

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**04.10.2018 № 1810**  
**Реєстраційне посвідчення**  
**№ UA/9398/01/01**

**ЗМІНИ ВНЕСЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**25.01.2022 № 153**

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**ЧЕМПІКС**  
**(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 нікотинівій залежності. Варениклін. Код АТХ N07B A03.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Механізм дії. Варениклін із високою спорідненістю та селективністю зв'язується з  $\alpha 4\beta 2$ -нікотиновими 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  $\alpha 4\beta 2$ -нікотиновими ацетилхоліновими рецепторами нейронів і стимулює активність, опосередковану рецепторами, але на значно нижчому рівні, ніж нікотин. Нікотин конкурентно зв'язується з тією ж ділянкою  $\alpha 4\beta 2$ -нікотинових ацетилхолінових рецепторів нейронів 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 нікотинової 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 нікотиновими рецепторами ( $\alpha 3\beta 4$  —  $K_i = 84$  нмоль,  $\alpha 7$  —  $K_i = 620$  нмоль,  $\alpha 1\beta\gamma\delta$  —  $K_i = 3\,400$  нмоль) або ненікотиновими рецепторами і транспортерами ( $K_i > 1$  мкмоль, крім рецепторів 5-НТ3:  $K_i = 350$  нмоль).

Фармакодинамічна дія. Ефективність препарату Чемпікс як засобу для лікування нікотинової залежності обумовлена частковою агоністичною дією вареникліну стосовно  $\alpha 4\beta 2$ -нікотинових рецепторів, зв'язування з якими забезпечує зменшення симптомів потягу до паління і проявів синдрому відміни (агоністична дія) і одночасно запобігає зв'язуванню нікотину 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 нікотинової залежності була встановлена у трьох клінічних дослідженнях з участю хронічних курців ( $\geq 10$  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 нікотинової 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, наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

Дослідження 1 (n = 1022)		Дослідження 2 (n = 1023)	
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	Індекс постійного утримання, 9 – 52 тиждень

			утримання від паління	
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 %
Співвідношення шансів (Чемпікс порівняно з плацебо)	3,91 p < 0,0001	3,13 p < 0,0001	3,85 p < 0,0001	2,66 p < 0,0001
Співвідношення шансів (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 підкріплювальний ефект паління. У період активного лікування у рамках досліджень 1 і 2 у пацієнтів, рандомізованих до групи 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 підкріплювальний 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 підкріплювальний ефект нікотину 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-й тиждень в рамках подвійної сліпої фази лікування. Як основна вторинна кінцева точка використовувався індекс постійного утримання від паління 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. Перевага над плацебо при оцінці індексу постійного утримання від паління зберігалася до закінчення 52-го тижня. Основні результати дослідження наведено в таблиці 2.

Таблиця 2

Індекс безперервного утримання від паління серед пацієнтів, які лікувалися препаратом Чемпікс порівняно з плацебо

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

На сьогодні досвід клінічного застосування препарату Чемпікс чорношкірим пацієнтам обмежений, 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 CO, з 9-го по 12-й тиждень був більшим, так само як і з 9-го по 52-й тиждень, порівняно з індексом у пацієнтів групи плацебо. Підсумки за ключовими результатами наведено в таблиці 3.

Таблиця 3

Індекс безперервного утримання від паління серед пацієнтів, які лікувалися препаратом Чемпікс порівняно з плацебо

Індекс	Чемпікс n = 249	Плацебо n = 245	Співвідношення шансів (95 % ДІ), значення p
Індекс безперервного утримання, тиждень 9–12	45,0 %	11,8 %	7,08 (4,34; 11,55) p < 0,0001
Індекс безперервного утримання, тиждень 9–52	20,1 %	3,3 %	9,00 (3,97; 20,41) p < 0,0001

*Поступовий підхід до припинення паління*

Препарат Чемпікс оцінювали в рамках 52-тижневого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження за участю 1510 пацієнтів, які були не в змозі або не бажали кинути палити протягом чотирьох тижнів, але були готові поступово зменшити частоту паління протягом 12-тижневого періоду до повного припинення. Пацієнтів було рандомізовано в групу застосування препарату Чемпікс у дозі 1 мг двічі на добу (n = 760) та групу плацебо (n = 750) на період 24 тижні, після закінчення лікування за їх станом спостерігали протягом 52 тижнів. Пацієнтам було сказано зменшити кількість викурених сигарет принаймні на 50 відсотків до закінчення перших чотирьох тижнів лікування, а потім ще на 50 відсотків протягом четвертого — восьмого тижня лікування з метою досягнення повного утримання до 12 тижня. Після першого 12-тижневого етапу зменшення кількості сигарет пацієнти продовжували лікування протягом ще 12 тижнів. Серед

пацієнтів, які приймали Чемпікс, індекс безперервного утримання від паління був значно вищим порівняно з плацебо; основні результати дослідження наведено в таблиці 4.

Таблиця 4

Індекс безперервного утримання від паління серед пацієнтів, які лікувалися препаратом Чемпікс порівняно з плацебо

Індекс	Чемпікс n = 760	Плацебо n = 750	Співвідношення шансів (95 % ДІ), значення p
Індекс безперервного утримання, тиждень 15–24	32,1 %	6,9 %	8,74 (6,09; 12,53) p < 0,0001
Індекс безперервного утримання, тиждень 21–52	27,0 %	9,9 %	4,02 (2,94; 5,50) p < 0,0001

Профіль безпеки препарату Чемпікс у цьому дослідженні відповідав профілю дореєстраційних досліджень.

Пацієнти з серцево-судинними захворюваннями. Чемпікс оцінювали під час 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  $\geq 1$  % пацієнтів в обох групах у період лікування (або впродовж 30 днів після закінчення лікування) спостерігалися такі 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 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  $\geq 12$  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. 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 у зв'язку з серцево-судинними захворюваннями (при застосуванні препарату Чемпікс: 2 [0,05 %]; при застосуванні плацебо: 2 [0,07 %]) у групі застосування препарату Чемпікс і в групі застосування плацебо.

#### *Дослідження серцево-судинної безпеки за участю суб'єктів з або без психічних розладів в анамнезі*

Серцево-судинну безпеку препарату Чемпікс було оцінено у дослідженні за участю суб'єктів з або без психічних розладів в анамнезі (первинне дослідження; див. «*Безпека для нервово-психічної діяльності*») та в розширеному дослідженні серцево-судинної безпеки, що включало 4595 з 6293 суб'єктів, які закінчили первинне дослідження ( $N=8058$ ) та були під спостереженням до тижня 52. Серед усіх суб'єктів, які брали участь у первинному дослідженні, 1749 (21,7 %) мали середній ризик розвитку серцево-судинних захворювань та 644 (8,0 %) мали високий ризик за Фремінгемською шкалою.

Первинною кінцевою точкою був час до настання серйозної серцево-судинної події, що включала серцево-судинну смерть, нелетальний інфаркт міокарда або нелетальний інсульт протягом лікування. Летальні випадки та серйозні серцево-судинні події оцінювалися незалежною комісією на підставі замаскованих даних.

У таблиці 5 наведено частоту виникнення серйозних серцево-судинних подій та співвідношення ризиків порівняно з плацебо в усіх групах пацієнтів під час лікування та сумарно з урахуванням 30 днів після завершення терапії, а також у кінці дослідження.

Таблиця 5

Показник	Чемпікс N=2016	Бупропіон N=2006	НЗТ N=2022	Плацебо N=2014
<i>Під час лікування</i>				
Серйозні серцево-судинні події, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	1 (0,05)	4 (0,20)
<i>Співвідношення ризиків (95 % ДІ) у порівнянні з плацебо</i>	0,29 (0,05; 1,68)	0,50 (0,10; 2,50)	0,29 (0,05; 1,70)	
<i>Під час лікування та протягом 30 днів після його завершення</i>				
Серйозні серцево-судинні події, n (%)	1 (0,05)	2 (0,10)	2 (0,10)	4 (0,20)
<i>Співвідношення ризиків (95 % ДІ)</i>	0,29 (0,05; 1,70)	0,51 (0,10; 2,51)	0,50 (0,10; 2,48)	

у порівнянні з плацебо				
У кінці дослідження				
Серйозні серцево-судинні події, n (%)	3 (0,15)	9 (0,45)	6 (0,30)	8 (0,40)
Співвідношення ризиків (95 % ДІ) у порівнянні з плацебо	0,39 (0,12; 1,27)	1,09 (0,42; 2,83)	0,75 (0,26; 2,13)	

НЗТ — нікотинозамісна терапія.

Застосування препарату Чемпікс, бупропіону та нікотинозамісної терапії не було асоційоване з підвищеним ризиком розвитку побічних явищ з боку серцево-судинної системи у курців, що отримували лікування до 12 тижнів та були під наглядом протягом 1 року, у порівнянні з плацебо; однак з огляду на відносно малу загальну кількість випадків зв'язок не можна повністю встановити.

*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 у 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 СО, а як основна вторинна кінцева точка — індекс постійного утримання з 9-го по 52-й тиждень. Профіль безпеки вареникліну, у тому числі легеневої безпеки, був порівняним з профілем безпеки, 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) наведено у таблиці 6.

Таблиця 6

	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 %
Співвідношення шансів (Чемпікс у порівнянні 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 важкою депресією в анамнезі протягом останніх 2 років або під час поточного стабільного лікування. Рівень позбавлення від залежності у цій групі був порівняним з таким 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 психічних 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 %).

Загалом 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 терапевтичної дози). Під час періоду активного лікування частота явищ, пов'язаних із суїцидальністю, у 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 прийому вареникліну була незмінною; в групі прийому плацебо частка таких пацієнтів у фазі після закінчення лікування була нижчою. Хоча випадків завершеного самогубства не було, один з пацієнтів 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.

*Безпека для нервово-психічної діяльності*

Дослідження за участю пацієнтів із наявністю або з відсутністю психічного розладу в анамнезі. Варениклін оцінювали у ході рандомізованого подвійного сліпого з активним контролем і плацебо-контрольованого дослідження за участю пацієнтів із наявністю психічного розладу (психіатрична когорта, N = 4074) та пацієнтів без психічного розладу (непсихіатрична когорта, N = 3984) в анамнезі. Суб'єкти дослідження віком 18–75 років, які палять не менше ніж 10 цигарок на добу, були рандомізовані у співвідношенні 1 : 1 : 1 : 1 у такі групи лікування: вареникліном у дозі 1 мг 2 рази на добу, бупропіоном (продлонгованої дії) у дозі 150 мг 2 рази на добу, групу нікотинозамісної терапії (трансдермальний нікотинний пластир) у дозі 21 мг на добу з поступовим зменшенням дози, групу плацебо – на період лікування в 12 тижнів; надалі за їх станом спостерігали протягом 12 тижнів після закінчення лікування.

Первинною кінцевою точкою оцінки безпеки для пацієнтів була комбінація таких психоневрологічних побічних реакцій: тяжкі випадки тривоги, депресії, нездорового самопочуття або ворожисть та/або помірна або тяжка ажитація, агресія, маячня,



галюцинації, гоміцидальні ідеї, манія, паніка, параноя, психоз, суїцидальне мислення, суїцидальна поведінка або самогубство.

В таблиці 7 наведено частоту виникнення комбінованої первинної кінцевої точки, тобто розвитку комбінації психоневрологічних побічних реакцій, по групах лікування та значенню різниці ризиків [95 % ДІ (довірчий інтервал)] в порівнянні з плацебо в непсихіатричній когорті. Крім цього, в таблиці 7 показано частоту виникнення комбінованої кінцевої точки з розвитком тяжких психоневрологічних побічних реакцій.

Таблиця 7

Показник	Непсихіатрична когорта N = 3984			
	Варениклін	Бупропіон	НЗТ	Плацебо
Кількість пацієнтів, що отримали лікування	990	989	1006	999
Комбінована первинна кінцева точка (психоневрологічні побічні реакції), n (%)	13 (1,3)	22 (2,2)	25 (2,5)	24 (2,4)
Різниця ризиків (95 % ДІ) порівняно з плацебо	-1,28 (-2,40, -0,15)	-0,08 (-1,37, 1,21)	-0,21 (-1,54, 1,12)	
Комбінована кінцева точка (тяжкі психоневрологічні побічні реакції), n (%)	1 (0,1)	4 (0,4)	3 (0,3)	5 (0,5)

НЗТ — трансдермальний нікотинний пластир для нікотинозамісної терапії.

Частота виникнення реакцій в комбінованій первинній кінцевій точці була низькою у всіх групах лікування і була аналогічною або нижчою під час застосування кожного з препаратів у порівнянні з плацебо. Застосування вареникліну, бупропіону та нікотинозамісної терапії у пацієнтів непсихіатричної когорти не пов'язувалось зі значно підвищеним ризиком розвитку психоневрологічних побічних реакцій в комбінованій первинній кінцевій точці в порівнянні з плацебо (95 % ДІ були нижчими або включали нуль).

Частка суб'єктів дослідження з суїцидальним мисленням та/або поведінкою за Колумбійською шкалою оцінки серйозності суїцидальних намірів (Columbia-Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS) була аналогічною в групах вареникліну та плацебо протягом лікування, а також протягом періоду подальшого спостереження без лікування, що показано в таблиці 8.

Таблиця 8

Показник	Непсихіатрична когорта N = 3984			
	Варениклін N = 990 n (%)	Бупропіон N = 989 n (%)	НЗТ N = 1006 n (%)	Плацебо N = 999 n (%)
Під час лікування				
Оцінена кількість	988	983	996	995
Суїцидальна поведінка та/або мислення	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,7)
Суїцидальна поведінка	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Суїцидальне мислення	7 (0,7)	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (0,6)
Під час подальшого спостереження				

Оцінена кількість	807	816	800	805
Суїцидальна поведінка та/або мислення	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)
Суїцидальна поведінка	0	1 (0,1)	0	0
Суїцидальне мислення	3 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,4)	4 (0,5)

НЗТ — трансдермальний нікотинний пластир для нікотинозамісної терапії.

Під час лікування зареєстровано одне самогубство пацієнта в непсихіатричній когорті, який отримував плацебо.

У таблиці 9 наведено частоту виникнення комбінованої первинної кінцевої точки, тобто розвитку комбінації психоневрологічних побічних реакцій, по групах лікування та значенню різниці ризиків (95 % ДІ) в порівнянні з плацебо в психіатричній когорті. Також показано окремі компоненти кінцевої точки.

Крім цього, в таблиці 9 показано частоту виникнення комбінованої кінцевої точки з розвитком тяжких психоневрологічних побічних реакцій.

Таблиця 9

Показник	Психіатрична когорта N = 4074			
	Варениклін	Бупропіон	НЗТ	Плацебо
Кількість пацієнтів, що отримали лікування	1026	1017	1016	1015
Комбінована первинна кінцева точка (психоневрологічні побічні реакції), n (%)	67 (6,5)	68 (6,7)	53 (5,2)	50 (4,9)
Різниця ризиків (95 % ДІ) порівняно з плацебо	1,59 (-0,42, 3,59)	1,78 (-0,24, 3,81)	0,37 (-1,53, 2,26)	
Компоненти комбінованої первинної кінцевої точки (психоневрологічні побічні реакції), n (%)				
Тривога <sup>a</sup>	5 (0,5)	4 (0,4)	6 (0,6)	2 (0,2)
Депресія <sup>a</sup>	6 (0,6)	4 (0,4)	7 (0,7)	6 (0,6)
Нездорове самопочуття <sup>a</sup>	0	1 (0,1)	0	0
Ворожість <sup>a</sup>	0	0	0	0
Ажитація <sup>b</sup>	25 (2,4)	29 (2,9)	21 (2,1)	22 (2,2)
Агресія <sup>b</sup>	14 (1,4)	9 (0,9)	7 (0,7)	8 (0,8)
Маячня <sup>b</sup>	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)	0
Галюцинації <sup>b</sup>	5 (0,5)	4 (0,4)	2 (0,2)	2 (0,2)
Гоміцидальні ідеї <sup>b</sup>	0	0	0	0
Манія <sup>b</sup>	7 (0,7)	9 (0,9)	3 (0,3)	6 (0,6)
Паніка <sup>b</sup>	7 (0,7)	16 (1,6)	13 (1,3)	7 (0,7)
Параноя <sup>b</sup>	1 (0,1)	0	0	2 (0,2)
Психоз <sup>b</sup>	4 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,3)	1 (0,1)
Суїцидальна поведінка <sup>b</sup>	1 (0,1)	1 (0,1)	0	1 (0,1)
Суїцидальне мислення <sup>b</sup>	5 (0,5)	2 (0,2)	3 (0,3)	2 (0,2)
Самогубство <sup>b</sup>	0	0	0	0

Комбінована кінцева точка (тяжкі психоневрологічні побічні реакції), n (%)	14 (1,4)	14 (1,4)	14 (1,4)	13 (1,3)
--	----------	----------	----------	----------

<sup>a</sup> Тяжка побічна реакція.

<sup>b</sup> Побічна реакція помірної тяжкості або тяжка.

НЗТ — трансдермальний нікотинний пластир для нікотинозамісної терапії.

Відзначалася більша кількість реакцій у пацієнтів психіатричної когорти в порівнянні з пацієнтами непсихіатричної когорти. Частота виникнення реакцій в комбінованій кінцевій точці була вищою у кожній групі активного лікування в порівнянні з плацебо. Однак застосування вареникліну, бупропіону та нікотинозамісної терапії у пацієнтів психіатричної когорти не пов'язувалось зі значно підвищеним ризиком розвитку психоневрологічних побічних реакцій в комбінованій первинній кінцевій точці в порівнянні з плацебо (95 % ДІ включали нуль).

У психіатричній когорті частка суб'єктів дослідження з суїцидальним мисленням та/або поведінкою за Колумбійською шкалою оцінки серйозності суїцидальних намірів була однаковою в групах вареникліну та плацебо протягом лікування, а також протягом періоду подальшого спостереження без лікування, що показано в таблиці 10.

Таблиця 10

Показник	Психіатрична когорта N = 4074			
	Варениклін N = 1026 n (%)	Бупропіон N = 1017 n (%)	НЗТ N = 1016 n (%)	Плацебо N = 1015 n (%)
Під час лікування				
Оцінена кількість	1017	1012	1006	1006
Суїцидальна поведінка та/або мислення	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Суїцидальна поведінка	0	1 (0,1)	0	2 (0,2)
Суїцидальне мислення	27 (2,7)	15 (1,5)	20 (2,0)	25 (2,5)
Під час подальшого спостереження				
Оцінена кількість	833	836	824	791
Суїцидальна поведінка та/або мислення	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)
Суїцидальна поведінка	1 (0,1)	0	1 (0,1)	1 (0,1)
Суїцидальне мислення	14 (1,7)	4 (0,5)	9 (1,1)	11 (1,4)

НЗТ — трансдермальний нікотинний пластир для нікотинозамісної терапії.

Жодного самогубства не було зареєстровано у психіатричній когорті.

Найчастішими побічними реакціями у пацієнтів, що отримували варениклін в цьому дослідженні, були реакції, аналогічні тим, що спостерігалися під час дореєстраційних досліджень.

Пацієнти обох когорт, які отримували лікування вареникліном, демонстрували статистичну перевагу щодо утримання від паління, що підтверджувалось рівнем СО, з 9-го по 12-

й тиждень та з 9-го по 24-й тиждень у порівнянні з пацієнтами, які лікувались за допомогою бупропіону, нікотинного пластиру та плацебо (див. таблицю 11). В таблиці 11 наведені основні результати стосовно ефективності.

Таблиця 11

	Непсихіатрична когорта	Психіатрична когорта
Індекс безперервного утримання, тиждень 9–12, n/N (%)		
Варениклін	382/1005 (38,0 %)	301/1032 (29,2 %)
Бупропіон	261/1001 (26,1 %)	199/1033 (19,3 %)
НЗТ	267/1013 (26,4 %)	209/1025 (20,4 %)
Плацебо	138/1009 (13,7 %)	117/1026 (11,4 %)
Порівняння терапій: співвідношення шансів (95 % ДІ), значення P		
Варениклін у порівнянні з плацебо	4,00 (3,20, 5,00), P < 0,0001	3,24 (2,56, 4,11), P < 0,0001
Бупропіон у порівнянні з плацебо	2,26 (1,80, 2,85), P < 0,0001	1,87 (1,46, 2,39), P < 0,0001
НЗТ у порівнянні з плацебо	2,30 (1,83, 2,90), P < 0,0001	2,00 (1,56, 2,55), P < 0,0001
Варениклін у порівнянні з бупропіоном	1,77 (1,46, 2,14), P < 0,0001	1,74 (1,41, 2,14), P < 0,0001
Варениклін у порівнянні з НЗТ	1,74 (1,43, 2,10), P < 0,0001	1,62 (1,32, 1,99), P < 0,0001
Індекс безперервного утримання, тиждень 9–24, n/N (%)		
Варениклін	256/1005 (25,5 %)	189/1032 (18,3 %)
Бупропіон	188/1001 (18,8 %)	142/1033 (13,7 %)
НЗТ	187/1013 (18,5 %)	133/1025 (13,0 %)
Плацебо	106/1009 (10,5 %)	85/1026 (8,3 %)
Порівняння терапій: співвідношення шансів (95 % ДІ), значення P		
Варениклін у порівнянні з плацебо	2,99 (2,33, 3,83), P < 0,0001	2,50 (1,90, 3,29), P < 0,0001
Бупропіон у порівнянні з плацебо	2,00 (1,54, 2,59), P < 0,0001	1,77 (1,33, 2,36), P < 0,0001
НЗТ у порівнянні з плацебо	1,96 (1,51, 2,54), P < 0,0001	1,65 (1,24, 2,20), P = 0,0007
Варениклін у порівнянні з бупропіоном	1,49 (1,20, 1,85), P = 0,0003	1,41 (1,11, 1,79), P = 0,0047
Варениклін у порівнянні з НЗТ	1,52 (1,23, 1,89), P = 0,0001	1,51 (1,19, 1,93), P = 0,0008

ДІ — довірчий інтервал;

НЗТ — трансдермальний нікотинний пластр для нікотинозамісної терапії.

#### Метааналіз безпеки для нервово-психічної діяльності та обсерваційні дослідження

Аналіз даних клінічних досліджень не виявив підвищеного ризику виникнення серйозних психоневрологічних явищ під час прийому вареникліну порівняно з плацебо. Крім того, незалежні клінічні спостереження не підтвердили підвищеного ризику виникнення серйозних психоневрологічних явищ у пацієнтів, які отримували лікування вареникліном, порівняно з пацієнтами, яким було призначено нікотинозамісну терапію або бупропіон.

#### 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 реакції становила: нудота (2,7 % порівняно з 0,6 % у групі плацебо), головний біль (0,6 % порівняно

з 1,0 % 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).

Аналіз даних клінічних досліджень.

Було проведено метааналіз 5 рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень, у яких брали участь 1907 пацієнтів (1130 приймали варениклін, 777 — плацебо), для оцінювання суїцидального мислення та поведінки за Колумбійською шкалою оцінки серйозності суїцидальних намірів (Columbia-Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS). Цей метааналіз включав одне дослідження (N = 127) за участю пацієнтів із шизофренією або шизоафективним розладом в анамнезі та ще одне дослідження (N = 525) за участю пацієнтів із депресією в анамнезі. Результати не продемонстрували підвищення частоти розвитку суїцидального мислення та/або поведінки в пацієнтів, які отримували лікування вареникліном, порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо, як показано в таблиці 12. З 55 пацієнтів, у яких спостерігалася суїцидальне мислення або поведінка, 48 (24, що приймали варениклін, і 24 — плацебо) були з двох досліджень за участю пацієнтів із шизофренією, шизоафективним розладом чи депресією в анамнезі. Кілька пацієнтів повідомили про такі явища в трьох інших дослідженнях (4, що приймали варениклін, і 3 — плацебо).

Таблиця 12

Кількість пацієнтів і відношення ризиків розвитку суїцидального мислення та/або поведінки за шкалою C-SSRS на основі метааналізу даних 5 клінічних досліджень, у яких порівнювали варениклін і плацебо

Показник	Варениклін (N = 1130)	Плацебо (N = 777)
Пацієнти з суїцидальним мисленням та/або поведінкою* [n (%)]**	28 (2,5)	27 (3,5)
Пацієнто-роки застосування	325	217
Відношення ризиків <sup>#</sup> (95 % ДІ)	0,79 (0,46; 1,36)	

\* З них один пацієнт у кожній групі повідомляв про суїцидальну поведінку.

\*\* Пацієнти, у яких згадані явища спостерігалися впродовж 30 днів після лікування; % не визначається дослідженням.

<sup>#</sup> Відношення ризиків частоти виникнення на 100 пацієнто-років.

Було проведено метааналіз 18 рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих клінічних досліджень для оцінювання безпеки вареникліну для нервово-психічної діяльності. Ці дослідження включали 5 вищезгаданих досліджень, у яких використовувалася шкала C-SSRS і загалом брали участь 8521 пацієнт (5072, що отримували варениклін, 3449 — плацебо), у деяких з них спостерігалися психічні розлади. Результати продемонстрували аналогічну частоту виникнення комбінованих психоневрологічних побічних реакцій, окрім порушень сну, у пацієнтів, яких лікували вареникліном, порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо, з відношенням ризиків 1,01 (95 % ДІ: 0,89–1,15). Об'єднані дані цих 18 досліджень продемонстрували аналогічну частоту виникнення окремих категорій психічних явищ у пацієнтів, яких лікували вареникліном, порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо. У таблиці 13 вказано категорії психічних побічних реакцій, окрім порушень сну, про які повідомлялося найчастіше ( $\geq 1\%$ ).

Таблиця 13

Психічні побічні реакції, що спостерігали у  $\geq 1\%$  пацієнтів, за даними 18 клінічних досліджень

	Варениклін (N = 5072)	Плацебо (N = 3449)
Тривожні розлади і симптоми тривоги	253 (5,0)	206 (6,0)
Депресивні розлади та порушення настрою	179 (3,5)	108 (3,1)
Некласифіковані розлади та порушення настрою	116 (2,3)	53 (1,5)

Числа (відсотки) відповідають кількості пацієнтів, щодо яких повідомлялось про відповідні реакції.

#### *Клінічні спостереження.*

У чотирьох клінічних спостереженнях, кожне з яких включало від 10 000 до 30 000 пацієнтів, яких лікували вареникліном, в скоректованих аналізах порівнювався ризик виникнення серйозних психоневрологічних явищ, включаючи госпіталізацію у зв'язку з психоневрологічними явищами й летальним і нелетальним заподіянням собі шкоди, у пацієнтів, які отримували лікування вареникліном, порівняно з пацієнтами, яким було призначено нікотинозамісну терапію або бупропіон. Усі дослідження були ретроспективними когортними дослідженнями, у яких брали участь пацієнти із психічними порушеннями в анамнезі та без них. У всіх дослідженнях були застосовані статистичні методи контролю факторів, котрі ускладнюють інтерпретацію результатів, включаючи переважне призначення вареникліну здоровішим пацієнтам, тому певна можливість спотворення даних все ж існує.

У двох дослідженнях не було виявлено відмінностей у ризиках госпіталізації із психоневрологічних причин між пацієнтами, яких лікували вареникліном, та пацієнтами, яких лікували нікотиновими пластирами (відношення ризиків 1,14; 95 % довірчий інтервал [ДІ]: 0,56–2,34 у першому дослідженні та 0,76; 95 % ДІ: 0,40–1,46 у другому дослідженні). Можливість виявлення відмінностей у цих двох дослідженнях була обмежена. Третє дослідження не продемонструвало відмінностей у ризиках виникнення психічних побічних реакцій, діагностованих під час відвідування відділення невідкладної допомоги або прийому в стаціонар, між пацієнтами, яких лікували вареникліном та пацієнтами, яких лікували бупропіоном (відношення ризиків 0,85; 95 % ДІ: 0,55–1,30). За даними звітів, отриманих після виходу препарату на ринок, застосування бупропіону може бути пов'язане із виникненням психоневрологічних побічних реакцій.

Четверте дослідження не продемонструвало підвищення ризику летального й нелетального заподіяння собі шкоди (відношення ризиків 0,88; 95 % ДІ: 0,52–1,49) у пацієнтів, яким було призначено варениклін, порівняно з пацієнтами, яким було призначено нікотинозамісну терапію. Випадки самогубств упродовж трьох місяців після початку лікування пацієнтів кожним із лікарських засобів спостерігалися рідко (2 випадки на 31 260 пацієнтів, котрих лікували вареникліном, і 6 випадків на 81 545 пацієнтів, яким надавали замісну терапію).

#### *Когортне дослідження застосування під час вагітності*

У популяційному когортному дослідженні проводили порівняння немовлят, які зазнали впливу препарату Чемпікс *in utero* (N=335), з немовлятами, матері яких палили під час вагітності (N=78412), та з немовлятами, матері яких не палили (N=806438). У цьому дослідженні немовлята, які зазнали впливу препарату Чемпікс *in utero*, у порівнянні з немовлятами, матері яких палили під час вагітності, мали нижчі рівні вроджених мальформацій (3,6 % у порівнянні з 4,3 %); у жінок, які приймали Чемпікс, спостерігалися нижчі рівні мертвородження (0,3 % у порівнянні з 0,5 %), передчасних пологів (7,5 % у порівнянні з 7,9 %), низької маси тіла плода відповідно до гестаційного віку (12,5 % у порівнянні з 17,1 %) та передчасного розриву плодових оболонок (3,6 % у порівнянні з 5,4 %).

#### *Діти*

Ефективність та безпеку вареникліну оцінювали у рандомізованому подвійно сліпому плацебо-контрольованому дослідженні за участю 312 пацієнтів віком від 12 до 19 років, які палили в середньому щонайменше 5 цигарок на добу протягом 30 днів до залучення у випробування і за тестом Фагерстрома на нікотиніву залежність отримали оцінку мінімум 4 бали. Пацієнтів розподілили за віком (12–16 років і 17–19 років) і масою тіла ( $\leq 55$  кг і  $> 55$  кг). Протягом двох тижнів проводилося титрування. Після цього пацієнтів із масою

тіла > 55 кг рандомізували для отримання вареникліну в дозі 1 мг два рази на добу (група високої дози) або 0,5 мг два рази на добу (група низької дози). Пацієнти з масою тіла ≤ 55 кг отримували варениклін у дозі 0,5 мг два рази на добу (група високої дози) або 0,5 мг один раз на добу (група низької дози). Період лікування тривав 12 тижнів. Після цього було розпочато 40-тижневий період без лікування. Протягом дослідження пацієнтам надавалися консультації відповідно до віку.

У таблиці 14 за даними зазначеного дослідження за участю дітей наведено порівняння індексів постійного утримання від паління (CAR) з 9 по 12 тиждень всієї вибірки дослідження і вибірки пацієнтів віком 12–17 років. Усі показники підтверджені результатами аналізу сечі на вміст котиніну.

Таблиця 14

CAR за період з 9 по 12 тиждень (%)	Загальна вибірка n/N (%)	Пацієнти віком 12– 17 років n/N (%)
Група високої дози вареникліну	22/109 (20,2 %)	15/80 (18,8 %)
Група низької дози вареникліну	28/103 (27,2 %)	25/78 (32,1 %)
Плацебо	18/100 (18,0 %)	13/76 (17,1 %)
Порівняння схем лікування	Відношення ризиків для показника CAR за період з 9 по 12 тиждень (95 % ДІ) [значення P]	
Група високої дози вареникліну і плацебо	1,18 (0,59; 2,37) [0,6337]	1,13 (0,50; 2,56) [0,7753]
Група низької дози вареникліну і плацебо	1,73 (0,88; 3,39) [0,1114]	2,28 (1,06; 4,89) [0,0347]*

\* Це значення P не вважається статистично значущим. Попередньо заданий статистичний аналіз був зупинений після того, як порівняння груп високої дози вареникліну і плацебо у загальній вибірці дослідження не досягло статистичної значущості.

ДІ — довірчий інтервал;

N — кількість рандомізованих пацієнтів;

n — кількість пацієнтів, які на кожному візиті з 9 по 12 тиждень включно підтверджували, що не палили і не використовували жодної іншої нікотиновмісної продукції з моменту останнього візиту/контакту (за допомогою опитувальника щодо паління) і на кожному із таких візитів отримували підтвердження цих слів за результатом тесту сечі на вміст котиніну.

#### 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 (при його пероральному застосуванні) 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 (≤ 20 %) та не залежить від віку пацієнта та функції нирок. У гризунів варениклін проходить крізь плаценту та проникає у грудне молоко.

**Біотрансформація.** 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 в кровообігу включають варениклін N-карбамілглюкуронід та N-глюкозилварениклін.

Дослідження *in vitro* продемонстрували, що варениклін не інгібує ферменти цитохрому P450 (IC50 > 6400 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 OAT2 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

**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 групах пацієнтів.** У спеціальних дослідженнях фармакокінетики та при аналізі фармакокінетики різних груп пацієнтів було продемонстровано, що не існує клінічно значущих відмінностей у фармакокінетиці вареникліну залежно від віку, раси, статі, статусу курця пацієнта або застосування супутніх лікарських засобів.

**Пацієнти з печінковою недостатністю.** Через відсутність значного метаболізму у печінці фармакокінетика вареникліну не повинна зазнавати впливу у пацієнтів з печінковою недостатністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

**Пацієнти з нирковою недостатністю.** Фармакокінетика вареникліну не змінювалася у хворих із нирковою недостатністю легкого ступеня (кліренс креатиніну > 50 мл/хв та ≤ 80 мл/хв). У пацієнтів із нирковою недостатністю помірного ступеня (кліренс креатиніну ≥ 30 мл/хв та ≤ 50 мл/хв) концентрація вареникліну підвищувалася у 1,5 раза 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 раза. У пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності варениклін ефективно видалявся за допомогою гемодіалізу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

**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 (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Рекомендації щодо застосування препарату пацієнтам літнього віку зі зниженою функцією нирок наведено у розділі «Спосіб застосування та дози».

**Діти.** Дослідження фармакокінетики проводилися при застосуванні вареникліну однократно та багаторазово дітям віком 12–17 років. Було виявлено, що фармакокінетика була приблизно пропорційною досліджуваним дозам 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 вареникліну у рівноважному стані була у середньому вища (приблизно на 40 %) у дітей з масою тіла ≤ 55 кг порівняно з такою у дорослих. Чемпікс не рекомендується для застосування дітям, оскільки його ефективність не була продемонстрована для цієї популяції (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Фармакодинаміка»).

### **Клінічні характеристики.**

**Показання.** Для позбавлення від тютюнової залежності у дорослих.

### **Протипоказання.**

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-яких інших допоміжних речовин препарату.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**



З огляду на властивості вареникліну та клінічний досвід, накопичений на сьогодні, 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.

Зважаючи на результати дослідження *in vitro*, малоімовірно, що 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 (див. розділ «Фармакокінетика»), а отже, змінювати дозу препарату Чемпікс 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 метформін не 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 (див. розділ «Особливості застосування»).

**Алкоголь.** Клінічний досвід щодо потенційної взаємодії вареникліну та алкоголю обмежений. Після виходу препарату на ринок було отримано повідомлення про посилення токсичного впливу алкоголю на пацієнтів, які застосовували варениклін. Причинного зв'язку між цими явищами та прийомом вареникліну встановлено не було.

**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 препарату Чемпікс 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, спостерігалися зміни мислення або поведінки, тривога, психоз, зміни настрою, агресивна поведінка, депресія; суїцидальне мислення, поведінка та наміри.

Велике рандомізоване подвійне сліпе з активним контролем плацебо-контрольоване дослідження було проведено з метою порівняння ризику виникнення серйозних

психоневрологічних явищ у пацієнтів із наявністю або відсутністю тяжких психічних розладів в анамнезі, які отримували терапію вареникліном, бупропіоном і нікотинним пластырем з метою припинення паління або приймали плацебо. Первинною кінцевою точкою оцінки безпеки для пацієнтів була комбінація психоневрологічних побічних реакцій, зареєстрованих під час постреєстраційного періоду застосування препарату.

Застосування вареникліну у пацієнтів із наявністю або відсутністю психічного розладу в анамнезі не пов'язувалось із підвищеним ризиком розвитку тяжких психоневрологічних побічних реакцій в комбінованій первинній кінцевій точці порівняно з плацебо (див. підрозділ «Дослідження за участю пацієнтів із наявністю або з відсутністю психічного розладу в анамнезі» розділу «Фармакодинаміка»).

Пригнічення настрою, що інколи включає суїцидальне мислення та наміри, може бути симптомом відміни нікотину.

Лікарі мають бути проінформовані про можливий розвиток тяжких психоневрологічних симптомів у пацієнтів, які намагаються кинути палити, як із застосуванням лікарських засобів, так і без їх застосування. Застосування вареникліну слід негайно припинити у разі виникнення тяжких психоневрологічних симптомів і слід негайно зв'язатись з лікарем для зміни режиму лікування.

*Психічні розлади в анамнезі.* Припинення паління, як із застосуванням лікарських засобів, так і без їхнього застосування, пов'язувалось із загостренням основного психічного захворювання (наприклад депресії).

У дослідженнях позбавлення від нікотинової залежності із застосуванням препарату Чемпікс було отримано дані щодо пацієнтів із тяжкими психічними розладами в анамнезі (див. розділ «Фармакодинаміка»).

У клінічному дослідженні стосовно позбавлення від нікотинової залежності психоневрологічні побічні реакції частіше реєструвались у пацієнтів із психічними розладами в анамнезі, ніж у пацієнтів без психічних розладів в анамнезі, незалежно від варіанту терапії (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Слід бути обережними щодо пацієнтів, які мали в анамнезі психічні порушення, також пацієнтам слід надавати відповідні рекомендації.

*Судоми.* У клінічних дослідженнях та під час постреєстраційного застосування препарату повідомлялося про випадки виникнення судом у пацієнтів, які застосовували Чемпікс, незалежно від того, були судоми в анамнезі або ні. Препарат Чемпікс слід застосовувати з обережністю пацієнтам із судомами в анамнезі чи з будь-якими іншими станами, що потенційно знижують судомний поріг.

*Припинення лікування.* Припинення застосування препарату Чемпікс наприкінці лікування супроводжувалося підвищенням дратівливості, прагненням палити, депресією та/або безсонням у майже 3 % пацієнтів. Лікарю, що призначає терапію, слід попередити про це пацієнта та у разі необхідності розглянути можливість поступового зменшення дози препарату.

*Серцево-судинні явища.* Пацієнтів, які застосовують Чемпікс, слід попередити про необхідність проінформувати 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 (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

*Реакції гіперчутливості.* Під час постреєстраційного застосування препарату 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 внаслідок виникнення дихальної недостатності. Пацієнтам з такими симптомами слід припинити застосування вареникліну та негайно звернутися до 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 або шкірних реакцій та негайно звернутися до лікаря.

*Допоміжні речовини.* Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг) натрію на таблетку, тобто практично вільний від натрію.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

*Вагітність.* Помірна кількість даних щодо застосування вареникліну вагітним жінкам свідчить про відсутність мальформативної та фетальної/неонатальної токсичності препарату (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність. Як запобіжний захід бажано уникати застосування вареникліну під час вагітності.

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

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

*Фертильність.* Клінічної інформації щодо впливу вареникліну на фертильність немає.

*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 спричиняти запаморочення, сонливість та тимчасову втрату свідомості 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 прийому їжі.

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. Лікування препаратом Чемпікс слід проводити протягом 12 тижнів.

Для пацієнтів, які успішно припинили палити наприкінці 12-го тижня, можна розглянути можливість призначення додаткового 12-тижневого курсу лікування препаратом Чемпікс у дозі 1 мг двічі на добу для полегшення симптомів синдрому відміни (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Поступовий підхід до відмови від куріння із застосуванням препарату Чемпікс рекомендується для пацієнтів, які не в змозі або не бажають різко кинути палити. Пацієнти повинні зменшити частоту куріння протягом перших 12 тижнів лікування й кинути палити до кінця цього періоду лікування. Пацієнти повинні продовжувати приймати препарат Чемпікс протягом ще 12 тижнів, загалом протягом 24 тижнів лікування (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Повторна спроба кинути палити з допомогою препарату Чемпікс може бути вдалою для пацієнтів, які самі прагнуть кинути палити, але не змогли досягти цього під час попередньої терапії препаратом Чемпікс або повернулися до паління після закінчення терапії.

Пацієнтам, які не можуть переносити побічні реакції, що виникли внаслідок застосування препарату Чемпікс, можна знизити дозу до 0,5 мг двічі на добу тимчасово або постійно. 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 < 30 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.* Чемпікс не рекомендується для застосування дітям, оскільки його ефективність не була продемонстрована для цієї популяції (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

### ***Передозування.***

У клінічних дослідженнях не було повідомлень про передозування.

У разі передозування необхідно проводити звичайну симптоматичну терапію.

Було продемонстровано, що варениклін виводиться шляхом діалізу у пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності (див. розділ «Фармакологічні властивості»), проте немає досвіду застосування діалізу після передозування.

### ***Побічні реакції.***

*Резюме профілю безпеки.* 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. При розробці та аналізі досліджень препарату Чемпікс не проводили визначення того, які побічні реакції пов'язані з лікуванням досліджуваним препаратом, а які – з припиненням уживання нікотину. Побічні реакції спостерігалися у передреєстраційних дослідженнях 2–3 стадії та 18 плацебо-контрольованих передреєстраційних та постмаркетингових дослідженнях, що включали близько 5000 пацієнтів, які застосовували варениклін.

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.

*Резюме побічних реакцій.* Нижче приведені всі побічні реакції, частота розвитку яких була вищою, ніж у групі плацебо. Побічні реакції зазначені 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 ( $\geq 1/10000$  —  $< 1/1000$ ).

У кожній групі за частотою небажані ефекти представлено у порядку зниження ступеня 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.

Нечасто: гіперглікемія.

Рідко: цукровий діабет, полідипсія.

*З боку психіки.*

Дуже часто: аномальні сновидіння, безсоння.

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

Рідко: психоз, сомнамбулізм, патологічна поведінка, дисфорія, брадифренія.

*З боку нервової системи.*

Дуже часто: головний біль.

Часто: сонливість, запаморочення, дисгевзія.

Нечасто: судоми, тремор, летаргія, гіпестезія.

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

Частота невідома: тимчасова втрата свідомості.

*З боку органів зору.*

Нечасто: кон'юнктивіт, біль в очах.

Рідко: скотома, зміна забарвлення склери, мідріаз, фотофобія, міопія, підвищене сльозовиділення.

*З боку органів слуху та лабіринту.*

Нечасто: дзвін у вухах.

*З боку серця.*

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

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

*З боку судин.*

Нечасто: підвищення артеріального тиску, припливи.

*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.

Рідко: 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 реакції 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.

\* Частота оцінена відповідно до даних постреєстраційного обсерваційного когортного дослідження.

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

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 30 °C 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 Іллертиссен, Німеччина/

Heinrich-Mack-Strasse 35, 89257 Illertissen, Germany.

**або\***

**Виробник.**

Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ /  
Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH.

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Бетрібштетте Фрайбург, Мусвальдаль 1, 79090 Фрайбург, Німеччина /  
Betriebsstatte Freiburg, Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg, Germany.

Дата останнього перегляду. **25.01.2022**

*\* В інструкції, що буде вкладена в картонну упаковку, буде зазначений лише один виробник (той, що був задіяний для випуску серії).*