рандомізовані для застосування препарату Чемпікс (1 мг двічі на день) або плацебо протягом ще 12 тижнів, причому загальна тривалість дослідження становила 52 тижні.

Як первинна кінцева точка дослідження використовувався підтверджений рівнем СО індекс постійного утримання з 13-го по 24-тиждень в рамках подвійної сліпої фази лікування. Як основна вторинна кінцева точка використовувався індекс постійного утримання з 13-го по 52-й тиждень.

Це дослідження продемонструвало наявність сприятливого впливу додаткового 12-тижневого лікування препаратом Чемпікс у дозі 1 мг двічі на добу на збереження здатності утримуватися від паління порівняно з плацебо. Шанси збереження здатності утримуватися від паління на 24-му тижні після додаткового 12-тижневого лікування препаратом Чемпікс у 2,47 рази перевищували шанси порівняно із застосуванням плацебо ($p < 0,0001$). Перевага над плацебо при оцінці індексу постійного утримання від паління зберігалася до закінчення 52-го тижня (відношення ризиків = 1,35, $p = 0,0126$). Основні результати дослідження наведені в таблиці 2.

Таблиця 2.

	Чемпікс n = 602	Плацебо n = 604	Різниця (95 % ДІ)	Відношення ризиків (95 % ДІ)
Індекс постійного утримання, тиждень 13-24	70,6 %	49,8 %	20,8 % (15,4 %, 26,2 %)	2,47 (1,95; 3,15)
Індекс постійного утримання, тиждень 13-52	44,0 %	37,1 %	6,9 % (1,4 %, 12,5 %)	1,35 (1,07; 1,70)

На сьогодні існує обмежена кількість даних про досвід клінічного застосування препарату Чемпікс серед пацієнтів афро-американської раси, що не дає змоги визначити клінічну ефективність препарату для цієї популяції пацієнтів.

Можливість вибору дати припинення паління протягом тижнів 1-5. Ефективність та безпеку вареникліну оцінювали для курців з можливістю вибору дати припинення паління у період з 1-го по 5-й тиждень лікування. У рамках цього 24-тижневого дослідження пацієнти отримували лікування протягом 12 тижнів, після чого переходили у 12-тижневу фазу подальшого спостереження без лікування. Індекс 4-тижневого (з 9-го по 12-й тиждень) безперервного утримання від паління при застосуванні вареникліну і плацебо становив 53,9 % і 19,4 % відповідно (різниця = 34,5 %, 95 % ДІ: 27,0-42,0 %), а показник індексу постійного утримання від паління протягом тижнів 9-24 становив 35,2 % (варениклін) і 12,7 % (плацебо) (різниця = 22,5 %, 95 % ДІ: 15,8-29,1 %). Пацієнтам, які не бажають або не здатні встановити кінцеву дату припинення паління протягом 1-2 тижнів, можна запропонувати розпочати лікування, а потім вибрати власну дату впродовж 5 тижнів.

Дослідження з участю пацієнтів, які проходили повторну терапію препаратом Чемпікс Препарат Чемпікс оцінювали у рамках подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження за участю 494 пацієнтів, які вже намагалися кинути палити, застосовуючи цей препарат, але яким це не вдалося або які повернулися до паління після закінчення терапії. Пацієнтів, у яких під час попередньої терапії виникали побічні реакції, що викликали занепокоєння, було виключено. Пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 1:1 в групу застосування препарату Чемпікс у дозі 1 мг двічі на добу (N=249) та групу плацебо (N=245) на період 12 тижнів; після закінчення лікування за їх станом спостерігали протягом 40 тижнів. Пацієнти, які були включені в це дослідження, мінімум 3 місяці до початку дослідження застосовували Чемпікс з метою припинити палити (загальний час терапії становив не менше 2 тижнів), а також палили протягом щонайменше 4 тижнів.

У пацієнтів, які проходили лікування препаратом Чемпікс індекс утримання від паління, підтверджений рівнем СО, з 9-го по 12-й тиждень був більшим (45,0 %) порівняно з індексом у пацієнтів групи плацебо (11,8 %) (співвідношення шансів 7,08; 95 % ДІ: 4,34; 11,55; $p < 0,0001$), так само як і з 9-го по 52-й тиждень (20,1 %) порівняно з індексом у пацієнтів групи плацебо (3,3 %) (співвідношення шансів 9,00; 95 % ДІ: 3,97; 20,41; $p < 0,0001$). Підсумки за ключовими результатами наведені в таблиці 3.

Таблиця 3.

	Чемпікс n=249	Плацебо n=245	Співвідношення шансів (95 % ДІ), значення p

Індекс постійного утримання, тиждень 9-12	45,0 %	11,8 %	7,08 (4,34; 11,55) p<0,0001
Індекс постійного утримання, тиждень 9-52	20,1 %	3,3 %	9,00 (3,97; 20,41) p<0,0001

Пацієнти з серцево-судинними захворюваннями. Чемпікс оцінювали у ході рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження з участю пацієнтів зі стабільним перебігом серцево-судинного захворювання (окрім артеріальної гіпертензії або на додаток до артеріальної гіпертензії), діагноз якого був встановлений більше ніж за 2 місяці. Пацієнти були рандомізовані у групи застосування препарату Чемпікс у дозі 1 мг двічі на добу (n = 353) або плацебо (n = 350) протягом 12 тижнів, а потім за їх станом спостерігали протягом 40 тижнів після закінчення лікування. Індекс 4-тижневого (з 9-го по 12-й тиждень) безперервного утримання від паління при застосуванні вареникліну і плацебо становив 47,3 % і 14,3 % відповідно, а показник індексу постійного утримання від паління протягом 9-52 тижнів становив 19,8 % (варениклін) і 7,4 % (плацебо).

Летальні випадки та серйозні серцево-судинні події оцінювалися комісією на підставі замаскованих даних. У ≥ 1 % пацієнтів в обох групах у період лікування (або впродовж

30 днів після закінчення лікування спостерігалися такі оголошені серцево-судинні події: інфаркт міокарда без летального наслідку (1,1 % і 0,3 % при застосуванні препарату Чемпікс і плацебо відповідно) та госпіталізація з приводу стенокардії (0,6 % і 1,1 %). Протягом 52-тижневої фази подальшого спостереження без лікування спостерігалися такі оголошені серцево-судинні події: необхідність у коронарній ревазуляризації (2,0 % і 0,6 %), госпіталізація з приводу стенокардії (1,7 % і 1,1 %) та вперше діагностоване захворювання периферичних судин або госпіталізація для проведення хірургічного втручання з приводу захворювання периферичних судин (1,4 % і 0,6 %). Деякі з пацієнтів, які потребували коронарної ревазуляризації, вже мали хірургічне втручання у рамках лікування інфаркту міокарда без летального наслідку та госпіталізації з приводу стенокардії. Протягом 52-тижневого дослідження летальний наслідок у результаті серцево-судинного захворювання настав у 0,3 % пацієнтів з групи застосування препарату Чемпікс та у 0,6 % пацієнтів з групи застосування плацебо.

Для систематичної оцінки безпеки застосування препарату Чемпікс для серцево-судинної системи проводився метааналіз 15 клінічних досліджень з періодом лікування тривалістю ≥ 12 тижнів з участю 7002 пацієнтів (4190 – отримували Чемпікс, 2812 – плацебо). Описане вище дослідження з участю пацієнтів зі стабільним перебігом серцево-судинного захворювання було включено в метааналіз.

Основний аналіз безпеки для серцево-судинної системи включав в себе частоту та час досягнення комбінованої кінцевої точки, тобто основних небажаних серцево-судинних подій, а саме – летального наслідку у результаті серцево-судинного захворювання, інфаркту міокарда без летального наслідку та інсульту без летального наслідку. Ці явища, з яких складалася кінцева точка, оцінювалися незалежною комісією на підставі замаскованих даних. У цілому, під час лікування у ході досліджень, включених у метааналіз, спостерігалась невелика кількість основних небажаних серцево-судинних подій (при застосуванні препарату Чемпікс: 7 [0,17 %]; при застосуванні плацебо: 2 [0,07 %]). Крім того, невелика кількість основних небажаних серцево-судинних подій виникла протягом 30 днів після закінчення лікування (при застосуванні препарату Чемпікс: 13 [0,31 %]; при застосуванні плацебо: 6 [0,21 %]).

У результаті метааналізу було встановлено, що при застосуванні препарату Чемпікс відношення ризиків розвитку основних небажаних серцево-судинних подій у пацієнтів становило 2,83 (95 % довірчий інтервал від 0,76 до 10,55, p = 0,12) у період отримання лікування та 1,95 (95 % довірчий інтервал від 0,79 до 4,82, p=0,15) протягом 30-денного періоду після закінчення лікування. Ці показники еквівалентні встановленому збільшенню частоти виникнення основних небажаних серцево-судинних подій до 6,5 та до 6,3 на

1000 пацієнто-років відповідно. Відношення ризиків розвитку основних небажаних серцево-судинних подій у пацієнтів із факторами ризику серцево-судинних захворювань на додаток до паління було вищим, ніж у пацієнтів, у яких паління було єдиним фактором ризику серцево-судинних захворювань. Результати метааналізу продемонстрували аналогічні показники летальних наслідків з усіх причин (при застосуванні препарату Чемпікс: 6 [0,14 %]; при застосуванні плацебо: 7 [0,25 %]) і летальних наслідків серцево-судинних захворювань (при застосуванні препарату Чемпікс: 2 [0,05 %]; при застосуванні плацебо: 2 [0,07 %]) у групі застосування препарату Чемпікс і в групі застосування плацебо.

Пацієнти з хронічним обструктивним захворюванням легень від легкого до помірного ступеня тяжкості.

Ефективність і безпека застосування препарату Чемпікс (у дозі 1 мг двічі на добу) стосовно припинення паління для пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень від легкого до помірного ступеня тяжкості встановлені у рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні. У рамках цього 52-тижневого дослідження пацієнти отримували лікування протягом 12 тижнів, після чого переходили у 40-тижневу фазу подальшого спостереження без лікування. Як первинна кінцева точка дослідження використовувався індекс 4-тижневого (з 9-го по 12-й тиждень) безперервного утримання від паління, підтверджений рівнем CO, а як основна вторинна кінцева точка - індекс постійного утримання з 9-го по 52-й тиждень. Профіль безпеки вареникліну, у тому числі легеневої безпечності, був порівняним з профілем безпечності, встановленим в інших дослідженнях з участю загальної популяції. Індекс 4-тижневого (з 9-го по 12-й тиждень) безперервного утримання від паління та індекс постійного утримання (з 9-го по 52-й тиждень) наведені у таблиці 4.

Таблиця 4.

	Індекс 4-тижневого (з 9-го по 12-й тиждень) безперервного утримання від паління	Індекс постійного утримання, 9-52 тиждень
Чемпікс (n = 248)	42,3 %	18,5 %
Плацебо (n = 251)	8,8 %	5,6 %
Відношення ризиків (Чемпікс порівняно з плацебо)	8,40 p<0,0001	4,04 p<0,0001

Дослідження за участю пацієнтів із наявністю важкого депресивного порушення в анамнезі Ефективність вареникліну була підтверджена у ході рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження за участю 525 пацієнтів із тяжкою депресією в анамнезі протягом останніх 2 років або під час поточного стабільного лікування. Рівень позбавлення від залежності у цій групі був співставним з таким, що спостерігався у загальної популяції. Індекс безперервного утримання з 9-го по 12-й тиждень становив 35,9 % у групі застосування вареникліну порівняно з 15,6 % у групі застосування плацебо (співвідношення шансів 3,35; 95 % ДІ: 2,16; 5,21), а з 9-го по 52-й тиждень – 20,3 % порівняно з 10,4 % відповідно (співвідношення шансів 2,36; 95 % ДІ: 1,40; 3,98). Найчастішими побічними реакціями ($\geq 10\%$) у пацієнтів, які застосовували варениклін, були: нудота (27,0 % порівняно з 10,4 % у групі застосування плацебо), головний біль (16,8 % порівняно з 11,2 %), аномальні сновидіння (11,3 % порівняно з 8,2 %), безсоння (10,9 % порівняно з 4,8 %) і дратівливість (10,9 % порівняно з 8,2 %). Оцінювання відповідно до психіатричних шкал не продемонструвало різниці між групами застосування вареникліну та плацебо, а також загального погіршення депресії або виникнення інших психіатричних симптомів упродовж дослідження в обох групах терапії.

Дослідження з участю пацієнтів зі стабільним перебігом шизофренії або шизоафективного розладу Безпека і переносимість вареникліну оцінювалися у подвійному сліпому дослідженні з участю 128 курців зі стабільним перебігом шизофренії або шизоафективного розладу, які приймали нейролептичні препарати. Пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 2:1 у групі застосування вареникліну (у дозі 1 мг двічі на добу) або плацебо протягом 12 тижнів з подальшим 12-тижневим періодом спостереження без застосування препарату.

Найчастішими побічними реакціями у пацієнтів, які застосовували варениклін, були нудота (23,8 % порівняно з 14,0 % у групі застосування плацебо), головний біль (10,7 % порівняно з 18,6 % у групі застосування плацебо) та блювання (10,7 % порівняно з 9,3 % у групі застосування плацебо). Серед зареєстрованих психоневрологічних побічних реакцій безсоння було єдиним явищем, про яке повідомляли у кожній групі лікування $\geq 5\%$ пацієнтів; частота цього явища у групі застосування вареникліну була вищою, ніж у групі застосування плацебо (9,5 % і 4,7 %).

У цілому, в жодній групі лікування не було виявлено погіршення симптомів шизофренії, що оцінювалося за допомогою психіатричних шкал. Загальні зміни екстрапірамідних симптомів були відсутні.

У групі застосування вареникліну більша частка пацієнтів, ніж у групі застосування плацебо, повідомляла про суїцидальне мислення або поведінку до включення у дослідження (анамнез життя) і після закінчення періоду активного лікування (з 33-го по

85-й день після отримання останньої дози препаратів). Під час періоду активного лікування частота явищ, пов'язаних із суїцидальністю, серед пацієнтів, які отримували варениклін, та пацієнтів, які отримували

плацебо, була аналогічною (11 і 9,3 % відповідно). Частка пацієнтів з явищами, пов'язаними із суїцидальністю, під час фази активного лікування та фази після закінчення лікування в групі лікування вареникліном була незмінною; в групі застосування плацебо частка таких пацієнтів у фазі після закінчення лікування була нижчою. Хоча випадків звершеного самогубства не було, один з пацієнтів з групи застосування вареникліну, в анамнезі якого було кілька суїцидальних спроб, вчинив спробу суїциду. У цьому дослідженні препарату для припинення паління було отримано недостатньо даних для остаточних висновків щодо безпеки застосування цього засобу пацієнтам з шизофренією чи шизоафективним розладом.

Фармакокінетика.

Всмоктування. Максимальна концентрація вареникліну у плазмі крові зазвичай досягається через 3-4 години після перорального прийому. Після тривалого перорального прийому препарату здоровими добровольцями стан рівноважної концентрації досягався у межах 4 діб. Фактично після перорального прийому всмоктування є повним, а системна доступність – високою. Біодоступність вареникліну не залежить від прийому їжі або часу застосування препарату.

Розподіл. Варениклін розподіляється по тканинах, включаючи тканини мозку. При рівноважній концентрації уявний об'єм розподілу у середньому становив 415 л

(% CV = 50). Зв'язування вареникліну з протеїнами плазми є низьким (\approx 20 %) та не залежить від віку пацієнта та функції нирок. У гризунів варениклін проходить крізь плаценту та проникає у грудне молоко.

Метаболізм. Варениклін піддається мінімальному метаболізму: 92 % вареникліну екскретується у незміненому вигляді із сечею, а менше 10 % – у вигляді метаболітів. Другорядні метаболіти в сечі включають варениклін N-карбамілглюкуронід та гідроксиварениклін. 91 % вареникліну, що циркулює у крові, знаходиться у зв'язаному стані. Другорядні метаболіти кровообігу включають варениклін N-карбамілглюкуронід та N-глюкозилварениклін.

Дослідження *in vitro* продемонстрували, що варениклін не інгібує ферменти цитохрому P450 (IC₅₀ > 6,400 нг/мл). Досліджувались такі ферменти цитохрому P450: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 та 3A4/5. Також при дослідженні людських гепатоцитів *in vitro* було продемонстровано, що варениклін не індукує активність таких ферментів цитохрому P450, як 1A2 і 3A4. Тому малоймовірно, що варениклін може впливати на фармакокінетику сполук, що метаболізуються за допомогою ферментів цитохрому P450.

Виведення. Період напіввиведення вареникліну становить приблизно 24 години. Виділення вареникліну нирками відбувається головним чином за допомогою клубочкової фільтрації у нирках разом з активною тубулярною секрецією за допомогою транспортера органічних катіонів, OCT2.

Лінійність/нелінійність Варениклін демонструє лінійну кінетику при його разовому застосуванні у дозах 0,1-3 мг або при багаторазовому застосуванні у дозах 1-3 мг/добу.

Фармакокінетика в особливих груп пацієнтів. Не існує клінічно значущих відмінностей у фармакокінетиці вареникліну через вік, расу, стать, статус курця або застосування супутніх лікарських засобів, як було продемонстровано у спеціальних дослідженнях фармакокінетики та при аналізі фармакокінетики різних груп пацієнтів.

Пацієнти з печінковою недостатністю. Через відсутність значного метаболізму у печінці фармакокінетика вареникліну не повинна зазнавати впливу у пацієнтів з печінковою недостатністю.

Пацієнти з нирковою недостатністю. Фармакокінетика вареникліну не змінювалася у хворих із нирковою недостатністю легкого ступеня (кліренс креатиніну > 50 мл/хв та \approx 80 мл/хв). У пацієнтів із нирковою недостатністю помірного ступеня (кліренс креатиніну \approx 30 мл/хв та \approx 50 мл/хв) концентрація вареникліну підвищувалася у 1,5 рази порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок (кліренс креатиніну > 80 мл/хв). У пацієнтів із нирковою недостатністю тяжкого ступеня (очікуваний кліренс креатиніну < 30 мл/хв) концентрація вареникліну підвищувалася у 2,1 рази. У пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності варениклін ефективно видалявся за допомогою гемодіалізу.

Пацієнти літнього віку. Фармакокінетика вареникліну у пацієнтів літнього віку з нормальною функцією нирок (у віці 65-75 років) подібна до фармакокінетики дорослих пацієнтів молодшого віку. Рекомендації щодо застосування препарату пацієнтам зі зниженою функцією нирок наведені у розділі «Спосіб застосування та дози».

Діти. Дослідження фармакокінетики проводилися при застосуванні вареникліну однократно та багаторазово дітям віком 12-17 років включно. Було виявлено, що фармакокінетика була приблизно пропорційною до досліджуваних доз від 0,5 мг до 2 мг на добу. Системна експозиція у рівноважному стані, що оцінювалася за AUC (0-24), у дітей з масою тіла більше 55 кг була порівнянна з такою у дорослих при

застосуванні таких самих доз. При застосуванні дози 0,5 мг двічі на добу системна експозиція у рівноважному стані вареникліну була у середньому вища (приблизно на 40 %) у дітей з масою тіла ≤ 55 кг порівняно з такою у дорослих. Ефективність та безпека не були продемонстровані для дітей віком до 18 років та неможливо надати рекомендації щодо дозового режиму.

Клінічні характеристики.

Показання. Для позбавлення від тютюнової залежності у дорослих.

Противоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої із допоміжних речовин.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Виходячи з властивостей вареникліну та клінічного досвіду, накопиченого на даний час, Чемпікс не має клінічно значущих взаємодій з іншими лікарськими засобами. Немає необхідності змінювати дозу препарату Чемпікс або лікарських засобів, зазначених нижче, при їх одночасному застосуванні.

Дослідження *in vitro* вказують на те, що навряд чи варениклін змінює фармакокінетику сполук, які головним чином метаболізуються ензимами цитохрому P450.

Оскільки метаболізм вареникліну становить менше 10 % від його кліренсу, активні речовини, які впливають на систему цитохрому P450, не змінюють фармакокінетику вареникліну, а отже, змінювати дозу вареникліну не потрібно.

У дослідженнях *in vitro* було продемонстровано, що варениклін у терапевтичних концентраціях не пригнічує ниркові транспортні білки людини. Тому вплив вареникліну на лікарські засоби, які виводяться з сечею, наприклад метформін (див. нижче), малоімовірний.

Метформін. Варениклін та метформінне впливають на фармакокінетику один одного.

Циметидин. Одночасне застосування циметидину та вареникліну підвищувало системну експозицію вареникліну на 29 % через зниження ниркового кліренсу останнього. Немає необхідності у корекції дози при одночасному застосуванні циметидину та вареникліну для пацієнтів з нормальною функцією нирок або з нирковою недостатністю легкого чи помірного ступеня. Слід уникати одночасного застосування циметидину та вареникліну пацієнтам з нирковою недостатністю тяжкого ступеня.

Дигоксин. Варениклін не змінював рівноважну фармакокінетику дигоксину.

Варфарин. Варениклін не змінював фармакокінетику варфарину та не впливав на протромбіновий час (міжнародне нормалізоване відношення). Припинення паління саме по собі може призвести до змін у фармакокінетиці варфарину.

Алкоголь. Клінічний досвід щодо потенційної взаємодії вареникліну та алкоголю обмежений.

Застосування з іншими лікарськими засобами для припинення паління

Бупропіон. Варениклін не змінював рівноважну фармакокінетику бупропіону.

Нікотинозамісна терапія. Коли пацієнти протягом 12 днів одночасно приймали варениклін та нікотинозамісну терапію трансдермально, було відзначено статистично значуще зниження середнього показника систолічного тиску крові (у середньому на 2,6 мм рт.ст.), що вимірювали в останній день дослідження. У ході цього дослідження випадки нудоти, головного болю, блювання, запаморочень, диспепсії та втомлюваності спостерігалися частіше при комбінованій терапії, ніж при монотерапії нікотинозамісними засобами.

Безпека та ефективність застосування вареникліну у комбінації з іншими лікарськими засобами для позбавлення нікотинової залежності не досліджувалися.

Особливості застосування.

Вплив припинення паління. Фізіологічні зміни, що виникають внаслідок припинення паління під час застосування препарату Чемпікс або без його застосування, можуть змінити фармакокінетику або фармакодинаміку деяких лікарських засобів (наприклад теофіліну, варфарину та інсуліну), внаслідок чого може бути потрібна корекція дози таких препаратів. Оскільки паління індукує CYP1A2, припинення паління може призводити до підвищення рівня субстратів CYP1A2 у плазмі крові.

Нейропсихічні симптоми. У пацієнтів, які намагалися припинити палити за допомогою застосування препарату Чемпікс, повідомлялося про зміну мислення або поведінки, тривожність, психоз, зміни настрою,

агресивну поведінку, депресію; суїцидальне мислення, поведінку та наміри. Не всі пацієнти припинили паління при розвитку вищезазначених симптомів та не всі пацієнти мали психічні порушення в анамнезі. Лікарів слід проінформувати про можливий розвиток виражених симптомів депресії у пацієнтів, які намагаються припинити паління. Лікарям, у свою чергу, слід надати відповідні рекомендації пацієнтам. Застосування препарату Чемпікс слід негайно припинити, якщо лікарем, пацієнтом, його родиною або доглядачем були помічені такі симптоми, як тривожне збудження, пригнічений настрій чи зміни поведінки або мислення, розвиток суїцидального мислення чи суїцидальної поведінки. У багатьох випадках після припинення застосування препарату Чемпікс повідомлялося про зникнення проявів вищезазначених симптомів, окрім деяких випадків, коли симптоми зберігались. Тому слід проводити подальше спостереження до зникнення проявів небажаних симптомів.

Пригнічення настрою, що інколи включає суїцидальне мислення та наміри, може бути симптомом відміни нікотину. Також припинення паління як із застосуванням лікарських засобів, так і без застосування асоціюється із загостренням прихованих психічних хвороб (наприклад депресії).

Серцево-судинні явища. При застосуванні препарату Чемпікс у дослідженні пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями у стабільному стані про деякі серцево-судинні явища повідомлялося частіше. Метааналіз 15 клінічних досліджень, що включали дослідження припинення паління серед пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями у стабільному стані, продемонстрував аналогічний результат. Пацієнтів, які застосовують Чемпікс, слід попередити про необхідність повідомити лікаря у разі розвитку нових серцево-судинних симптомів чи при загостренні вже існуючих та про необхідність негайно звернутися до лікаря, якщо вони відчувають симптоми інфаркту міокарда або інсульту.

Психічні порушення в анамнезі. У дослідженнях позбавлення від нікотинової залежності із застосуванням препарату Чемпікс були отримані дані щодо пацієнтів із тяжкими депресивними порушеннями та обмежені дані щодо пацієнтів зі стабільною шизофренією або ізоафективним розладом (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

За пацієнтами, які мали в анамнезі психічні порушення, потрібно ретельно наглядати, а також надавати відповідні рекомендації.

Судоми. У клінічних дослідженнях та після виходу препарату на ринок повідомлялося про випадки судом у пацієнтів, які застосовували Чемпікс, незалежно від того, чи були судоми в анамнезі, чи ні. Препарат слід застосовувати з обережністю пацієнтам з судомами в анамнезі чи з будь-якими іншими станами, що потенційно знижують судомний поріг.

Припинення терапії. Припинення застосування препарату Чемпікс наприкінці лікування супроводжувалося підвищенням дратівливості, прагненням палити, депресією і/або безсонням у майже 3 % пацієнтів. Лікаря слід проінформувати пацієнта відповідним чином та у разі необхідності розглянути можливість поступового зменшення дози препарату.

Реакції гіперчутливості. Були повідомлення про розвиток реакцій гіперчутливості, включаючи ангіоневротичний набряк, у пацієнтів, які застосовували варениклін. Клінічні симптоми включали набряк обличчя, ротової порожнини (язика, губ та ясен), шиї (гортані і глотки) та кінцівок. Рідко повідомлялося про ангіоневротичний набряк, що становив загрозу життю та потребував невідкладної медичної допомоги через виникнення дихальної недостатності. Пацієнтам з такими симптомами слід припинити застосування препарату Чемпікс та негайно проінформувати лікаря.

Реакції з боку шкіри. Під час застосування вареникліну повідомлялося про розвиток рідкісних, але тяжких шкірних реакцій, таких як синдром Стівенса-Джонсона та мультиформна еритема. Оскільки розвиток таких шкірних реакцій може загрожувати життю пацієнта, слід припинити застосування препарату при перших ознаках висипання чи шкірних реакцій та негайно проінформувати лікаря.

Фертильність. Клінічної інформації щодо впливу вареникліну на фертильність немає.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Препарат не слід застосовувати у період вагітності.

Достатньої інформації щодо застосування препарату Чемпікс вагітним жінкам не існує.

Дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність. Потенційний ризик для плода невідомий.

Годування груддю. Невідомо, чи проникає варениклін у грудне молоко. Дослідження на тваринах дають підстави вважати, що варениклін проникає у грудне молоко.

Рішення щодо припинення годування груддю або застосування препарату Чемпікс слід приймати, враховуючи користь від годування груддю для дитини та користь від застосування вареникліну для матері.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Вплив препарату на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами може бути від легкого до помірного ступеня.

Чемпікс може спричинити запаморочення та сонливість і тому може впливати на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. Доки пацієнтом не буде встановлено, як саме застосування препарату впливає на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами чи виконувати інші потенційно небезпечні дії, займатися цими видами діяльності не рекомендується.

Спосіб застосування та дози.

Чемпікс слід застосовувати перорально. Таблетки ковтати цілими, запиваючи водою. Чемпікс можна приймати незалежно від їди.

Рекомендована доза становить 1 мг вареникліну двічі на добу після застосування у менших дозах протягом 1 тижня таким чином:

Дні 1-3	0,5 мг один раз на добу
Дні 4-7	0,5 мг двічі на добу
День 8 до закінчення лікування	1 мг двічі на добу

Пацієнт повинен визначити дату припинення паління. Зазвичай застосування препарату Чемпікс слід розпочинати за 1-2 тижні до цієї дати.

Пацієнтам, які не можуть переносити побічні ефекти від застосування препарату Чемпікс, можна зменшити дозу до 0,5 мг двічі на добу тимчасово або на весь курс лікування.

Лікування препаратом Чемпікс слід проводити протягом 12 тижнів.

Для пацієнтів, які успішно припинили палити наприкінці 12-го тижня, може бути розглянута можливість призначення додаткового 12-тижневого курсу лікування препаратом Чемпікс у дозі 1 мг двічі на добу.

Повторна спроба кинути палити, застосовуючи Чемпікс, може мати сприятливі наслідки для пацієнтів, які самі прагнуть кинути палити, але яким це не вдалося під час попередньої терапії препаратом Чемпікс або які повернулися до паління після її закінчення.

Лікування препаратами для позбавлення від тютюнової залежності буде більш успішним у пацієнтів, які самі прагнуть кинути палити та яким надаються додаткові консультації та підтримка.

При застосуванні лікарських засобів для позбавлення від тютюнової залежності ризик повернення до паління зростає у період одразу після закінчення терапії. Пацієнтам з високим ризиком рецидиву слід розглянути доцільність поступового зниження дози наприкінці терапії.

Пацієнти із нирковою недостатністю. Пацієнтам із нирковою недостатністю від легкого (кліренс креатиніну > 50 мл/хв та ≤ 80 мл/хв) до помірного ступеня (кліренс креатиніну ≤ 30 мл/хв та ≥ 50 мл/хв) змінювати дозу не потрібно.

Пацієнтам із нирковою недостатністю середнього ступеня, які не можуть переносити побічні ефекти препарату, дозу препарату можна зменшити до 1 мг 1 раз на добу.

Пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну <math>< 30</math> мл/хв) рекомендована доза препарату Чемпікс становить 1 мг 1 раз на добу. Перші 3 дні слід приймати по 0,5 мг 1 раз на добу, а потім збільшити дозу до 1 мг 1 раз на добу.

Клінічний досвід лікування препаратом Чемпікс пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності обмежений, тому застосування препарату цієї категорії пацієнтів не рекомендується.

Пацієнти із печінковою недостатністю. Пацієнтам із печінковою недостатністю змінювати дозу препарату не потрібно.

Пацієнти літнього віку. Пацієнтам літнього віку змінювати дозу препарату не потрібно. Оскільки існує вірогідність, що у пацієнтів цієї вікової категорії функція нирок знижена, при призначенні препарату слід враховувати нирковий статус пацієнта літнього віку.

Діти. Безпека та ефективність застосування препаратів дітям не встановлені. Існуюча на даний момент інформація наведена у розділі «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика», але рекомендацій щодо дозового режиму немає.

Передозування.

У клінічних дослідженнях не було відомостей про жоден випадок передозування.

У разі передозування необхідно проводити звичайні заходи симптоматичної терапії.

Було продемонстровано, що варениклін виводиться шляхом діалізу у пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності, проте немає досвіду застосування діалізу після передозування.

Побічні реакції.

Припинення паління за допомогою лікарського засобу або без нього асоціюється з різними симптомами. Наприклад, повідомлялося про виникнення таких симптомів, як дисфоричний або пригнічений стан, безсоння, дратівливість, фрустрація або гнів, тривожність, неможливість зосередитися, збуджений стан, уповільнення частоти серцевих скорочень, підвищений апетит або збільшення маси тіла у пацієнтів, які намагалися кинути палити. Невідомо, чи пов'язані побічні реакції з лікуванням досліджуваним препаратом, чи з припиненням споживання нікотину.

У клінічних дослідженнях брали участь приблизно 4000 пацієнтів, яких лікували препаратом Чемпікс до 1 року (середня тривалість – 84 дні). У цілому, коли розвивалася побічна реакція, її перший прояв спостерігався у перший тиждень лікування. Ступінь тяжкості побічних реакцій, як правило, був легким та помірним, причому частота побічних реакцій не залежала від віку, раси або статі.

Пацієнти, які приймали рекомендовану дозу препарату 1 мг двічі на добу після періоду застосування менших доз протягом першого тижня, найчастіше повідомляли про нудоту (28,6 %). У більшості випадків ця побічна реакція виникала на початку лікування, мала ступінь тяжкості від легкого до помірного та рідко призводила до припинення лікування.

Частота припинення лікування через розвиток побічних реакцій становила 11,4 % у групі пацієнтів, які приймали варениклін, порівняно з 9,7 % у групі плацебо. У пацієнтів, які приймали варениклін, частота припинення лікування через найпоширеніші побічні ефекти становила: нудота (2,7 % порівняно з 0,6 % у групі плацебо), головний біль (0,6 % порівняно з 1 % в групі плацебо), безсоння (1,3 % порівняно з 1,2 % у групі плацебо) та аномальні сновидіння (0,2 % порівняно з 0,2 % у групі плацебо).

Усі побічні реакції, частота розвитку яких була вищою, ніж у групі плацебо, зазначені нижче відповідно до класу систем органів та за частотою: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$), рідко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$).

Побічні реакції, зазначені нижче, базуються на оцінці даних, отриманих з досліджень 2-3 стадії перед виходом препарату на ринок та були оновлені відповідно до об'єднаних даних, отриманих із 18 плацебо-контрольованих досліджень перед та після виходу препарату на ринок, що включають близько 5000 пацієнтів, які застосовували варениклін. Побічні реакції, про які повідомляли після виходу препарату на ринок також зазначені із частотою «невідомо (неможливо оцінити на підставі наявних даних)». У кожній групі побічні реакції зазначаються у порядку зменшення їх серйозності.

Інфекції та інвазії.

Дуже часто: назофарингіт.

Часто: бронхіт, синусит.

Нечасто: грибкові інфекції, вірусні інфекції.

З боку системи крові та лімфатичної системи.

Рідко: зниження кількості тромбоцитів.

Метаболізм та аліментарні порушення.

Часто: збільшення маси тіла, зниження апетиту, підвищення апетиту.

Рідко: полідіпсія.

Невідомо: цукровий діабет, гіперглікемія.

З боку психіки.

Дуже часто: аномальні сновидіння, безсоння.

Нечасто: панічні реакції, патологічне мислення, збуджений стан, зміни настрою, депресія*, тривожність*, галюцинації*, підвищення лібідо, зниження лібідо.

Рідко: дисфорія, брадифренія.

Невідомо: суїцидальне мислення, психози, агресія, патологічна поведінка, сомнамбулізм.

З боку нервової системи.

Дуже часто: головний біль.

Часто: сонливість, запаморочення, дизгевзія.

Нечасто: судоми, тремор, летаргія, гіпестезія.

Рідко: інсульт, гіпертонус, дизартрія, порушення координації, гіпогевзія, порушення циркадного ритму сну.

З боку органів зору.

Нечасто: кон'юнктивіт, біль в очах.

Рідко: скотома, знебарвлення склери, мідріаз, фотофобія, міопія, підвищене слезовиділення.

З боку органів слуху та лабіринту.

Нечасто: дзвін у вухах.

З боку серця.

Нечасто: стенокардія, тахікардія, прискорене серцебиття, підвищення частоти серцевих скорочень.

Рідко: миготлива аритмія, депресія сегмента ST, зниження амплітуди зубця T на електрокардіограмі.

Невідомо: інфаркт міокарда.

З боку судин.

Нечасто: підвищення артеріального тиску, приливи.

Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення.

Часто: диспное, кашель.

Нечасто: запалення верхніх дихальних шляхів, накопичення секрету в дихальних шляхах, дисфонія, алергічний риніт, подразнення горла, закладеність навколоносових пазух, кашльовий синдром верхніх дихальних шляхів, ринорея.

Рідко: біль у гортані, хропіння.

З боку шлунково-кишкового тракту.

Дуже часто: нудота.

Часто: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, блювання, запор, діарея, здуття живота, біль у животі, зубний біль, диспепсія, метеоризм, сухість у роті.

Нечасто: наявність свіжої крові у калі, гастрит, зміна ритму дефекації, відрижка, афтозний стоматит, біль у яснах.

Рідко: блювання з кров'ю, аномальний кал, наліт на язичку.

З боку шкіри та підшкірної тканини.

Часто: висипання, свербіж.

Нечасто: еритема, акне, підвищене потовиділення, нічне потовиділення.

Невідомо: тяжкі шкірні реакції, включаючи синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема, ангіоневротичний набряк.

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини.

Часто: артралгія, міалгія, біль у спині.

Нечасто: спазми м'язів, м'язово-скелетний біль у грудній клітці.

Рідко: ригідність суглобів, реберний хондрит.

З боку нирок та сечовидільної системи.

Нечасто: полакіурія, ніктурія.

Рідко: глюкозурія, поліурія.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз.

Нечасто: менорагія.

Рідко: вагінальні виділення, сексуальна дисфункція.

Загальні порушення та стани у місці введення.

Часто: біль у грудній клітці, стомлюваність.

Нечасто: дискомфорт за грудниною, грипоподібне захворювання, пірексія, астенія, слабкість.

Рідко: відчуття холоду, кіста.

Дослідження.

Часто: відхилення від норми результатів функціональної проби печінки.

Рідко: аномальні результати дослідження сперми, збільшення рівня С-реактивного білка, зниження рівня кальцію в крові.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції. Після реєстрації лікарського засобу дуже важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції. Це дає змогу проводити безперервний моніторинг співвідношення між користю і ризиками, пов'язаними із застосуванням цього лікарського засобу. Лікарям слід звітувати про будь-які підозрювані побічні реакції відповідно до вимог законодавства.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 30 °С у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

11 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, по 0,5 мг у блістері та 14 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, по 1,0 мг у блістері; 1 блістер, що містить 11 таблеток та

1 блістер, що містить 14 таблеток у картонній упаковці, що розкладається;

14 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, по 1,0 мг у блістері, по 2 блістери у картонній упаковці, що розкладається.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Р-Фарм Джермані ГмбХ / R-Pharm Germany GmbH.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Генріх-Мак-Штрассе 35, 89257 Іллертіссен, Німеччина/

Heinrich-Mack-Strasse 35, 89257 Illertissen, Germany