

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ЧЕМПІКС
(CHAMPIX)

Склад.

діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 0,5 мг вареникліну тартрату;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 1,0 мг вареникліну тартрату;

допоміжні речовини: мікрокристалічна целюлоза, кальцію фосфат двоосновний безводний, натрію кроскармелоза, діоксид кремнію колоїдний, стеарат магнію, Опадри® Білий (для таблеток 0,5 мг), Опадри® Блакитний (для таблеток 1 мг) та Опадри® Прозорий.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються при нікотинівій залежності. Варениклін.
Код АТС N07BA03.

Клінічні характеристики.

Показання.

Для позбавлення від тютюнової залежності.

Протипоказання.

Варениклін протипоказаний при підвищеній чутливості до вареникліну або будь-якого компонента препарату.

Спосіб застосування та дози.

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

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

Дні 1 – 3:	0,5 мг один раз на день
Дні 4 – 7:	0,5 мг двічі на день
День 8 до закінчення лікування:	1 мг двічі на день

Пацієнт повинен визначити дату припинення паління. Застосування вареникліну слід починати за тиждень до цієї дати.

Пацієнтам, які не можуть переносити побічні ефекти препарату Чемпікс, можна зменшити дозу тимчасово або постійно.

Таблетки вареникліну слід ковтати цілими, запиваючи водою. Варениклін можна приймати з їжею або без неї.

Лікування препаратом Чемпікс слід проводити протягом 12 тижнів.

Для пацієнтів, які успішно припинили палити наприкінці 12 тижнів, можна розглянути можливість призначення додаткового 12-тижневого курсу лікування препаратом Чемпікс у дозі 1 мг двічі на добу.

Пацієнтів, яким не вдалося кинути палити протягом 12 тижнів початкового лікування, або які після лікування знову почали палити, слід заохотити спробувати ще раз, як тільки були визначені та усунуті фактори, через які перша спроба виявилася невдалою.

У пацієнтів, що застосовують терапію з припинення куріння, ризик повернення до куріння зростає у

період одразу у після закінчення терапії. У пацієнтів з високим ризиком рецидиву потрібно розглянути зниження дози наприкінці.

Застосування для лікування пацієнтів з нирковою недостатністю:

Пацієнтам з нирковою недостатністю легкого ступеня (очікуваний кліренс креатиніну > 50 мл/хв та 80 мл/хв) та середнього (очікуваний кліренс креатиніну 30 мл/хв та 50 мл/хв) змінювати дозу не потрібно.

Пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (очікуваний кліренс креатиніну < 30 мл/хв) рекомендована доза вареникліну становить 1 мг один раз на добу. Перші три дні слід приймати 0,5 мг один раз на добу, а потім збільшити дозу до 1 мг один раз на добу. Клінічний досвід лікування вареникліном пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності обмежений.

Застосування для лікування пацієнтів з печінковою недостатністю:

Пацієнтам з печінковою недостатністю змінювати дозу вареникліну не потрібно.

Застосування для лікування пацієнтів літнього віку:

Пацієнтам літнього віку змінювати дозу не потрібно. Оскільки існує вірогідність, що у пацієнтів цієї вікової категорії функція нирок знижена, лікарі, які призначають варениклін, повинні враховувати нирковий статус пацієнта літнього віку (див. вище).

Застосування для лікування дітей:

Варениклін не рекомендується застосовувати для лікування дітей молодше 18 років через недостатню кількість даних про безпеку та ефективність препарату у цієї категорії осіб.

Побічні реакції.

Припинення паління за допомогою лікарського засобу або без нього пов'язане з різними симптомами. Наприклад, пацієнти, що намагалися кинути палити, повідомляли про дисфоричний або пригнічений стан, безсоння, дратівливість, розчарування або гнів, тривогу, неможливість зосередитися, збуджений стан, знижену частоту серцебиття, підвищений апетит або збільшення ваги. Припинення паління з медикаментозним лікуванням або без нього пов'язане з загостренням прихованого психічного захворювання. Не відомо чи пов'язані побічні реакції з лікуванням досліджуваним препаратом чи з припиненням споживання нікотину.

В клінічних дослідженнях брали участь приблизно 4000 пацієнтів, яких лікували вареникліном протягом року (середня тривалість - 84 дні). В цілому, коли розвивалася побічна реакція, її перший прояв спостерігався у перший тиждень лікування. Ступінь тяжкості, як правило, був легким та помірним, при чому частота побічних реакцій не залежала від віку, раси або статі.

Пацієнти, які приймали рекомендовану дозу, що становила 1 мг двічі на день, після періоду початкового титрування, найчастіше повідомляли про таку побічну дію, як нудота (28,6 %). В більшості випадків нудота мала місце на початку періоду лікування, ступінь тяжкості був від легкого до помірного, і вона рідко вимагала припинення лікування.

Коефіцієнт припинення лікування через побічні ефекти дорівнював 11,4 % в групі, що приймала варениклін, порівняно з 9,7 % в групі плацебо. В цій групі коефіцієнти припинення лікування через найбільш поширені побічні ефекти у пацієнтів, які приймали варениклін, були такими: нудота (2,7 % порівняно з 0,6 % в групі плацебо), головний біль (0,6 % порівняно з 1,0 % в групі плацебо), безсоння (1,3 % порівняно з 1,2 % в групі плацебо) та нічні жахи (0,2 % порівняно з 0,2 % в групі плацебо).

Всі побічні реакції, частота розвитку яких була вищою, ніж у групі плацебо, перелічені нижче відповідно до класу систем органів.

Інфекції: грибкові інфекції, вірусні інфекції.

Психічні розлади: кошмарні сновидіння, брадифренія, безсоння, перепади настрою, патологічне мислення, панічні реакції, зміни настрою.

Розлади з боку нервової системи: розлади сну через порушення циркадного ритму, порушення координації, запаморочення, дизартрія, дизгевзія, дисфорія, головний біль, гіпестезія, гіпогевзія, гіпертонія, летаргія, знижене лібідо, підвищення лібідо, тривожність, сонливість, тремор.

Розлади органа зора: біль в очах, світлобоязнь, скотома, зміна кольору склер, мідріаз, міопія, підвищення сльозовиділення.

Розлади слуху та вестибулярного апарату: дзвін у вухах.

Розлади діяльності серцево-судинної системи: фібриляція передсердь, сильне серцебиття.

Розлади з боку системи органів дихання: кашель, задишка, хрипота, синдром постназального набряку, закупорка дихальних шляхів, закупорка синусу, ринорея, хрипіння, подразнення горла, бронхіт, ринофарингіт, синусит, парафарингеальний біль.

Розлади шлунково-кишкового тракту: здуття живота, болі в животі, афтозний стоматит, запор, діарея, сухість у роті, диспепсія, відрижка, метеоризм, гастрит, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, біль в яснах, блювота з кров'ю, зміна кишечних випорожнень, аномальний кал, випорожнення з кров'ю, нудота, біль у шлунку, блювання, наліт на язичку.

Травний тракт та метаболізм: анорексія, знижений апетит, підвищений апетит, полідипсія.

Захворювання шкіри та підшкірної клітковини: акне, еритема, надмірна пітливість, свербіж, генералізований висип, нічне потіння.

Розлади скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: скутість в суглобах, м'язові спазми, біль у грудях, реберний хондрит.

Розлади функції нирок та сечовивідних шляхів: глікозурія, ніктурія, поліурія.

Розлади репродуктивної системи та грудних залоз: менорагія, порушення сексуальної функції, вагінальні виділення.

Загальні розлади та місцеві реакції: астенія, неприємні відчуття в грудній клітці, біль в грудній клітці, стомленість, нездужання, гіпертермія, відчуття холоду, порушення циркадного ритму сну, кіста.

Дослідження: підвищений артеріальний тиск, електрокардіограма – депресія сегменту ST, знижена амплітуда зубця T, підвищена частота серцевих скорочень, відхилення результатів функціональної проби печінки від норми, зниження числа тромбоцитів, збільшення ваги тіла, аномалія сперми, збільшення C реактивного білка, зниження кальцію крові.

Післяреєстраційні випадки інфаркту міокарда, депресії та суїцидального мислення повідомлялися у пацієнтів, що застосовують варениклін.

Передозування.

У клінічних дослідженнях, що проводилися перед виведенням препарату на ринок, не було відомостей про жоден випадок передозування.

У випадку передозування повинні проводитися звичайні заходи симптоматичної терапії.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність:

Достатні та добре контрольовані клінічні дослідження за участю вагітних жінок не проводилися. Під час вагітності варениклін слід застосовувати тільки, якщо очікувана користь для матері перевищуватиме потенційний ризик для плода.

Годування груддю:

Не відомо, чи виділяється варениклін з грудним молоком. У результаті досліджень на тваринах виявлено варениклін у грудному молоці. Рішення щодо, припинення годування груддю або застосування вареникліну слід приймати, враховуючи користь годування груддю для дитини та користь лікування вареникліном для жінки.

Діти. Варениклін не рекомендується застосовувати для лікування дітей молодше 18 років через недостатню кількість даних про безпеку та ефективність препарату у цієї категорії осіб.

Особливості застосування.

Вплив припинення паління: Фізіологічні зміни, що виникають внаслідок припинення паління при терапії вареникліном або без можуть змінити фармакокінетику або фармакодинаміку деяких лікарських засобів, внаслідок чого може знадобитися індивідуальний підбір доз цих препаратів (в числі прикладів

теофілін, варфарин та інсулін).

Позбавлення від тютюнової залежності з та без фармакотерапії пов'язано загостренням прихованих психіатричних хвороб (наприклад депресії). За пацієнтами, що мали в анамнезі психіатричні хвороби потрібно встановити спостереження та надати відповідні рекомендації.

Пригнічення настрою може бути симптомом відміни нікотину. Депресія, яка зрідка включає суїцидальне мислення та суїцид, повідомлена у пацієнтів, під час спроби кинути курити. Ці симптоми також були повідомлені під час спроб швидко кинути курити за допомогою Чемпіксу. Клініцисти повинні знати про можливі невідкладні стани депресії зі значущою симптоматикою у пацієнтів, що спробували кинути курити, а також повинні надати відповідні рекомендації

Відсутні будь-який клінічний досвід про застосування Чемпіксу пацієнтів з епілепсією.

Наприкінці лікування припинення застосування препарату Чемпікс супроводжувалось підвищенням роздратованості, прагненням запалити цигарку, депресією і/або безсонням майже в 3 % пацієнтів. Лікуючий лікар повинен відповідно проінформувати пацієнта й обдумати або розглянути потребу поступового зменшення дози препарату.

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

Чемпікс має вплив легкого та середнього ступеня на здатність керувати автомобілем або працювати зі складними механізмами. Чемпікс може бути причиною головокружіння та сонливості і тому можуть впливати на здатність керувати автомобілем або працювати зі складними механізмами. Пацієнтам слід порекомендувати з не керувати автомобілем або не працювати зі складними механізмами та іншими потенційно небезпечними видами діяльності, доки не буде з'ясовано, як саме даний препарат може впливати на здатність виконувати цю діяльність.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Не було виявлено жодних клінічно значущих взаємодій з іншими лікарськими засобами, виходячи із властивостей вареникліну та клінічного досвіду, накопиченого на даний час. Не рекомендується змінювати дозу вареникліну або нижчезказаних лікарських засобів, які приймаються одночасно.

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

Дослідження *in vitro* показують, що варениклін не пригнічує ензими цитохрому P450 (IC₅₀ > 6,400 нг/мл). На інгібування були випробувані такі ензими P450: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 та 3A4/5. Також варениклін не показав індукцію активності ензимів 1A2 та 3A4 цитохрому P450 в гепатоцитах людини *in vitro*. Отже, малоімовірно, щоб варениклін змінював фармакокінетику сполук, які, головним чином, метаболізуються ензимами цитохрому P450.

В дослідженнях *in vitro* було продемонстровано, що посередником у активному виділенні вареникліну із сечею виступає транспортер органічних катіонів людини, OAT2. При одночасному прийманні з інгібіторами OAT2 змінювати дозу ЧЕМПІКС не потрібно, оскільки підвищення системної експозиції вареникліну тартрату не буде клінічно значущим (див. нижче взаємодію з циметидином). Крім того, 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 (1 мг двічі на день) не впливає на фармакокінетику метформіну (500 мг двічі на день), що представляє собою субстрат OAT2. Метформін не впливає на фармакокінетику вареникліну.

Циметидин: Одночасне приймання інгібітору OAT2, циметидину (300 мг чотири рази на день) з вареникліном (2 мг одноразова доза) підвищувало системну експозицію вареникліну на 29 % через

зниження ниркового кліренсу останнього.

Дигоксин: варениклін (1 мг двічі на день) не змінював рівноважну фармакокінетику дігосину, що застосовувався у денній дозі 0,25 мг.

Варфарин: Варениклін (1 мг двічі на день) не змінював фармакокінетику при одноразовому застосуванні R- та S-варфарину у дозі у 25 мг. Варениклін не впливав на протромбіновий час (INR, міжнародне нормалізаційне відношення). Припинення паління саме по собі може призвести до змін у фармакокінетиці варфарину.

Застосування з іншими лікарськими засобами для припинення паління:

Бупропіон: Варениклін (1 мг двічі на день) не змінював рівноважну фармакокінетику бупропіону (150 мг двічі на день).

Нікотинзамісна терапія (НЗТ): Коли курці (N=24) протягом 12 днів одночасно приймали варениклін (1 мг двічі на день) та НЗТ (трансдермально 21 мг/день), то було відмічене статистично значуще зниження середнього показника систолічного тиску крові (в середньому на 2,6 мм рт. ст.), який 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 НЗТ.

Безпека та ефективність вареникліну при комбінованій терапії з іншими лікарськими засобами для позбавлення ніотинової залежності не досліджувалася.

Алкоголь: Обмежений клінічний досвід щодо одночасного застосування вареникліну та алкоголю.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Варениклін з високою афінністю та селективністю зв'язується з $\alpha 4\beta 2$ -нейрональними ніотиновими ацетилхоліновими рецепторами, де він діє як частковий агоніст – сполука з двома видами агоністичної активності – більш низькою внутрішньою активністю порівняно з ніотином, та як антагоніст в присутності ніотину.

Електрофізіологічні дослідження *in vitro* та нейрохімічні дослідження *in vivo* показали, що варениклін зв'язується з нейрональними ніотиновими ацетилхоліновими рецепторами $\alpha 4\beta 2$ та стимулює активність, опосередковану рецепторами, але на значно нижчому рівні, ніж нікотин. Нікотин конкурує за те саме місце зв'язування $\alpha 4\beta 2$ nAChR людини, до якого варениклін має більш високу спорідненість. Тому варениклін може ефективно блокувати здатність ніотину повністю активувати рецептори $\alpha 4\beta 2$ та мезолімбічну допамінову систему, нейрональний механізм, що лежить в основі закріплення рефлексу та задоволення, яке людина відчуває після паління. Варениклін - високо селективна речовина, що, зв'язується більш міцно з підтипом рецепторів $\alpha 4\beta 2$ ($K_i=0,15$ нМ), ніж з іншими загальними ніотиновими рецепторами ($\alpha 3\beta 4$ $K_i = 84$ нМ, $\alpha 7$ $K_i = 620$ нМ, $\alpha 1\beta\gamma\delta$ $K_i = 3,400$ нМ), або з неніотиновими рецепторами та транспортерами ($K_i > 1$ μ М, крім рецепторів 5-НТЗ: $K_i = 350$ нМ).

Ефективність вареникліну – результат часткової агоністичної активності вареникліну щодо ніотинового рецептора $\alpha 4\beta 2$, де його зв'язування забезпечує ефект, достатній для полегшення симптомів потягу та припинення куріння (агоністична активність), одночасно знижуючи ефекти винагородження та звикання до куріння шляхом перешкоджання зв'язування ніотину з рецепторами $\alpha 4\beta 2$ (антагоністична активність).

У клінічних дослідженнях було продемонстровано, що симптоми потягу та припинення куріння значно знижувалися порівняно з плацебо. Варениклін також значно знижує посилюючий ефект куріння, який може зберігати звичку до куріння у пацієнтів, які курили протягом дослідження у порівнянні з плацебо.

Фармакокінетика.

Всмоктування:

Максимальна концентрація вареникліну в плазмі зазвичай досягається через 3-4 год після перорального прийому. Після тривалого перорального прийому здоровими добровольцями, стабільний стан досягався в межах 4 днів. Фактично, після перорального прийому всмоктування

повне, а системна доступність - висока. Їжа або час приймання вареникліну не впливають на його пероральну біодоступність.

Розподіл:

Варениклін розподіляється у тканинах, в тому числі в тканини мозку. У стабільному стані уявний об'єм розподілу в середньому становив 415 л (% CV = 50). Зв'язування вареникліну протеїнами плазми низьке (20 %) та не залежить від віку пацієнта та функції нирок.

Метаболізм:

Варениклін підлягає мінімальному метаболізму, при чому 92 % виділяється у незмінному вигляді із сечею, а менше 10 % - у вигляді метаболітів. Другорядні метаболіти в сечі містять варениклін N-карбамілглюкуронід та гідроксиварениклін. В циркуляцію потрапляє 91 % пов'язаного з препаратом матеріалу. Другорядні метаболіти кругообігу включають варениклін N-карбамілглюкуронід та N-глюкозилварениклін.

Виділення:

Період напіввиведення вареникліну приблизно дорівнює 24 год. Ниркове виведення вареникліну відбувається головним чином, за допомогою клубочкової фільтрації в нирках разом з активною тубулярною секрецією за допомогою транспортера органічних катіонів, OAT2.

Лінійність/нелінійність:

Варениклін виявляє лінійну кінетику, якщо його приймають в одноразовій дозі (0,1-3 мг) або багаторазових дозах (1 - 3 мг/добу).

Фармакокінетика в особливих груп пацієнтів:

Немає 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 в аналізах фармакокінетики різних груп пацієнтів.

Застосування для лікування пацієнтів з печінковою недостатністю:

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

Застосування для лікування пацієнтів з нирковою недостатністю:

Фармакокінетика вареникліну не змінювалася у хворих з легкою нирковою недостатністю (очікуваний кліренс креатиніну > 50 мл/хв та 80 мл/хв). У пацієнтів з середнім ступенем ниркової недостатності (очікуваний кліренс креатиніну 30 мл/хв та 50 мл/хв) концентрація вареникліну підвищувалася в 1,5 раза порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок (очікуваний кліренс креатиніну > 80 мл/хв). У пацієнтів з важким ступенем ниркової недостатності (очікуваний кліренс креатиніну < 30 мл/хв) концентрація вареникліну підвищувалася у 2,1 раза. У пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності варениклін ефективно видалявся за допомогою гемодіалізу.

Застосування для лікування пацієнтів літнього віку:

Фармакокінетика вареникліну у пацієнтів літнього віку з нормальною функцією нирок (у віці 65 - 75 років) подібна до фармакокінетики дорослих пацієнтів молодшого віку. Пацієнтам з тяжким ступенем ниркової недостатності рекомендується підбирати дозу індивідуально.

Застосування для лікування дітей:

У ході дослідження за участю 22 хворих дітей у віці від 12 до 17 років (включно), які отримували одноразові дози вареникліну 0,5 мг та 1 мг, його фармакокінетика була приблизно пропорційна дозам в інтервалі 0,5 - 1 мг. Системна експозиція за оцінкою AUC_(0-inf) та нирковий кліренс вареникліну були порівнянні з дорослими

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: білі або майже білі, у формі капсули, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з відбитком "Pfizer" з одного боку та "CHX 0.5" – з іншого або світло-блакитні, у формі капсули, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з відбитком "Pfizer" з одного боку та "CHX 1.0" – з іншого;

Термін придатності. 18 місяців.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці при температурі не вище 30 °С.
Термін придатності

Категорія відпуску. За рецептом.

Упаковка. 11 таблеток, вкритих плівковою оболонкою та у блистері з 14 таблеток , вкритих плівковою оболонкою, у блистері, у картонній коробці.

Виробник. Пфайзер Хелс АБ, Швеція.

Місцезнаходження. Lindhagensgatan 133 S-11287, Stockholm, Sweden.